

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Raphael Rodrigues da Costa

**AYAHUASCA E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO TRANSLACIONAL DA REGULA-
ÇÃO NEUROBIOLÓGICA EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS**

São Paulo
2022

Raphael Rodrigues da Costa – RA: 009295

AYAHUASCA E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO TRANSLACIONAL DA REGULAÇÃO NEUROBIOLÓGICA EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo
2022**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Costa, Raphael Rodrigues da
Ayahuasca e depressão: uma revisão translacional da regulação
neurobiológica em modelos pré-clínicos / Raphael Rodrigues da Costa. --
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
130 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2022.

1. Antidepressivos 2. Modelos animais de doenças 3. Neurobiologia 4.
Neurofarmacologia 5. N, N – dimetiltryptamina I. Xylaras, Beatriz Duarte
Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8527

Raphael Rodrigues da Costa

AYAHUASCA E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO TRANSLACIONAL DA REGULAÇÃO NEUROBIOLÓGICA EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS

São Paulo, 18 de maio de 2022

Professora Orientadora (Prof^a. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras)

Professora Examinadora (Banca Interna) (Prof^a. Dra. Ilka Schincariol Vercellino)

Professora Examinadora (Banca Externa) (Prof^a. Dra. Renata Mazaro e Costa)

São Paulo

2022

Resumo

A depressão é um transtorno mental heterogêneo, de curso variável, e de resposta ao tratamento inconsistente, apresentando uma alta taxa de refratariedade e recaída entre os pacientes submetidos a terapia com fármacos antidepressivos. Medidas imperativas para o desenvolvimento de farmacoterapias antidepressivas rápidas, efetivas e seguras têm sido implementadas, e mais recentemente, observações acerca do potencial terapêutico dos psicodélicos têm sido feitas para o transtorno da depressão, incluindo da *ayahuasca*. Apesar da grande euforia sobre a premissa dessas drogas e seu uso na psicoterapia, de algumas formas, a pesquisa pré-clínica sobre os psicodélicos tem ficado para trás em relação aos seus estudos clínicos, e, com a *ayahuasca*, não é diferente. Evidências associadas ao potencial terapêutico do chá de *ayahuasca*, composições semelhantes e/ou seus principais compostos psicoativos na regulação de aspectos associados ao transtorno da depressão em modelos pré-clínicos foram revisadas com base em artigos disponíveis em bibliotecas e revistas virtuais, relevando a importância deste tipo de investigação e sua premissa na psicoterapia ao qual podem conferir dados relevantes para a prática clínica eficaz e segura e do maior entendimento da farmacologia dos psicodélicos. Efeitos antidepressivos e ansiolíticos de doses únicas de *ayahuasca* vistos nos estudos presentes tanto em modelos animais, como em ensaios clínicos de fase I e II, demonstram uma promissora ferramenta terapêutica, com relativa segurança no seu uso, e com um potencial vasto, mas que ainda necessita ser mais bem explorada, em especial, dos mecanismos específicos por trás dos efeitos antidepressivos exercidos pelos seus componentes, assim como dos aspectos toxicológicos que podem impor um risco àqueles que desejam conhecer desta bebida, incluindo além do seu uso no contexto ritualístico.

Palavras – chave: *N,N*-Dimetiltryptamina. Alcaloides da harmala. Neurobiologia. Neurofarmacologia. Antidepressivos. Modelos animais. Modelos animais de doença.

Abstract

Depression is a heterogeneous mental disorder, with a variable course, and inconsistent treatment response, with a high rate of refractoriness and relapse among patients undergoing therapy with antidepressant drugs. Imperative measures for the development of fast, effective and safe antidepressant pharmacotherapies have been implemented, and more recently, observations regarding the therapeutic potential of psychedelics have been made for depression disorder, including *ayahuasca*. Despite the great euphoria over the premise of these drugs and their use in psychotherapy, in some ways preclinical research on psychedelics has lagged behind their clinical studies, and with *ayahuasca* is no different. Evidences associated with the therapeutic potential of *ayahuasca* tea, similar compositions and/or its main psychoactive compounds in the regulation of aspects associated with depression disorder in preclinical models were reviewed based on articles available in virtual libraries and journals, highlighting the importance of this type of investigation and its premise in psychotherapy which can provide relevant data for effective and safe clinical practice and a greater understanding of the pharmacology of psychedelics. Antidepressant and anxiolytic effects of single doses of *ayahuasca* seen in studies present both in animal models and in phase I and II clinical trials demonstrate a promising therapeutic tool, with relative safety in its use, and with a vast potential, but that still needs to be better explored, in particular, the specific mechanisms underlying the antidepressant effects exerted by its components, as well as the toxicological aspects that may pose a risk to those who wish to experience this decoction, as well as beyond to its use in the ritualistic context.

Keywords: *N,N*-Dimethyltryptamine. Harmala Alkaloids. Beta-carbolines. Neurobiology. Neuropharmacology. Antidepressive Agents. Animal models. Disease models.

Lista de figuras

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Cipó mariri (<i>Banisteriopsis caapi</i>) | 7 |
| Figura 2 – Arbusto de chacrona (<i>Psychotria viridis</i>)..... | 8 |
| Figura 3 – Estruturas químicas dos principais componentes do chá de <i>ayahuasca</i> e da serotonina..... | 9 |
| Figura 4 – Principais alcaloides componentes do chá de <i>ayahuasca</i> e seus respectivos metabólitos | 13 |
| Figura 5 – Vista sagital do sistema serotoninérgico central | 27 |
| Figura 6 – Vista sagital do sistema noradrenérgico central | 30 |
| Figura 7 – Vista sagital do sistema dopaminérgico central | 32 |
| Figura 8 – Via de biossíntese das catecolaminas | 33 |
| Figura 9 – Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, estruturas cerebrais e mediadores químicos envolvidos na sua função e regulação..... | 38 |
| Figura 10 – Mecanismos neurotróficos em diferentes estados neurobiológicos... 44 | |
| Figura 11 – Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste do nado forçado e avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado | 50 |
| Figura 12 – Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste de suspensão de cauda e avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado..... | 51 |
| Figura 13 – Porcentagem relativa à preferência da sacarose sobre a água mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado | 52 |
| Figura 14 – Expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pg/ μ g no hipocampo mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado | 53 |
| Figura 15 – Expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pg/ μ g no córtex pré-frontal mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado | 53 |
| Figura 16 – Concentrações de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em μ g/dL mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado | 55 |

Lista de figuras (continuação)

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 17 – Peso corporal dos animais em gramas mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 57 |
| Figura 18 – Peso da glândula adrenal em gramas mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 57 |
| Figura 19 – Porcentagem relativa da dimensão da zona fasciculada mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 58 |
| Figura 20 – Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste do nado forçado mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona..... | 59 |
| Figura 21 – Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste de suspensão de cauda mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 59 |
| Figura 22 – Número de explorações verticais (<i>rearings</i>) no campo aberto mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 60 |
| Figura 23 – Concentração plasmática de corticosterona em µg/mL mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona..... | 61 |
| Figura 24 – Concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) hipocámpais em pg/g mediante avaliação da atividade antidepressiva da <i>ayahuasca</i> em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona | 61 |

Lista de tabelas

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Concentrações dos principais alcaloides em diferentes preparações do chá de <i>ayahuasca</i> de acordo com a região de preparo..... | 10 |
| Tabela 2 – Receptores serotoninérgicos, sua função relevante a atividade cerebral, sistema de sinalização, atividade desempenhada e localização no sistema nervoso central..... | 29 |
| Tabela 3 – Receptores adrenérgicos e sistema de sinalização | 31 |
| Tabela 4 – Descrição da quantificação de alcaloides do chá de <i>ayahuasca</i> através da cromatografia líquida de alta performance (HPLC) expresso em mg/mL referente a 1 mL | 56 |

Lista de abreviações

2-MTHBC 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina

3-AIA ácido-3-indoleacético

5-HT 5-hidroxitriptamina

5-HTIAA ácido 5-hidroxi-indoleacético

5-MeO-DMT 5-metoxi-dimetiltriptamina

5-OH-DMT 5-hidroxi-dimetiltriptamina

ACTH hormônio adreno-corticotrófico

AMPC adenosina monofosfato cíclica

BDNF fator neurotrófico derivado do cérebro

BPRS Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve

$C_{m\acute{a}x}$ concentração máxima

CREB proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPC

CRH hormônio liberador de corticotrofina

CONFEN Conselho Federal de Entorpecentes

CYP citocromo oxidase

DA dopamina

DIMED Divisão Nacional de Medicamentos

DL₅₀ dose letal em 50% da amostra

DMT *N,N*-dimetiltriptamina

DMT-NO DMT-N-óxido

EPM labirinto em cruz elevada

FST teste do nado forçado

HAM-D Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão

HML harmalina

HMO harmolol

HPA hipotálamo-pituitária-adrenal

HPLC cromatografia líquida de alta performance

HRM harmina

HRO harmol

IP₃ inositol trifosfato

ISRN inibidor seletivo de receptação de norepinefrina

Lista de abreviações (continuação)

ISRS inibidor seletivo de receptação de serotonina

LC *locus ceruleus*

LTP potencialização a longo prazo

LTD depressão a longo prazo

LSD dietilamida do ácido lisérgico

MADRS Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg

MAO monoamino oxidase

NE norepinefrina

NMT N-metiltriptamina

OF campo aberto

OMS Organização Mundial da Saúde

SNC sistema nervoso central

SPECT tomografia por emissão de fóton único

$t_{1/2}$ meia-vida

THH tetrahydroarmina

THO tetrahydroarmol

$T_{m\acute{a}x}$ tempo máximo

TST teste de suspensão de cauda

TPH triptofano hidroxilase

UCMS estresse crônico imprevisível moderado

UDV União do Vegetal

VTA área tegmental ventral

Sumário

| | | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | O QUE É A DEPRESSÃO: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS GERAIS..... | 1 |
| 1.2 | OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: POR QUE TENDEM A FALHAR? | 4 |
| 1.3 | PSICODÉLICOS E <i>AYAHUASCA</i> : O QUE SÃO, CONTEXTUALIZAÇÃO DE USO E FARMACOLOGIA..... | 6 |
| 1.4 | HISTÓRICO DOS PSICODÉLICOS: PREMISAS NO ÂMBITO CLÍNICO DA DEPRESSÃO E LACUNAS DA PESQUISA MODERNA | 14 |
| 1.5 | MODELOS PRÉ-CLÍNICOS DE ESTUDO: O QUE TÊM A OFERECER?..... | 17 |
| 2 | OBJETIVO | 21 |
| 3 | METODOLOGIA | 22 |
| 4 | DESENVOLVIMENTO | 23 |
| 4.1 | NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO: PRINCIPAIS HIPÓTESES SOBRE SUA FISIOPATOLOGIA, SEU SISTEMA FISIOLÓGICO E ESTADO ALTERADO | 23 |
| 4.1.1 | HIPÓTESE MONOAMINÉRGICA | 23 |
| 4.1.2 | DESREGULAÇÃO DO EIXO HPA, ESTRESSE E NEUROINFLAMAÇÃO | 37 |
| 4.1.3 | ALTERAÇÕES NA PLASTICIDADE NEURONAL E DA CAPACIDADE DE NEUROGÊNESE | 42 |
| 4.2 | MODELOS PRÉ-CLÍNICOS DE ESTUDO DA DEPRESSÃO: APLICAÇÕES E EFEITOS OBSERVADOS NO USO DA <i>AYAHUASCA</i> E SEUS COMPONENTES | 45 |
| 4.3 | O QUE SE SABE SOBRE O POTENCIAL DO CHÁ DE <i>AYAHUASCA</i> : UMA ABORDAGEM TRANSLACIONAL..... | 67 |
| 5 | CONCLUSÃO | 72 |
| | REFERÊNCIAS..... | 73 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 O que é a depressão: aspectos clínicos e epidemiológicos gerais

A depressão é um transtorno mental heterogêneo, de curso variável, e de resposta ao tratamento inconsistente, apresentando uma alta taxa de refratariedade e recaída entre os pacientes submetidos a terapia com fármacos antidepressivos (BELMAKER; AGAM, 2008; KORTE et al., 2015). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017), em uma escala global, há uma estimativa de que 300 milhões de pessoas sejam afetadas por esta doença.

Esta psicopatologia afeta de forma indiferente e independente de gênero (ainda que se observe uma prevalência maior em pessoas do sexo feminino), raça, e idade pode se estabelecer temporalmente em diferentes momentos da vida, de forma recorrente ou prolongada; e em diferentes graus de gravidade, que, conseqüentemente, podem resultar em debilidades no exercício de funções em diversos ramos da vida, tanto no aspecto físico, como social e da relação humana, cognitivo, e profissional, sendo considerada a causa líder de debilitação mundial em termos de perdas totais de anos de vida (WARAICH et al., 2004; LYNESS et al., 2006; KESSLER; ÜSTÜN, 2008; ALONSO et al., 2010; CUIJIPERS; BEEKMAN; REYNOLDS, 2012; OMS, 2012, 2017).

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (2013), a caracterização da sintomatologia da depressão maior (sendo este o tipo de depressão mais investigado) e o seu critério diagnóstico consiste na presença de no mínimo cinco dos sintomas descritos a seguir, com uma extensão temporal de, no mínimo, duas semanas: transtornos cognitivos e do humor expressos na forma de tristeza e melancolia; anedonia (falta de prazer); perda de peso e apetite; sentimentos de culpa, baixa autoestima e de valor próprio; complicações no sono; sensações de cansaço; baixa concentração; pensamentos ou idealizações recorrentes, planos, ou tentativas de morte e suicídio.

O total de perdas associadas a debilidade no exercício das atividades profissionais devido ao impacto da depressão é estimado entre 30,1 e 51,5 bilhões de dólares anualmente, o que enfatiza o fardo que a doença traz ao nível econômico. Somado a este fato, o custo estimado para o tratamento destes pacientes dentro dos próximos

15 anos é de 16 trilhões de dólares, ao passo que a OMS advertia o crescente peso da doença sobre a questão financeira, colocando a mesma como a segunda doença mais cara em termos de custo mundial até o ano de 2020 (OMS, 2008; TOMLINSON, 2013).

Devido a recente e imprevisível pandemia de COVID-19, um novo alerta emergia em um segundo plano à pandemia sob as autoridades de saúde mundiais: uma crise iminente de saúde mental. De acordo com a OMS (2022), dados mais recentes demonstram uma crescente de 25% na prevalência global de ansiedade e depressão, dado que é reflexo de uma série de agentes estressores presentes, uma delas sendo o isolamento social, além de restrições na vida profissional, busca de apoio a entes queridos e no engajamento nas comunidades. O estresse crônico, como será posteriormente detalhado, atua como um dos principais fatores para o desencadeamento de transtornos relacionados ao humor e o medo, como a depressão e a ansiedade, respectivamente (KESSLER et al., 1996; BALLENGER, 1999; NINAN, 1999; CRYAN; HOLMES, 2005; NUTT; STEIN, 2006).

Apesar das preocupações dos potenciais riscos da pandemia de COVID-19 à saúde mental, com cerca de 90% dos países instituindo medidas de assistência psicossocial em resposta à mesma, grandes lacunas e preocupações ainda persistem. Com o aumento na incidência de problemas relacionados à saúde mental, grandes rupturas foram observadas em relação aos serviços de atenção básica à saúde mental, se tornando uma das áreas mais prejudicadas entre as demais de saúde essencial; ainda que se tenha observado uma melhora na situação dado ao final de 2021, muitas pessoas continuam incapazes de obter os cuidados e apoio de que necessitam para condições de saúde mental pré-existentes e recém-desenvolvidas. Infelizmente, a situação ressalta uma escassez global crônica de recursos de saúde mental que continua até hoje (OMS, 2022). De acordo com o Atlas de Saúde Mental da OMS (2021), cerca de 2% entre os governos de todo o mundo investiram seus orçamentos em saúde voltados para a saúde mental, e países de baixa renda dispõem de cerca de 1 trabalhador para cada 100.000 pessoas.

A despeito de sua alta prevalência, atingindo cerca de 20% da população geral, e sendo considerada uma das principais doenças psiquiátricas existentes, os mecanismos biológicos e etiológicos envolvidos na depressão ainda não são

completamente elucidados (KESSLER et al., 2003; BELMAKER; AGAM, 2008; KORTE et al., 2015).

1.2 Opções farmacológicas para tratamento da depressão: por que tendem a falhar?

O aspecto multifacetado da etiologia da depressão e a complexidade por trás da fisiopatologia dessa doença é uma das explicações pela resposta variável ao tratamento, no qual, múltiplos mecanismos envolventes são reconhecidos, por vezes atuando em sinergismo, variando desde implicações nos processos de sinalização molecular, celular, da rede neural, em mecanismos modulatórios, imunológicos e da expressão genética (MAHAR et al., 2014; JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018).

Atualmente, o déficit de concentração de serotonina (ou 5-hidroxitriptamina, 5-HT) é considerado como a principal hipótese neuroquímica justificável para o aparecimento dos sintomas depressivos, no qual, está relacionado a uma série de transtornos cognitivos, comportamentais e do humor, funcionais, e doenças degenerativas, que vão desde a síndrome de dependência e abuso de substâncias como o etilismo, autismo, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção, hiperatividade, senescência, e a própria depressão (MCKENNA, 2004).

Os tratamentos farmacológicos convencionais de primeira linha para uma série de transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão, utilizam de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), além dos inibidores não-seletivos de recaptção de serotonina, ao qual também elevam a concentração de outras monoaminas, como por exemplo, a norepinefrina – NE; que, no entanto, possuem desvantagens como medicamentos: eles possuem uma latência alta para os efeitos terapêuticos serem observados na ordem de duas a seis semanas; além de uma taxa acima de 40% de refratariedade; e um perfil extensivo de adversidades que compromete a complacência no esquema do tratamento (CRYAN; LUCKI, 2000; KIRSCH; SCOBORIA; MOORE, 2002; KIRSCH et al., 2002; MONCRIEFF; WESSELY; HARDY, 2004; MONCRIEFF; KIRSCH, 2005; PILC; WIEROŃSKA; SKOLNICK, 2013).

Corroborando com o último dado exposto, em uma avaliação prospectiva e randomizada extensiva sobre as diferentes estratégias terapêuticas antidepressivas em pacientes com depressão maior sem sintomas psicóticos realizada em 2001, cerca de 16% dos participantes desistiram do estudo devido a problemas de tolerância a terapia, 36,8% atingiram remissão após um primeiro tratamento com um antidepressivo,

e 40% das remissões eventualmente evoluíram com recaídas (MCGRATH et al., 2008).

Considerando a problemática que envolve a compreensão da fisiopatologia da depressão e da sua implicação na intervenção terapêutica deste transtorno, medidas imperativas para o desenvolvimento de farmacoterapias antidepressivas rápidas, efetivas e seguras têm sido implementadas (PILC; WIEROŃSKA; SKOLNICK, 2013). Neste impulso para a busca de novas possibilidades de tratamento farmacológico para a depressão, uma crescente atenção tem sido observada nos psicodélicos, especialmente com a vasta quantidade de investigações neste campo no início do século XXI e nos anos subsequentes (MURNANE, 2018).

1.3 Psicodélicos e *ayahuasca*: o que são, contextualização de uso e farmacologia

A terminologia ‘psicodélicos’ tem sido associada a uma série de compostos químicos, com estruturas químicas, farmacologia, e efeitos psicoativos diversos. Esta terminologia denota que estes compostos exercem efeitos de “manifestação da mente”, como também descreve a etimologia da sua tradução literal do grego (DOS SANTOS et al., 2016); e uma definição de Grinspoon e Bakalar (1979) caracteriza que:

Uma droga psicodélica é aquela que, sem causar dependência física, desejo, distúrbios fisiológicos importantes, delírio, desorientação ou amnésia, mais ou menos confiavelmente produz pensamento, humor e mudanças perceptivas que de outra forma raramente experimentadas, exceto em sonhos, exaltação contemplativa e religiosa, flashes memória involuntária vívida e psicoses agudas.

Nomenclaturas outras como ‘alucinógenos’ (que causam efeitos semelhantes a alucinações) e ‘psicotomiméticos’ (efeito ou experiência que se assemelha a um estado de psicose) também têm sido aplicadas para denominar essa classe de compostos, porém, enfatizam aspectos únicos da experiência que podem não ser exclusivamente vivenciadas ao consumo dessas drogas (GRINSPOON; BAKALAR, 1979; STEVENS, 1987). Substâncias consideradas como psicodélicos “clássicos” são restritas às classes químicas das fenetilaminas (como a mescalina), triptaminas (como a psilocibina e a *N,N*-dimetiltriptamina – DMT) e ergolinas (como a dietilamida do ácido lisérgico – LSD). Nesta mesma classificação, são essencialmente agonistas parciais de receptores serotoninérgicos, e exercem sua ação psicoativa principalmente por sua grande afinidade ao subtipo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (DOS SANTOS et al., 2016; MURNANE, 2018).

Essas substâncias têm sido usadas por milênios em contextos sincréticos e religiosos por diversos grupos – em especial de origem indígenas – como um ‘enteógeno’, ou seja, consideravelmente por seu aspecto de induzir estados alterados de consciência que podem se assemelhar a experiências místicas, ou como um facilitador da conexão com o plano espiritual, o que justifica tal uso histórico e abrangente (SCHULTES; HOFMANN, 1992; MEYER; QUENZER, 2005). Vale aqui destacar a importância do uso de alucinógenos encontrados na natureza e seu uso nas Américas para a finalidade religiosa e espiritual, em especial, da mescalina por grupos indígenas

na região norte do México; a psilocibina, na América Central, e, por fim, a DMT, o principal alucinógeno encontrado nas bebidas *ayahuasca* e *jurema* nas regiões Norte (principalmente amazônica, por grupos indígenas ali pertencentes) e Nordeste do Brasil, respectivamente (SCHULTES; HOFMANN, 1992).

A *ayahuasca* tem sua nomenclatura derivada da língua indígena Quéchuá que significa “cipó da alma” (LUNA, 1986; TUPPER, 2002). É uma bebida preparada na forma de chá (infusão) de duas plantas principais que contribuem sinergicamente para o seu efeito psicoativo: o cipó mariri, *Banisteriopsis caapi* (Figura 1), e as folhas do arbusto de chacrona, *Psychotria viridis* (Figura 2) (CAMERON; OLSON, 2018).

Figura 1: Cipó mariri (*Banisteriopsis caapi*).



Fonte: (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

Figura 2: Arbusto de chacrona (*Psychotria viridis*).



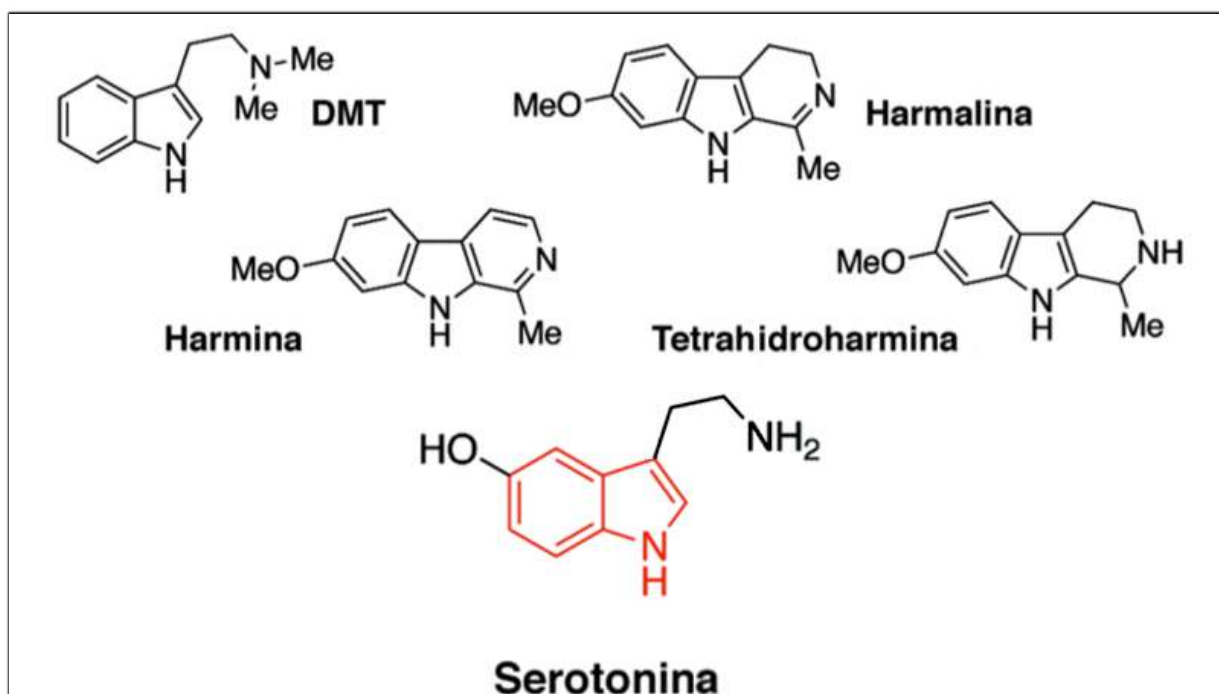
Fonte: (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

A *B. caapi*, componente chave do chá de *ayahuasca*, foi primeiramente descrita por Morton (1931). Pertencente a família Malpighiaceae, este cipó contém essencialmente a classe de substâncias conhecidas como β -carbolinas; dentro desta classe, três compostos constituem os principais alcaloides presentes nas infusões de *ayahuasca*: a harmina (HRM), a harmalina (HML), e a tetrahydroharmina (THH) (CAMERON; OLSON, 2018). A HRM e a HML desempenham efeitos periféricos e centrais como inibidores reversíveis da enzima monoamino oxidase (MAO), o que resulta na elevação de concentração de monoaminas na fenda sináptica, e não somente isso, mas torna o principal componente alucinogênico do chá de *ayahuasca* biodisponível oralmente; e a THH desempenha ação central como um fraco inibidor seletivo de recaptção da serotonina (UDENFRIEND et al., 1958; BUCKHOLTZ; BOGGAN, 1977; AIRAKSINEN et al., 1987; CALLAWAY et al., 1999; CAMERON; OLSON, 2018).

Por sua vez, os arbustos de chacrona – descritos por Ruiz e Pavón (1799) e pertencentes a família Rubiaceae –, dão origem ao principal alcaloide psicoativo que exerce os efeitos psicodélicos desta bebida classicamente enteógena: a DMT

(CALLAWAY et al., 1999; CAMERON; OLSON, 2018). Assim como outras triptaminas e indoleaminas alucinogênicas da mesma classe, desempenha principalmente ações psicoativas e psicodélicas como agonista parcial de receptores serotoninérgicos, com ênfase para os subtipos de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (KEISER et al., 2009; NICHOLS, 2004; NICHOLS, 2016). O consumo da DMT está intimamente associado à ingestão da *ayahuasca*, utilizado regularmente nas cerimônias das sociedades religiosas, como Santo Daime e União do Vegetal (UDV) (DOS SANTOS; BOUSO; HALLAK, 2017).

Figura 3: Estruturas químicas dos principais componentes do chá de *ayahuasca* e da serotonina.



Legenda: DMT: Dimetiltriptamina.

Nota: Vale aqui destacar a presença do anel indólico representado em vermelho sob a estrutura química da serotonina, e a sua identificação nas diferentes estruturas químicas dos componentes do chá da *ayahuasca*, ao qual, pode justificar, em parte, os efeitos neurológicos e psicotrópicos centrais exercidas por elas.

Fonte: Adaptado de (CAMERON, L. P.; OLSON, D. E., 2018).

Dependendo de fatores fitogeográficos, métodos de extração, e plantas utilizadas no preparo da decocção – no qual, variações outras da infusão já foram descritas (SCHULTES, 1957; PINKLEY, 1969; MCKENNA; TOWERS, 1984; MCKENNA; TOWERS; ABBOTT, 1984a, b; LUNA; AMARINGO, 1991; SCHULTES; RAFFAUF, 1992; OTT, 1994) –, a composição e concentração dos alcaloides presentes na mistura, e os efeitos subjetivos observados após o consumo podem variar de acordo com a

região e a sazonalidade (HASHIMOTO; KAWANISHI, 1975; MCKENNA, 2004; RIBA; BARBANOJ, 2005; GABLE, 2007; SIMÃO et al., 2019).

Tais variações podem ser observadas, por exemplo, nos preparos da *ayahuasca* na Colômbia e no Equador, onde a planta *Diplopterys cabrerana* é frequentemente usada ao invés vez da *P. viridis* como fonte de DMT (SCHULTES; HOFMANN, 1992; LUNA, 2011). Com a prática do uso de outras plantas no preparo do chá, especialmente nos contextos indígenas e mestiços (SCHULTES; HOFMANN, 1992; LUNA, 2011), outros alucinógenos como a 5-metoxi-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) (SCHULTES, 1957) e/ou a 5-hidroxi-dimetiltriptamina (5-OH-DMT) (HASHIMOTO; KAWANISHI, 1975) podem ser encontrados em sua composição, no qual, a 5-MeO-DMT apresenta um efeito de 4 a 10 vezes mais potente que a DMT em sujeitos humanos (MCKENNA; TOWERS, 1984; OTT, 1999). Na tabela 1, é possível observar as diferenças entre as concentrações dos principais alcaloides presentes no chá de *ayahuasca*, variando de acordo com a região que é preparada.

Tabela 1: Concentrações dos principais alcaloides em diferentes preparações do chá de *ayahuasca* de acordo com a região de preparo.

| Preparações de <i>ayahuasca</i> | DMT (mg/mL) | HRM (mg/mL) | HML (mg/mL) | THH (mg/mL) | Alcaloides totais (mg/mL) | Referência |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------------------|
| Rio Purús ^a | 0,13 | 0,15 | S./. | 0,05 | 0,33 | (RIVIER; LINDGREN, 1972) |
| União do Vegetal | 0,24 | 1,70 | 0,20 | 1,07 | 3,21 | (CALLAWAY et al., 1999) |
| Pucallpa ^b | 0,60 | 4,67 | 0,41 | 1,60 | 7,28 | (MCKENNA; TOWERS; ABBOTT, 1984a) |

^a Um rio que corre entre o Brasil e o Peru. ^b Uma cidade do Peru. DMT: *N,N*-dimetiltriptamina; HRM: Harmina; HML: Harmalina; THH: Tetrahydroharmina; S./.: Sem Informação.

Fonte: (BRITO-DA-COSTA et al., 2020).

A regulamentação da *ayahuasca* no Brasil é tampouco inconclusa sob as diferentes restrições perante os atos regulamentares de esfera internacional que proíbem o uso de substâncias psicotrópicas e as medidas provisórias que permitem o uso desta decocção em contexto religioso no país.

A primeira política instituída em 1985 pela Divisão Nacional de Medicamentos (DIMED – atual Agência de Vigilância Sanitária) classificava a *B. caapi* como uma substância proibida (BRASIL, 1985a). Dado a revisão do critério de proibição desta planta como forma de manifestação religiosa pelos diferentes grupos indígenas que usufruíam do chá de *ayahuasca*, um Grupo de Trabalho foi em seguida proposto pelo Conselho Federal de Entorpecentes (CONFEN), para aprofundar o tema (BRASIL, 1985b). O mesmo Grupo Multidisciplinar de Trabalho foi responsável pela suspensão temporária, em 1986, e a suspensão definitiva da proibição da *B. caapi* e a autorização de seu “uso ritual e religioso” em 1987 (BRASIL, 1987). Em contraste, a DMT ainda permanece classificada como uma substância proibida no país, apesar de compor a infusão alucinogênica – como também instituído na Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas em 1971 (NAÇÕES UNIDAS, 1971) – porém, não proibindo explicitamente a *P. viridis*, planta que contém DMT e que é usada na preparação da *ayahuasca*. Embora a Convenção (1971, Art. 1[f]) defina “preparação” como “qualquer solução ou mistura, em qualquer estado físico, contendo uma ou mais substâncias psicotrópicas,” o Comentário que precede o Ato sugere que bebidas ou infusões feitas de plantas não estão inclusas nesta definição (NAÇÕES UNIDAS, 1976).

Acerca da farmacocinética e metabolismo dos alcaloides presentes na *ayahuasca*, a DMT apresenta uma rápida ação e farmacocinética quando administrada por si, uma vez que sofre uma intensa metabolização de primeira passagem por monoamino oxidases entéricas e hepáticas – sendo a isoforma MAO-A mais abundante em ambos os tecidos (COLLINS et al., 1970) – e com isso, uma baixa biodisponibilidade pode ser observada, sendo completamente inativa por meio da administração oral, e com um tempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) de 2 minutos, com uma concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de variável de 32 a 204 ng/mL após administração endovenosa de 0,4 mg/kg de DMT (STRASSMAN; QUALLS, 1994), com uma meia-vida ($t_{1/2}$) estimada de 5 a 15 minutos (SITARAM et al., 1987a; BARBOSA et al., 2012).

O desempenho dos efeitos psicoativos de forma prolongada por esta triptamina alucinogênica deve-se a presença da atividade inibidora da MAO exercida pelos alcaloides da harmala HRM e HML presentes na infusão de *ayahuasca* (UDENFRIEND et al., 1958; BUCKHOLTZ; BOGGAN, 1977), assim como a THH exerce seu papel de manutenção do metabolismo central da 5-HT e auxiliando na atividade psicoativa e neuropsicológica do chá com o desempenho principal de fraco inibidor seletivo de

recaptação de serotonina (AIRAKSINEN et al., 1987), podendo-se observar um incremento no $T_{m\acute{a}x}$ em $108 \pm 32,5$ minutos, e uma concentração plasmática de $15,8 \pm 4,4$ ng/dL em uma dose de 2 mg/kg de chá de *ayahuasca* e uma concentração de 0,24 mg/mL de DMT (CALLAWAY et al., 1999), e a manifestação dos efeitos psicoativos podendo ser observada por até 4 horas (GROB et al., 1996; RIBA et al., 2001; RIBA et al., 2003).

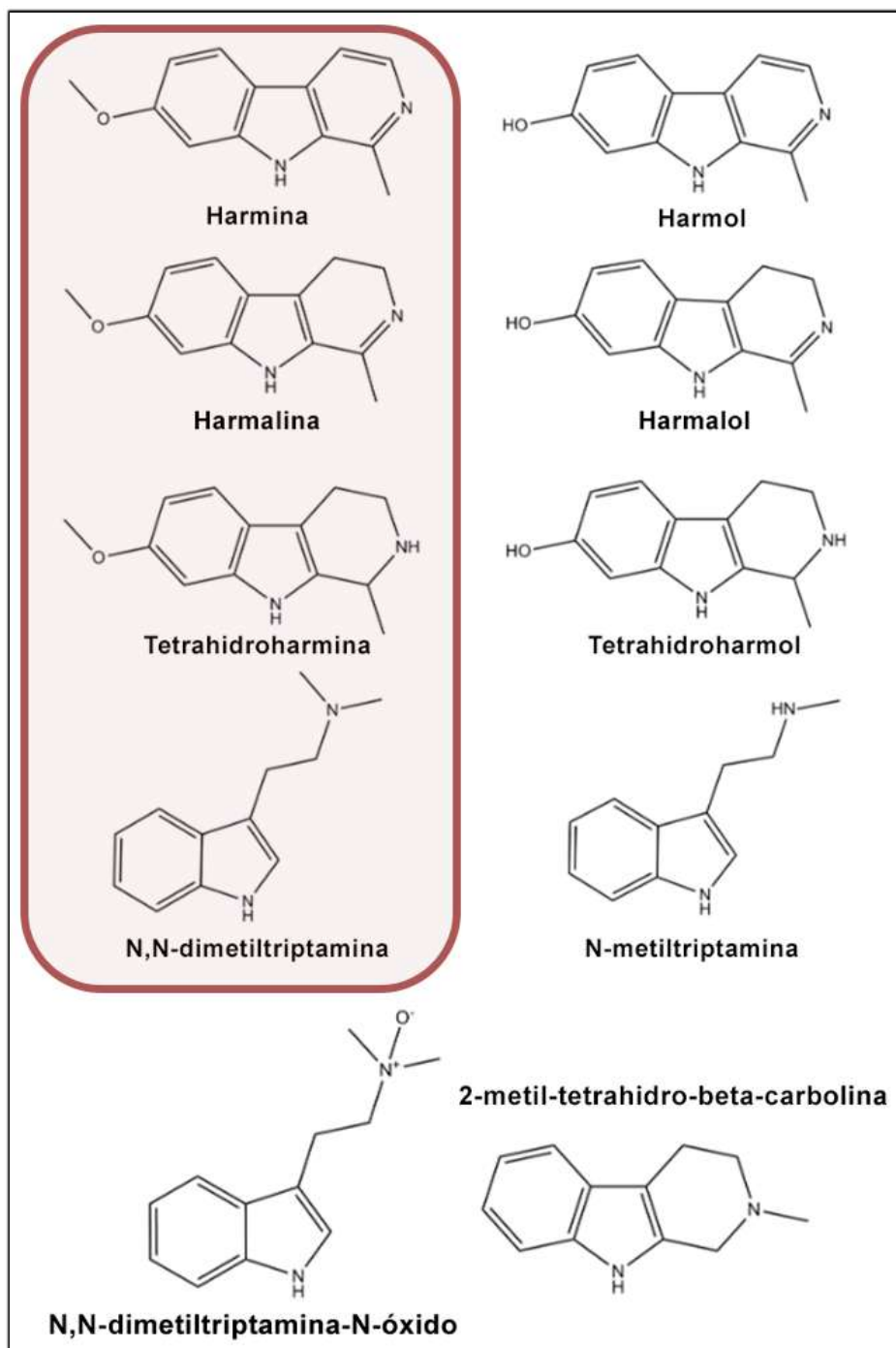
A DMT é metabolizada primariamente através da desaminação oxidativa exercida pela MAO, tendo como a MAO-A a isoenzima específica para a catalização desta reação (SIMÃO et al., 2019), dando origem ao principal metabólito desta triptamina: o ácido-3-indoleacético (3-AIA) (RIBA et al., 2003; RIBA et al., 2012). O mesmo metabólito pode ser encontrado em maiores quantidades dado a ausência da inibição da MAO (por exemplo, quando a DMT é administrada por via parenteral), sem que haja um desvio para vias metabólicas secundárias (RIBA et al., 2012). Apesar da inibição quando ingerida associada aos alcaloides da harmala e outros inibidores farmacológicos da MAO, como presente na infusão de *ayahuasca*, o 3-AIA ainda permanece sendo um dos principais metabólitos encontrados em matrizes biológicas após o consumo deste coquetel farmacológico (RIBA et al., 2012).

Outras vias metabólicas compensatórias – porém menos efetivas –, na inibição da via oxidativa primária exercida pela MAO, dão origem a outros metabólitos, sendo eles a DMT-N-óxido (DMT-NO) através da reação de N-oxidação, N-metilriptamina (NMT) através da reação de N-desmetilação, e 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (2-MTHBC) através da reação de ciclização da DMT-NO ou NMT, sendo os dois primeiros metabólitos originados através da via do complexo enzimático das citocromo oxidases (CYP), mais especificamente, da superfamília CYP450 (FISH et al., 1955; BARKER; MONTI; CHRISTIAN, 1980; SITARAM et al., 1987b; MCILHENNY et al., 2011; MCILHENNY et al., 2012; RIBA et al., 2012; RIBA et al., 2015).

O metabolismo das β -carbolinas também é mediado pela superfamília enzimática CYP450, principalmente ativa no fígado (MIKSYS et al., 2002). Através da desmetilação oxidativa, os metabólitos harmol (HRO) e harmalol (HMO), respectivamente derivados da HRM e HML, são originados, assim como a THH pode ser desmetilada para originar a 7-hidroxi-tetrahidroharmina, também denominada tetrahidroharmol (THO) (RIBA et al., 2012; HAMILL et al., 2019); vale aqui enfatizar as isoformas CYP1A2 e CYP2D6 como sendo as isoformas primárias no catabolismo oxidativo dos

alcaloides da harmala (YU et al., 2003). O HRO e o HMO podem posteriormente passar por reações de fase II a partir da reação de glucuronidação ou sulfatação, dando origem aos metabólitos glucuronídeos ou sulfatados, sendo o primeiro encontrado em maiores quantidades em humanos (YU, 2008; ZHAO et al., 2012).

Figura 4: Principais alcaloides componentes do chá de *ayahuasca* e seus respectivos metabólitos.



Nota: Os principais alcaloides do chá de *ayahuasca* se encontram demarcados no quadrante vermelho, assim, auxiliando sua diferenciação dos seus metabólitos.

Fonte: Adaptado de (MCILHENNY et al., 2012).

1.4 Histórico dos psicodélicos: premissa no âmbito clínico da depressão e lacunas da pesquisa moderna

Estudos modernos com psicodélicos têm sido intensamente iniciados com a descoberta do LSD, e anos após sua síntese, seus efeitos alucinogênicos pelo pesquisador Albert Hofmann na década de 1930 (HOFMANN, 1970; HOFMANN, 1979; MURNANE, 2018).

Inicialmente, estudos experimentais conduzidos com o LSD na prática clínica foram com propriedade de um psicotomimético, ou seja, com a capacidade de mimetizar a psicose (YENSEN, 1985). Com base nesse modelo de pesquisa, novos outros paradigmas emergiram, fundados em princípios terapêuticos, além daqueles visando aspectos singulares observados durante a experiência psicodélica (LEUNER, 1967).

Entre a década de 1950 e metade da década de 1960, dados de aproximadamente 40 mil pacientes que foram submetidos a terapias “psicodélicas” foram divulgados em estudos clínicos, livros, e congressos internacionais. Essas aproximações terapêuticas envolviam questões de síndrome de dependência química de álcool, depressão, ansiedade, neuroses, comportamentos compulsivos, e transtornos psicossomáticos (GRINSPOON; BAKALAR, 1986; RIEDLINGER T.; RIEDLINGER J., 1994).

Devido a um hiato das pesquisas clínicas mediante a proibição de uma série de substâncias psicoativas sob a instituição do Ato de Substâncias Controladas em 1970, e em esfera internacional, da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas em 1971, incluindo os psicodélicos na classe das substâncias mais restritivas da lista nas duas décadas anteriores, estudos significativos sobre a farmacocinética, neurofarmacologia, e segurança da psilocibina, mescalina, e a DMT com voluntários saudáveis, e psilocibina em estados variáveis de doença, em especial a depressão, ansiedade, e transtorno obsessivo-compulsivo e abuso de álcool novamente deram suporte sobre a notabilidade das propriedades medicinais positivas dos psicodélicos somente mais tardiamente na década de 1990 e no início dos anos 2000, o que demarcou um período de grande defasagem na evolução dos estudos clínicos, mas também, um ponto de viragem para os anos seguintes, e dando início ao que se conhece hoje como a “renascença dos psicodélicos” (HERMLE et al. 1992; STRASSMAN; QUALLS, 1994, STRASSMAN et al., 1994; VOLLENWEIDER et al., 1997; GOUZOULIS-MAYFRANK et al., 1999; MURNANE, 2018).

Grande parte das investigações com psicodélicos dados nas décadas passadas ocorriam de forma incongruente, contando com metodologias e delineamentos experimentais ultrapassados, e até mesmo com conclusões anedóticas e enviesadas, o que resultaram em uma grande dúvida e contestabilidade sobre o que se sabia dos psicodélicos até então, que porém, apresentavam uma ferramenta terapêutica em potencial no contexto da psicoterapia (MURNANE, 2018).

Somado a esse fato, muito do que se conhece da literatura psicodélica partiu de resultados e observações clínicas, e que até então, demonstram um descompasse com a pesquisa pré-clínica em uma relação altamente desproporcional de evolução de estudos, no qual, compreensões básicas acerca de diversos aspectos ainda a serem elucidados na medicina psicodélica poderiam desenvolver qualitativamente e quantitativamente com os estudos pré-clínicos (MURNANE, 2018).

Apesar da grande euforia sobre a premissa dessas drogas e seu uso na psicoterapia, incontestavelmente, de algumas formas, a pesquisa pré-clínica sobre os psicodélicos tem ficado para trás em relação aos seus estudos clínicos, e, com a *ayahuasca*, não é diferente. A carência de estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, e especialmente toxicológicos tornam o uso da *ayahuasca* ainda polêmico, sem que ainda haja um consenso sobre a sua segurança, no qual, impõem um risco entre os mais adeptos ao uso deste chá, em específico, aos efeitos indesejáveis frente à regularidade de consumo e suas manifestações à longo prazo (PIRES; OLIVEIRA; YONAMINE, 2010; MURNANE, 2018).

Nas últimas duas décadas, o uso da *ayahuasca* tem se disseminado entre os centros urbanos da América do Norte e do Sul, da Europa, da Ásia, e da África, levando a um aumento no interesse do uso desta bebida, assim como do seu alcaloide psicodélico, a DMT (HALPERN, 2004; TUPPER, 2008; BARBOSA et al., 2012; PELÁEZ, 2020; BRITO-DA-COSTA et al., 2020). Não só isso, muitos estrangeiros viajam para a Amazônia (no dito “turismo da *ayahuasca*”) para participar de cerimônias religiosas para o uso deste chá (HALPERN, 2004). Neste impulso, uma crescente busca online de lojas que comercializam legalmente ingredientes da *ayahuasca* tem sido vista nos últimos tempos, tornando o uso de plantas ricas em DMT e dos alcaloides da harmala amplamente acessível aos usuários (DALGARNO, 2008; BRITO-DA-COSTA et al., 2020).

Quando consumida em doses usuais daquelas ingeridas em contexto ritualístico, sintomas relacionados a estimulação serotoninérgica como náuseas, vômitos e diarreia são comumente relatados (GABLE, 2007). No entanto, o potencial efeito tóxico causado pelo uso recreativo da DMT e de composições análogas ao chá de *ayahuasca* é de difícil avaliação, uma vez que o uso dessas substâncias pode estar atribuído ao uso de outras substâncias ilícitas, como estimulantes e depressores do SNC (CAKIC; POTKONYAC; MARSHALL, 2010; BRITO-DA-COSTA et al. 2020). O uso de outros ingredientes nas preparações de *ayahuasca*, mesmo que tradicionalmente usadas no contexto ritualístico, podem apresentar diferenças biológicas, toxicológicas, e do perfil de segurança entre as composições das bebidas, o que se torna um motivo de cuidado para estas atribuições (DOS SANTOS, 2013).

1.5 Modelos pré-clínicos de estudo: o que têm a oferecer?

Os estudos pré-clínicos são usados para se referir a estudos celulares e animais que não envolvem seres humanos e dão suporte para a necessidade das investigações a nível clínico prezando práticas seguras e efetivas (MURNANE, 2018).

A neurobiologia da serotonina é primariamente estudada utilizando-se de modelos animais. A premissa central deste uso deve-se a capacidade emocional da função cerebral. No entanto, as emoções e manifestações do humor de espécies não-verbais (das quais não verbalizam estas emoções) não podem ser diretamente avaliados. Apesar deste empecilho, o estado emocional do animal é medido e contextualizado através do comportamento motor que ele expressa, e o primeiro é inferido dado que a emocionalidade e a ação estão geralmente interligadas (COMMONS, 2020).

No contexto da ciência psicodélica, percepções distorcidas do tempo e dissoluções do ego, características das quais são subjetivas a experiência após o consumo dos alucinógenos, estão sujeitas a dificuldades ou impossibilidades na avaliação nos modelos animais (MURNANE, 2018). É bem estabelecido no estudo da farmacologia que a história do organismo e o ambiente ao qual uma droga é administrada pode influenciar sinergicamente na experiência vivenciada após a administração da substância (YOUNG; WOODS, 1981). Tal evento, no estudo dos psicodélicos, é conhecido como “*set and setting*” (estado mental e contexto físico e social) (NICHOLS, 2004; CUMMINS; LYKE, 2013; LIECHTI; DOLDER; SCHMID, 2017).

Esta contextualização é frequentemente atribuída ao contexto social e/ou religioso onde a droga alucinógena é comumente consumida, e a experiência do tipo mística peculiar a experiência psicodélica (GRIFFITHS et al., 2016). Vários estudos em humanos indicaram que tal experiência mística pode influenciar diretamente nos efeitos terapêuticos observados com os psicodélicos (GARCIA-ROMEU; GRIFFITHS; JOHNSON, 2014).

Neste sentido, o uso de modelos animais permite um controle rígido sobre a história do organismo e o ambiente em que está inserido para proporcionar análises menos enviesadas sobre a experiência psicodélica que comumente é associada ao contexto, providenciando informações relevantes e exclusivas da farmacologia dos psicodélicos *in vivo* (MURNANE, 2018).

O estudo farmacológico em modelos animais permite a exposição repetida e controlada para o estudo da farmacocinética e do metabolismo dos psicodélicos, iniciando com estudos experimentais de grupos de exposição a droga e controle, e seguidos por projetos longitudinais para definir aspectos da neurobiologia e neurofarmacologia associados aos psicodélicos (MURNANE, 2018).

O estudo de novos fármacos requer uma estratégia de planejamento para a investigação minuciosa entre aspectos que podem interpolar em nível pré-clínico a clínico. Nesta instância, a avaliação da atividade farmacológica não-clínica inclui estudos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que podem ser atribuídos a todas as fases do estudo pré-clínico nestes diferentes modelos. Estes testes providenciam conhecimento básico sobre a farmacodinâmica e são requeridas para sua aplicação no estudo clínico (ANDRADE et al., 2016).

A possibilidade de executar estudos mais invasivos nos quais não seriam possíveis em sujeitos humanos é uma das outras vantagens da manutenção do controle experimental em modelos pré-clínicos (MURNANE, 2018). Como tal, a elucidação de mecanismos por trás da ação dos psicodélicos é factível através, por exemplo, de injeções em locais específicos do cérebro com a substância desejada, permitindo a determinação crítica da ação neurobiológica região-específica dos psicodélicos (GRESCH et al., 2007); ensaios de microdiálise permitem a avaliação das monoaminas centrais e os efeitos gerados sobre as mesmas pelo fármaco, além da avaliação de outros mecanismos de sinalização e neurotransmissores (MURNANE et al., 2010, 2012; MURNANE, 2018); e técnicas mais avançadas e recentes como a optogenética – da marcação e estimulação de neurônios específicos através de receptores ou canais fotossensíveis (DEISSEROTH et al., 2006) – e ferramentas de determinação quimiogenética – da recombinação genética de componentes de receptores e canais componentes de membrana de neurônios que permitem a modulação da sua atividade de forma controlada (SMITH et al., 2015) – podem ser utilizadas para avaliar circuitos cerebrais complexos, além de providenciar bases acerca da neurofisiologia e sua influência na dinâmica cerebral (MURNANE, 2018).

Estudos celulares e moleculares permitem uma caracterização mais extensiva e estrita da farmacodinâmica, como a determinação de alvos moleculares e cascatas de sinalização que envolvem o início do desempenho da atividade psicoativa complexa no contexto de estudo dos psicodélicos (MURNANE, 2018). Geralmente, a

escolha de modelos de estudo *in vitro* ocorrem no início da caracterização de um fármaco, e assim, sua influência e interação em alvos biológicos, principalmente daqueles de interesse terapêutico, para assim, determinar a atividade neste alvo biológico (ANDRADE et al., 2016). Tais atividades envolvem a avaliação de indução de morte e proliferação celular, alterações na expressão gênica, alterações no perfil proteico, dosagem de mediadores químicos, alterações na avaliação do ciclo celular e outros mecanismos farmacológicos, por exemplo (DE JONG et al., 2005; LAPENNA; GIOR-DANO, 2009; ELLIOTT; YUAN, 2011; BOWES et al., 2012).

Tendo uma base consolidada das propriedades terapêuticas da substância em estudo, avanços acerca da prática clínica segura e efetiva podem ser atingidos com o uso dos modelos pré-clínicos (MURNANE, 2018). Neste sentido, modelos de estudo em estado de doença permitem a avaliação crítica em um estado patológico *simile* daquela observada em sujeitos humanos, a fim de reproduzir tais alterações e promover estratégias para reversão do estado observado através da administração da substância em estudo (ANDRADE et al., 2016; MURNANE, 2018).

Apesar da complexidade dos estados patológicos humanos aos quais estão sujeitos a subestimação nos modelos pré-clínicos devido a diferença entre as espécies e a capacidade de reprodução do estado clínico, sinais e sintomas observado nas doenças humanas, os modelos pré-clínicos são essenciais para guiar estados iniciais de desenvolvimento de uma ferramenta terapêutica; tal qual, modelos de doença reprodutíveis que variam desde a síndrome de dependência de substâncias, estados do tipo-ansioso, tipo-depressivo, e neurodegeneração podem auxiliar na compreensão da eficácia e segurança no estudo dos psicodélicos (ANDRADE et al., 2016; MURNANE, 2018).

Os modelos de estados de doença podem ser divididos em três grupos de acordo com a indução do estado patológico: a) aqueles que são induzidos por um procedimento invasivo (fisiológico), b) aqueles que são induzidos por uma substância (farmacológico), e c) aqueles que utilizam animais com um perfil genético similar ao estado alterado (genético) (ANDRADE et al., 2016).

Tais modelos serão percorridos com maior ênfase nos tópicos seguintes, assim como criteriosamente caracterizados de acordo com a avaliação desejada, e dos procedimentos de avaliação não-clínicos e clínicos, envolvendo desde a resposta farmacológica, neurobiológica, fisiológica, e comportamental ao qual podem conferir dados

relevantes para a prática clínica eficaz e segura e do maior entendimento da farmacologia dos psicodélicos, com destaque para a aplicação da *ayahuasca* na reversibilidade dos estados do tipo-depressivo.

2 OBJETIVO

Coletar, analisar e relacionar evidências associadas ao potencial terapêutico do chá de *ayahuasca*, composições semelhantes e/ou seus principais compostos psicoativos na regulação de aspectos associados ao transtorno da depressão em modelos pré-clínicos, relevando a importância deste tipo de investigação e sua premissa na psicoterapia.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho, bibliotecas virtuais, bancos de dados e revistas eletrônicas como ‘SciELO’, ‘PubMed’ e ‘Google Scholar’ foram consultadas para a seleção dos materiais de revisão presentes nesta monografia. Pesquisas utilizando de descritores (preferencialmente em inglês devido a disponibilidade e facilidade de busca de artigos nesta língua) como “*ayahuasca*”; “DMT; dimethyltryptamine”; “harmala alkaloids”; “beta-carbolines”; “pharmacology/neuropharmacology”; “neurobiology”; “therapeutic”; “remission”; “depression”; “acute”; “chronic/long-term”; “toxicity”; “behavior/behavioral”; “antidepressant/antidepressive”; “effects” e outros termos foram utilizados para o delineamento; e uso de prefixos como “*and*” e “*or*” auxiliaram no processo de busca e seleção dos artigos utilizados para a revisão.

Para esta revisão, artigos que envolveram o uso da *ayahuasca*, seus componentes, e composições similares na avaliação do potencial antidepressivo e da sua toxicologia em modelos pré-clínicos foram selecionados a partir de 2006 até o ano atual (2022); e avaliações acerca do seu uso em humanos incluindo da estudos psicométricos, da prática clínica e da avaliação toxicológica presentes nesta revisão foram selecionados a partir de estudos do ano de 1994 em diante.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Neurobiologia da depressão: principais hipóteses sobre sua fisiopatologia, seu sistema fisiológico e estado alterado

4.1.1 Hipótese monoaminérgica

Estudos relacionados a neurobiologia e a farmacologia da depressão se iniciaram na década de 1950; e ao longo da segunda metade do século XX, se desenvolveram intensamente com a descoberta de agentes farmacológicos que alteravam o sistema monoaminérgico – principalmente interferindo em seu metabolismo – e dos quais, aliviavam sintomas associados a depressão, ou induziam estados alterados do humor associados a depressão, mas que eram revertidos por agentes antidepressivos (HAMON; BLIER, 2013; CABALLERO et al., 2019).

Três estudos possuem notabilidade para a primeira identificação da primeira origem etiológica moderna descrita por trás da depressão: o primeiro dos estudos por Loomer, Saunders e Kline (1957) foi através do desenvolvimento da iproniazida para o tratamento da tuberculose; durante as avaliações farmacológicas vistas entre os pacientes, uma considerável melhora no humor entre aqueles que apresentavam transtornos do humor. O segundo estudo envolvia o desenvolvimento de uma droga antipsicótica – a imipramina – no qual, também era capaz de produzir efeitos antidepressivos (KUHN, 1957). O terceiro evento que caracterizou o estudo moderno dos fármacos voltados para o tratamento da depressão se deu em 1956, durante o desenvolvimento da reserpina, um fármaco com propriedade anti-hipertensiva; durante sua avaliação terapêutica, este fármaco causou o aparecimento de sintomas depressivos em pacientes que não sofriam com este transtorno do humor anteriores à terapia (LEMIEUX; DAVIGNON; GENEST, 1956). A reversibilidade dos sintomas depressivos foi observada em 1959, através do efeito antagonista proporcionado pela imipramina (DOMENJOZ; THEOBALD, 1959); protótipos de então fármacos responsáveis pela reversibilidade da redução da concentração de monoaminas na fenda sináptica – os antidepressivos tricíclicos (incluindo a imipramina) e inibidores da MAO – apresentavam a mesma resposta terapêutica antagonista à reserpina (CLEARE; RANE, 2013).

Dado que, inicialmente, cogitava-se que esses fármacos modificavam a biodisponibilidade de catecolaminas, a hipótese catecolaminérgica foi primeiramente instaurada. Tal hipótese postulava que alterações na concentração dessas catecolaminas na fenda sináptica – em específico, da NE e da dopamina (DA) – estariam associadas com transtornos afetivos, entre elas, a depressão (SCHILDKRAUT, 1965; CABALLERO et al., 2019). Apenas alguns anos depois, a descoberta da atividade antidepressiva da serotonina (COPPEN et al., 1967) concedeu base para o que hoje é conhecido como “hipótese monoaminérgica” da depressão.

A hipótese monoaminérgica propõe que o mecanismo por trás do surgimento dos sintomas relacionados a depressão estaria associado a redução da atividade neurotransmissora da NE e da 5-HT, e que o mecanismo de ação dos antidepressivos seria através da normalização dessa atividade a partir do aumento da concentração destes neurotransmissores (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013).

O cérebro contém uma quantidade vasta de neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos. Muitos dos sintomas comportamentais observados na depressão surgem dos aspectos funcionais exercidos pelas monoaminas, e logicamente, a redução da sua atividade é instrumental para o aparecimento das alterações no humor, vigília, motivação, fadiga, e da função psicomotora como vistas nesse transtorno (STAHL, 1998a, b; TREADWAY, 2015; GRACE, 2016; ATZORI et al., 2016; MALLETT et al., 2017).

A 5-HT está intimamente relacionada à regulação de processos funcionais da emoção e do humor, assim como da atividade motora, fisiológica, memória, cognição e aprendizado; e do comportamento (KANDEL; SCHWARTZ, 1982; ROSSIGNOL; DUBUC, 1994; GERSHON, 1999; RAY et al., 2011; COHEN; AMOROSO; UCHIDA, 2015; COMMONS, 2020); e alterações na sua concentração já estiveram relacionadas a mudanças comportamentais e da função somática como também vistas na depressão (MAES; MELTZER, 1995). Vários estudos *post-mortem* já demonstraram baixas concentrações de 5-HT em pacientes portadores de depressão quando comparados com de indivíduos sadios (STANLEY; VIRGILIO; GERSHON, 1982; PERRY et al., 1983; STOCKMEIER, 2003).

Da mesma forma, a dopamina (DA) e a NE desempenham ações funcionais relevantes, e alterações nas suas concentrações também são responsáveis pelo

aparecimento de sintomas relacionados aos transtornos cognitivos, afetivos e do humor (RANG et al. 2016).

Alterações na sinalização dopaminérgica foram relacionadas com comprometimentos na motivação, concentração e na agressão (SEO; PATRICK; KENNEALY, 2008; GRACE, 2016); e similarmente, aumentos na sinalização dopaminérgica podem melhorar processos cognitivos como na tomada de decisão e na motivação (SALAMONE et al., 2016).

Por sua vez, a sinalização reduzida de NE é responsável por mediar um espectro ampliado de sintomas que envolvem a depressão, incluindo do comportamento sexual, apetite, interesse e da agressão, concentração e motivação (MAES; MELTZER, 1995; LANDÉN; THASE, 2006; SEO; PATRICK; KENNEALY, 2008; TREADWAY, 2015).

Muitas regiões cerebrais podem estar envolvidas na mediação dos sintomas que envolvem a depressão, abrangendo disfunções de um conjunto de redes neurais e circuitos paralelos que medeiam funções relacionadas a emoção e ao humor (NESTLER et al., 2002; MAYBERG, 2003). Tal hipótese é sustentada por uma variedade de estudos de neuroimagem em pacientes deprimidos que demonstraram mudanças no fluxo sanguíneo ou da função metabólica em várias regiões do SNC, incluindo regiões do córtex pré-frontal e cingulado, hipocampo, estriado, amígdala e tálamo (LIOTTI; MAYBERG, 2001; DREVETS, 2001). Similarmente, estudos *post-mortem* de cérebros de pacientes com depressão já reportaram anormalidades em muitas dessas regiões cerebrais (ZHU et al., 1999; RAJKOWSKA, 2000; DREVETS, 2001; MANJI; DREVETS; CHARNEY, 2001). Uma das conexões mais amplamente descritas na neurobiologia da depressão envolvem o córtex pré-frontal, a amígdala, e o hipocampo, no qual, sugere-se disfunções conectivas recíprocas entre essas regiões (KONG et al., 2013; GENZEL et al., 2015; BELUJON; GRACE, 2017).

Sugestões acerca das diferentes regiões cerebrais e sua contribuição nos aspectos neurobiológicos da depressão podem ser inferidos relacionando aos aspectos funcionais em seu estado normal. O neocórtex e o hipocampo podem mediar aspectos cognitivos da depressão, como déficits de memória e sentimentos de culpa, baixa autoestima e de valor próprio. O estriado – em particular incluindo o núcleo *accumbens* – e a amígdala e outras áreas relacionadas medeiam funções acerca da memória emocional, e podem mediar como resultado o sentimento de anedonia (redução na

busca e no sentimento de recompensa de atividades anteriormente prazerosas ao indivíduo deprimido), ansiedade, e motivação reduzida, que predomina em muitos pacientes portadores do transtorno. Outros sintomas, principalmente consideradas neurovegetativas da depressão, como aumentos ou diminuições no sono, energia, e apetite, assim como perda de interesse em atividades prazerosas, foram especuladas com alterações funcionais do hipotálamo (NESTLER et al., 2002).

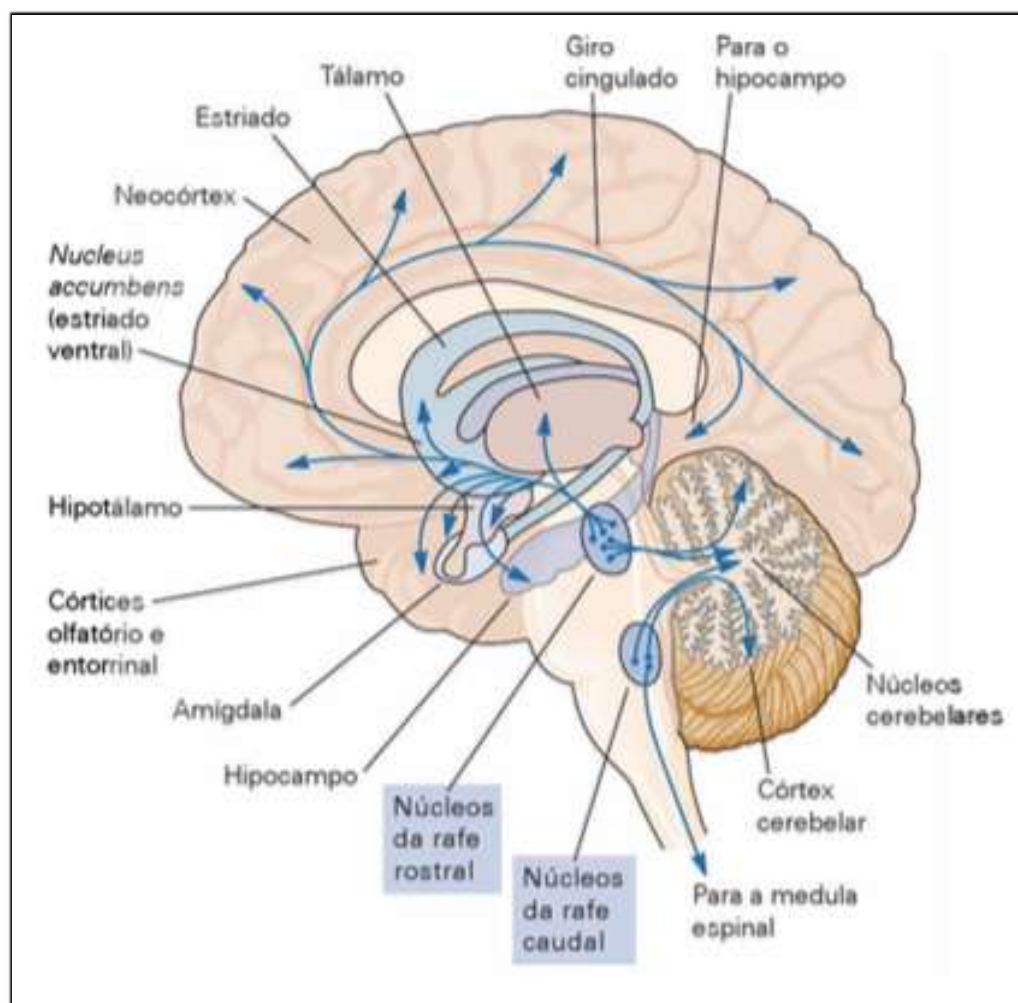
A respectiva neurofarmacologia e sistema de sinalização das monoaminas mencionadas será fundamentada em seguida.

A 5-HT é um mediador neuroquímico derivado do aminoácido essencial triptofano, fazendo parte da classificação de aminas biogênicas (KANDEL et al., 2014). Sua etapa limitante no processo de síntese se dá na conversão química do triptofano em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase (TPH) a partir da introdução do grupo hidroxila na estrutura química do aminoácido. Após a primeira conversão, a 5-hidroxitriptofano sofre o processo de descarboxilação pela enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos, dando origem ao neurotransmissor 5-HT (KANDEL et al., 2014). A TPH, enzima responsável pela conversão limitante do triptofano, possui duas isoformas, das quais, estão distribuídas de forma distinta no organismo: a TPH1 é estritamente expressa em órgãos periféricos e na glândula pineal – presente no epitélio, enquanto a TPH2 é expressa no SNC e nos neurônios presentes no sistema nervoso entérico (MOSIENKO; BADER; ALENINA, 2020). Devido à ausência da capacidade da 5-HT em atravessar a barreira hemato-encefálica, ambos os sistemas de produção serotoninérgica atuam de forma independente, e, portanto, a TPH1 é responsável pela síntese periférica deste neurotransmissor, enquanto a TPH2 é responsável pela síntese central e entérica do mesmo (MOSIENKO; BADER; ALENINA, 2020).

O núcleo da rafe, constituinte da formação reticular no tronco encefálico é indistintamente uma das mais importantes que compõem o sistema serotoninérgico central, sendo responsável por abrigar cerca de um terço de todos os neurônios serotoninérgicos em todo o cérebro (HORNUNG, 2010). Da mesma forma, a expressão de TPH2 central é primariamente encontrada no núcleo da rafe (MOSIENKO; BADER; ALENINA, 2020), o que corrobora com a concentração dos neurônios serotoninérgicos nesta região. A região com maior densidade de neurônios serotoninérgicos se situa no núcleo dorsal da rafe – presente na substância cinzenta do ducto periaquedutal

ventral –, no grupo rostral que compõe o núcleo da rafe em sua dimensão (HORNUNG, 2010). Projeções axonais originadas do núcleo da rafe podem ser encontradas em toda a extensão do SNC, fazendo desse sistema neurotransmissor o mais amplo do cérebro (DELGADO; MORENO, 2000; PARENT; DESCARRIES, 2020).

Figura 5: Vista sagital do sistema serotoninérgico central – difusão das projeções aferentes originadas dos núcleos presentes no tronco encefálico e seus respectivos alvos.



Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Os receptores responsáveis pela resposta farmacológica da 5-HT são denominados receptores serotoninérgicos – também podendo ser abreviados pela sua sigla 5-HT. Esta família de receptores é dividida em 14 subtipos, cada qual pode ser dividido em classes de receptores diferentes: 5-HT₁ à 5-HT₇. Salvo a exceção da classe 5-HT₃, o que desempenha atividade ionotrópica através de um canal de cátion operado por ligante, todos os demais receptores possuem atividade metabotrópica, sendo os mesmos acoplados a proteína G e estimulados através da atividade efetora da adenilato

ciclase, com exceção da 5-HT₂, sendo esta estimulada pela atividade da fosfolipase C. Das seis demais classes de receptores mencionadas, cada uma pode apresentar subclasses específicas de receptores de acordo com sua sequência genética e farmacologia desempenhada (RANG et al., 2016).

A tabela a seguir apresenta as classes dos receptores serotoninérgicos, sua função relevante a atividade cerebral, sistema de sinalização – e, de acordo com o subtipo de proteína G ao qual está acoplado (se estiver), se desempenha atividade estimulatória ou inibitória –, e localização no encéfalo.

Já o sistema noradrenérgico se dispõe através do tronco encefálico inervando grande parte da estrutura cortical presente no prosencéfalo; entre outras estruturas como o hipocampo, tálamo, hipotálamo e cerebelo, desempenhando atividade funcional sobre o processamento da memória de trabalho e da aquisição de memórias associativas relacionadas ao aspecto humoral, e regulando outros aspectos relacionados ao comportamento, atenção, estados de alerta e humor (DELGADO; MORENO, 2000; ATZORI et al., 2016; RANG et al., 2016; MALETIC et al., 2017). O maior núcleo contendo neurônios noradrenérgicos está presente no *locus ceruleus* (LC), onde a maioria das aferências direcionadas para o prosencéfalo se originam desta região (RANG et al., 2016). A figura 6 ilustra o sistema noradrenérgico central, como descrito previamente.

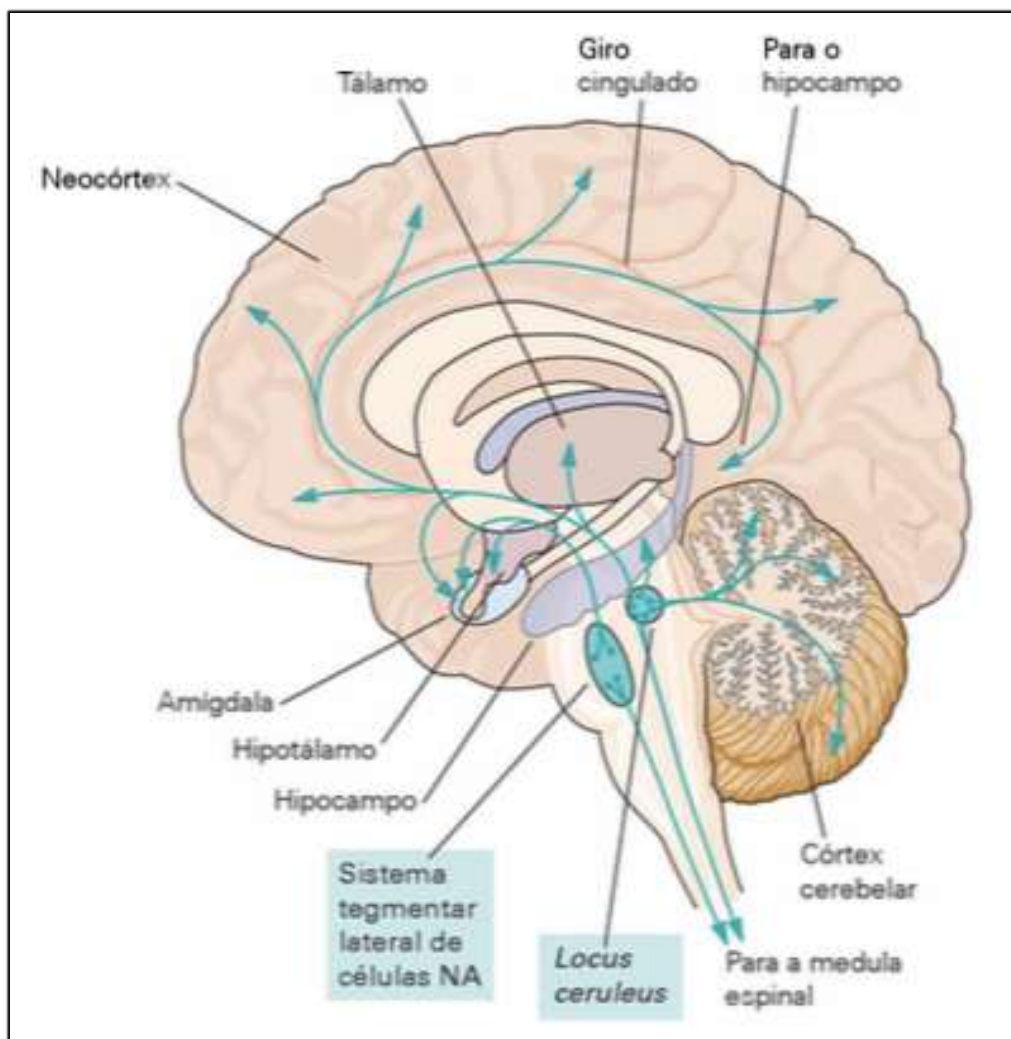
Tabela 2: Receptores serotoninérgicos, sua função relevante a atividade cerebral, sistema de sinalização, atividade desempenhada e localização no sistema nervoso central.

| Receptor | Função | Sistema de sinalização e atividade desempenhada | Localização no encéfalo |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 5-HT_{1A} | Efeitos comportamentais: sono, alimentação, termorregulação, ansiedade | Gi (↓ AMPc); atividade inibitória | Córtex cerebral, hipocampo, septo, amígdala, rafe dorsal |
| 5-HT_{1B} | Efeitos comportamentais | Gi (↓ AMPc); atividade inibitória | Substância negra, núcleos da base |
| 5-HT_{2A} | Efeitos comportamentais | Gq/11 (↑ IP ₃); atividade estimulatória | Córtex cerebral, núcleos da base |
| 5-HT_{2C} | <i>S.I.</i> | Gq/11 (↑ IP ₃); atividade estimulatória | Núcleos da base, substância negra, hipocampo |
| 5-HT₃ | Efeitos comportamentais: ansiedade | Canal iônico operado por ligante; atividade estimulatória | Córtex cerebral, hipocampo, tronco encefálico, medula espinal |
| 5-HT₄ | <i>S.I.</i> | Gs (↑ AMPc); atividade estimulatória | Estriado, núcleo <i>accumbens</i> , hipocampo |
| 5-HT₆ | Aprendizado e memória? | Gs (↑ AMPc); atividade estimulatória | Córtex cerebral, estriado, tubérculo olfatório, hipocampo |
| 5-HT₇ | Ritmo circadiano? | Gs (↑ AMPc); atividade estimulatória | Córtex cerebral, hipotálamo, tálamo |

Legenda: *S.I.*: Sem informação.; AMPc: Adenosina monofosfato cíclica IP₃: Inositol trifosfato.

Fonte: Adaptado de (KANDEL et al., 2014); (RANG et al., 2016).

Figura 6: Vista sagital do sistema noradrenérgico central – difusão das projeções aferentes originadas dos núcleos presentes no tronco encefálico e seus respectivos alvos.



Legenda: NA: noradrenérgicas.

Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Farmacologicamente, o sistema noradrenérgico atua sobre classes de receptores α e β -adrenérgicos – e com exceção do subtipo β_3 , todos encontram-se expressos no SNC (RANG et al., 2016). A tabela a seguir apresenta as classes dos receptores noradrenérgicos, sistema de sinalização envolvido e se desempenha atividade estimulatória ou inibitória.

Tabela 3: Receptores adrenérgicos e sistema de sinalização.

| | A₁ | α₂ | β₁ | β₂ |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Sistema de sinalização e atividade desempenhada | Gq/11 (↑ IP ₃ ; ↑ DAG); atividade estimulatória | Gi (↓ AMPc); atividade inibitória | Gs (↑ AMPc); atividade estimulatória | Gs (↑ AMPc); atividade estimulatória |

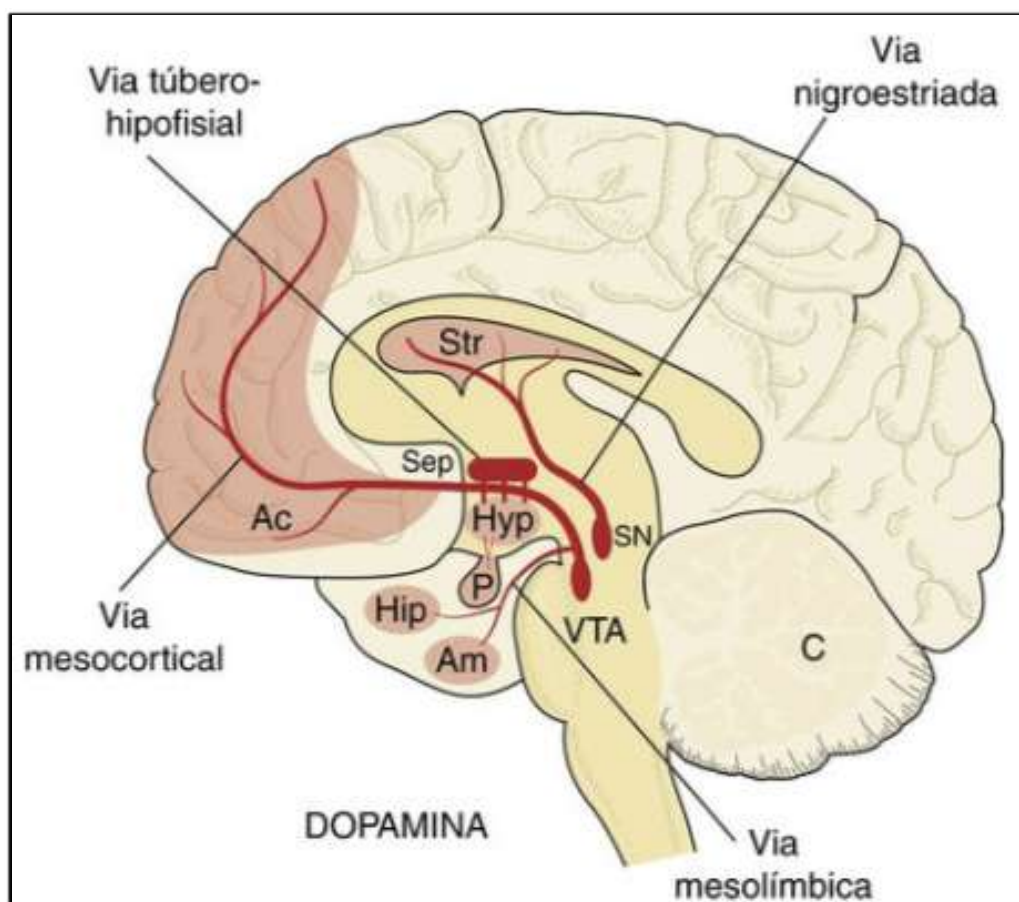
Legenda: AMPc: Adenosina monofosfato cíclica; IP₃: Inositol trifosfato; DAG: Diacilglicerol.

Fonte: Adaptado de (RANG et al., 2016).

Por último, a DA, componente principal do grupo das monoaminas referentes à regulação do humor, apresenta três vias dopaminérgicas principais das quais são originadas no mesencéfalo. Sua distribuição é mais restrita quando comparada a NE. A via nigroestriatal corresponde a cerca de 75% de todo o sistema dopaminérgico presente no SNC, projetando-se inicialmente da substância negra – região crítica no controle do movimento – cujos axônios inervam o corpo estriado. O mesmo conjunto de fibras se projeta medialmente com as de demais sistemas de sinalização monoaminérgica para o prosencéfalo (KANDEL et al., 2014; RANG et al., 2016).

As vias mesolímbicas e mesocorticais, também componentes das vias dopaminérgicas, são importantes na regulação do afeto, a emoção, a atenção e a motivação. As duas últimas originam-se na área tegmental ventral (VTA), adjacente à substância negra no mesencéfalo, e projetam-se medialmente através do feixe prosencefálico para as regiões corticais componentes do sistema límbico, em especial, o núcleo *accumbens*, o núcleo amigdalóide, e o córtex pré-frontal. O sistema túbero-hipofisário (ou tuberoinfundibular), compondo a quarta principal via dopaminérgica do SNC, origina-se no núcleo arqueado do hipotálamo e projeta-se para a hipófise, mediando a regulação da secreção de hormônios (KANDEL et al., 2014; RANG et al., 2016). A figura seguinte ilustra as principais vias dopaminérgicas do SNC.

Figura 7: Vista sagital do sistema dopaminérgico central – difusão das projeções aferentes originadas dos núcleos presentes no mesencéfalo e no diencéfalo e seus respectivos alvos.

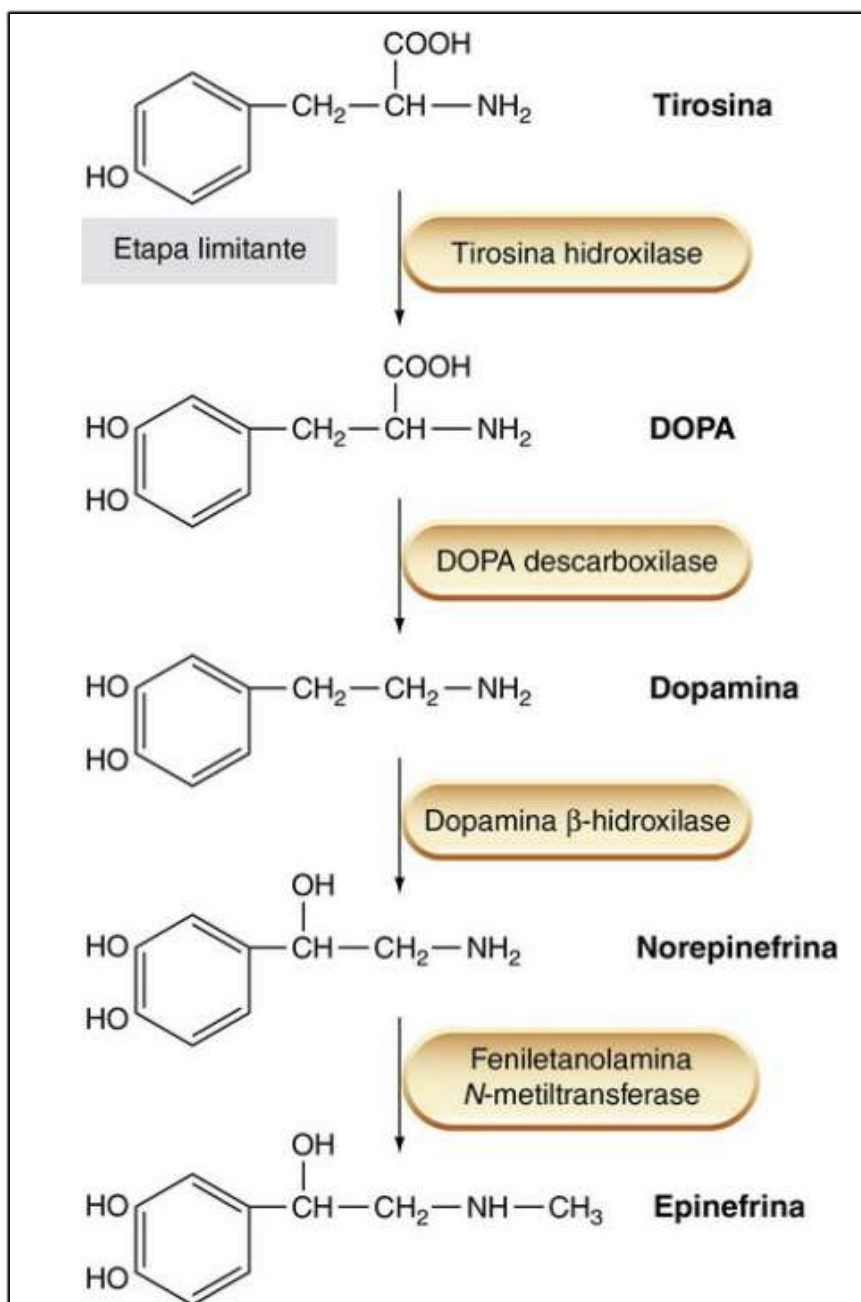


Legenda: SN: Substância negra; Ac: núcleo *accumbens*; Hyp: Hipotálamo; P: Pituitária; Hip: Hipocampo; Am: Núcleo amigdalóide; VTA: Área tegmental ventral; Sep: Septo; Str: Corpo estriado; C: Cerebelo.

Fonte: (RANG et al., 2016).

A via de biossíntese da DA é compartilhada com a NE, e é comparativamente similar a via de síntese da 5-HT; porém, sendo os dois primeiros neurotransmissores derivadas do aminoácido tirosina, tendo como etapa limitante da síntese a conversão da tirosina em L-DOPA através da ação da tirosina hidroxilase. Em seguida, a L-DOPA, através da descarboxilação mediada pela DOPA descarboxilase, origina a DA. A partir do último precursor metabólico, a hidroxilação da DA, mediada a partir da dopamina β -hidroxilase leva a formação da NE. Por fim, com menos relevância no contexto da sinalização monoaminérgica no SNC, a feniletanolamina *N*-metiltransferase medeia a formação do último componente da via de biossíntese das catecolaminas, a epinefrina (RANG et al., 2016). A mesma via de biossíntese é ilustrada na figura 8.

Figura 8: Via de biossíntese das catecolaminas.



Fonte: (RANG et al., 2016).

Quando foi inicialmente descrita, a farmacologia dos receptores dopaminérgicos era dividida em duas classes principais: receptores D₁ e D₂ (RANG et al., 2016). Ambas as classes de receptores são extensamente descritas na literatura e medeiam grande parte das funções relacionadas ao sistema límbico.

Os receptores D₁ possuem ampla distribuição sobre as regiões inervadas pelo sistema dopaminérgico – mais especificamente, o estriado, o sistema límbico, o tálamo, e o hipotálamo – da mesma forma que os receptores D₂, que também podem

ser encontrados na hipófise (RANG et al., 2016). A atividade estimulatória dos receptores D₁ são mediados através do seu acoplamento com a proteína G_s, estimulando a adenilato ciclase e elevando as concentrações intracelulares de AMPc; por sua vez, os receptores D₂ desempenham atividade inibitória, tanto em neurônios dopaminérgicos na forma de autorreceptores, como em neurônios não dopaminérgicos, atividade tal qual é mediada pela proteína G_i, que possui ação contrária à do receptor D₁, levando a reduções da concentração de AMPc intracelular, e também da ativação de canais de potássio (DE MEI et al., 2009; RANG et al., 2016).

A DA exerce um papel fundamental no sistema de recompensa, na predição da recompensa, excitabilidade motivacional, e da resposta ao estímulo de incentivo condicionado (WISE, 1982; SCHULTZ, 1998; SALAMONE et al., 2003; DER-AVAKIAN; MARKOU, 2012). Alterações na motivação e da busca de experiências anteriormente prazerosas ao indivíduo caracterizam a anedonia, um sintoma crítico já descrito em indivíduos com depressão (DER-AVAKIAN; MARKOU, 2012; SHERDELL; WAUGH; GOTLIB, 2012).

Reduções na resposta estriatal à recompensa já foram associadas nos transtornos previamente descritos (FORBES et al., 2009). Da mesma forma, modelos animais de depressão já demonstraram também alterações da função mesolímbica do sistema dopaminérgico, com reduções da liberação de DA no núcleo *accumbens* em modelos de estresse crônico imprevisível moderado (UCMS) (DI CHIARA; TANDA, 1997; BELUJON; GRACE, 2017). Lesões no VTA, outro componente central da via mesolímbica, são capazes de induzir comportamento do tipo-depressivo em ratos, medidos através do paradigma de desamparo aprendido (WINTER et al., 2007).

Em relação aos fármacos antidepressivos, muitos dos mecanismos de ação convergem para uma resposta única: o aumento da concentração das monoaminas. Classicamente, a regulação do metabolismo se tratava de uma das opções terapêuticas da depressão, envolvendo o uso da classe farmacológica de inibidores da MAO, no qual, resulta em elevações nos depósitos citosólicos pré-sinápticos da 5-HT, NE e DA. A inibição da MAO-A relaciona-se a atividade antidepressiva (RANG et al., 2016).

A inibição da recaptação destes neurotransmissores em direção ao neurônio pré-sináptico – no qual, é suscetível a ação metabólica da MAO nesta região –, permite um aumento na concentração dos neurotransmissores na fenda sináptica, se tratando da mais ampla opção farmacológica para o tratamento da depressão

atualmente. Cada neurônio específico ao sistema de neurotransmissão – serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico – possui sua proteína transportadora específica, presente na membrana pré-sináptica: SERT, NET e DAT, respectivamente; que medeia o transporte dos neurotransmissores liberados na fenda sináptica em direção ao neurônio pré-sináptica, permitindo sua reciclagem (RANG et al., 2016).

De forma relevante na terapia antidepressiva, fármacos da classe ISRS, como a fluoxetina, sertralina, e citalopram, são responsáveis pela inibição da SERT; inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (ISRN), por sua vez, inibem a atividade da NET – alguns representantes farmacológicos dessa classe são a reboxetina e a atomoxetina. Fármacos outros como os antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de 5-HT e NE e outras drogas antidepressivas, como a bupropiona – responsável pela inibição da recaptação da NE e DA, mas não da 5-HT – podem conferir ação de recaptação de diversos neurotransmissores (RANG et al., 2016).

No entanto, apesar da aceitabilidade da hipótese monoaminérgica como um fator influente na fisiopatologia da depressão, cabe ressaltar que a base neurobiológica da depressão e da ação antidepressiva possuem disparidades entre si, e que a ação dos antidepressivos não pode ser apenas descrita como um aspecto de reversão e/ou normalização de processos de neurotransmissão entre tantos outros mecanismos que são disfuncionais no cérebro deprimido (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013).

Estudos que envolvem a depleção de monoaminas como a NE e a 5-HT, no qual, não são capazes de induzir sintomas depressivos em indivíduos saudáveis; mas que, impõem um risco de recaída em pacientes que apresentam histórico familiar de depressão e/ou sintomas relacionados a esse transtorno demonstram essas disparidades presentes nesta hipótese (MILLER et al., 1996; RUHÉ; MASON; SCHENE, 2007).

Além disso, a cronicidade do tratamento torna-se relevante no processo de melhoria e reversão do fenótipo depressivo; e a rápida restauração da sua atividade, como é vista após a administração dos antidepressivos, não é o suficiente para a cessação imediata da sintomatologia, sugerindo que mecanismos mais bem instaurados em questão de complexidade e cronicidade estão provavelmente envolvidos (HERVÁS; ARTIGAS, 1998; JACOBS; VAN PRAAG; GAGE, 2000; MAHAR et al. 2014).

Outros mecanismos associados a sinalização de neurotransmissores foram envolvidos na hipótese monoaminérgica ao longo do tempo para justificar estas lacunas, incluindo anormalidades na função dos receptores, no qual, envolvem a taxa de expressão desses receptores, apresentando por vezes aumentos (*upregulation*) ou diminuições (*downregulation*) da expressão; assim como da sensibilidade aumentada ou reduzida mediante variações na concentração e alterações na responsividade do sistema de neurotransmissão (BRIGITTA, 2002; VILLAS BOAS et al., 2019).

4.1.2 Desregulação do eixo HPA, estresse e neuroinflamação

O estresse pode ser reconhecido como uma resposta adaptativa do organismo para condicioná-lo a lidar com outros estímulos estressores no futuro. No entanto, estímulos estressores excessivos ou prolongados podem levar a efeitos deletérios e respostas mal adaptativas sobre os pensamentos e comportamentos. Estes efeitos deletérios, por mais que não sejam aparentes ao nível clínico, possuem um potencial para determinar a susceptibilidade para o surgimento de doenças outras, como os transtornos do humor (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004; TOFOLI et al., 2011; LEUNER; SHORS, 2013).

Fisiologicamente, o circuito neuroendócrino envolvido na resposta ao estresse é o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), mediando a responsividade do organismo à estímulos externos e internos, incluindo estressores psicológicos (TOFOLI et al., 2011).

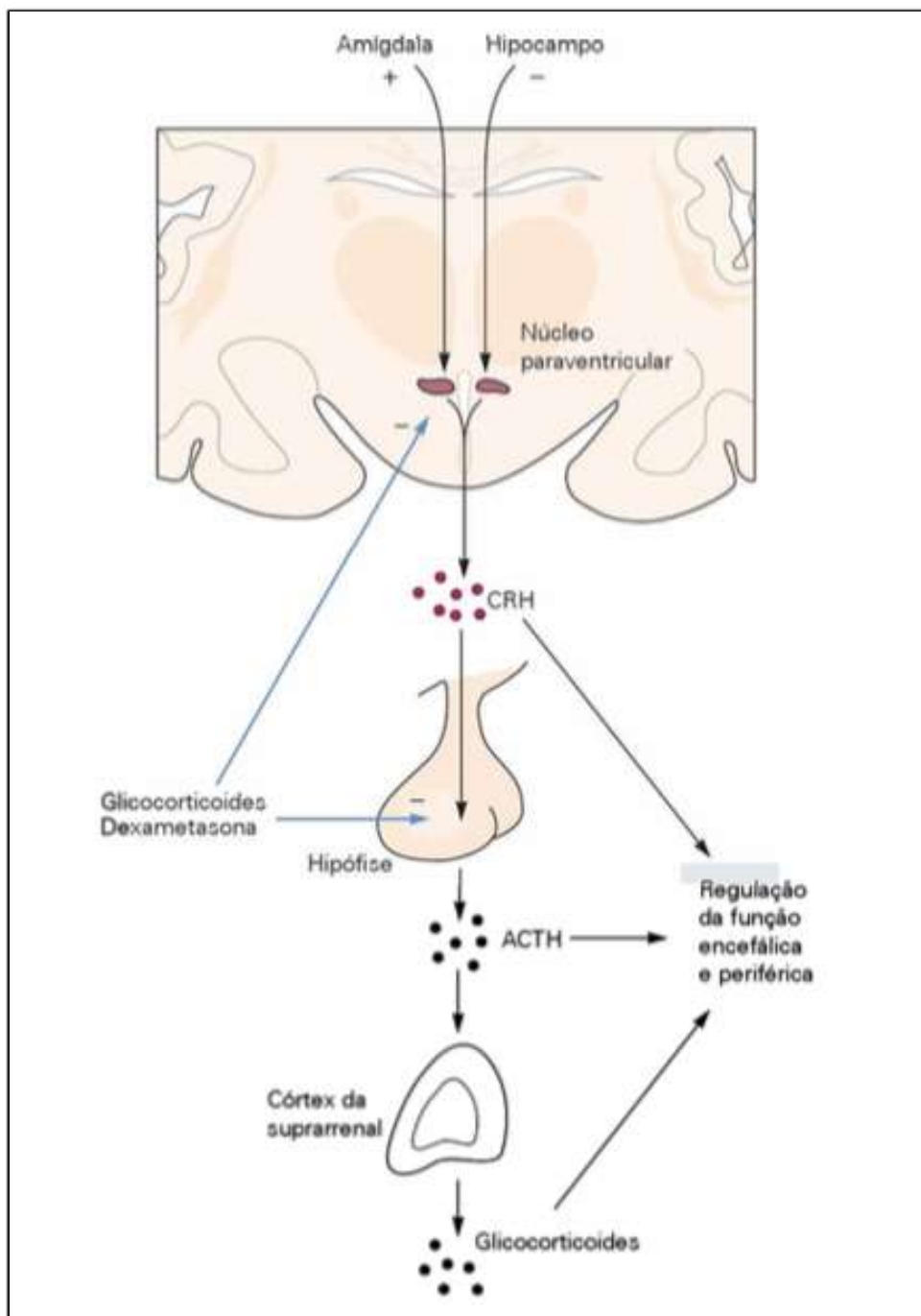
Durante o estresse agudo, muitas mudanças ocorrem na fisiologia do organismo: a ativação do sistema nervoso simpático e a atividade mediada por vias α -adrenérgicas conduz a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (do inglês *corticotropin releasing hormone* – CRH) pelo núcleo paraventricular do hipotálamo; em seguida, a adeno-hipófise, mediante estimulação da CRH, promove a liberação do hormônio adeno-corticotrófico (do inglês *adrenocorticotropic hormone* – ACTH), que por sua vez, atua sobre a zona fasciculada do córtex suprarrenal, coordenando a elevação dos níveis circulantes de glicocorticoides, os quais desempenham importante papel na mobilização do metabolismo energético, contrarregulando a insulina, e promovendo a resposta hiperglicemiante; e na modulação de respostas cognitivas, imunológicas de imunossupressão e da resposta anti-inflamatória; e cardiovasculares, modulando a pressão sanguínea de forma indireta, o que é crítico para o sucesso da resposta ao estresse (AIRES, 2012).

Respostas estimulatórias para a liberação de CRH são mediadas pela amígdala, enquanto respostas inibitórias são mediadas pelo hipocampo (KANDEL et al., 2014). A retroalimentação negativa mediada pela secreção dos hormônios esteroidais pela glândula adrenal leva a reduções da sinalização hipotalâmica, e por sua vez, hipofisária (ou pituitária) para a estimulação da produção dos primeiros mediadores, assim, regulando a produção de glicocorticoides pelo eixo HPA (AIRES, 2012).

A introdução de glicocorticoides exógenos – um exemplo sendo a dexametasona – é capaz de inibir a estimulação do eixo HPA para a síntese endógena destes mediadores hormonais (AIRES, 2012).

A figura a seguir ilustra o eixo HPA e sua regulação conforme descrito previamente.

Figura 9: Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, estruturas cerebrais e mediadores químicos envolvidos na sua função e regulação.



Legenda: CRH: Hormônio liberador de corticotrofina; ACTH: Hormônio adreno-corticotrófico.

Fonte: (KANDEL et al., 2014).

Em alguns pacientes, a depressão é caracterizada por déficits na atividade das monoaminas e no controle inibitório do hipocampo e do córtex pré-frontal sobre o eixo HPA, resultando na hiperatividade do eixo HPA com retroalimentação negativa reduzida e hipercortisolemia (KHARADE; GUMATE; NAIKWADE, 2010). A hiperatividade do eixo HPA na depressão é um dos achados mais consistentes dentro da psiquiatria (TOFOLI et al., 2011).

Os glicocorticoides desempenham diversos efeitos centrais; tais funções podem variar desde processos de regulação da sobrevivência celular (neuronal) e regulação da neurogênese, ao nível molecular, como também da estruturação de funções mais amplas como da regulação do tamanho do hipocampo, formação de novas memórias e da regulação da avaliação emocional em determinados eventos (PARIANTE; LIGHTMAN, 2008; SURI; VAIDYA, 2013). Implicações na função do eixo HPA e dos glicocorticoides já foram atribuídos a diversas alterações vistas na depressão, como disfunção das monoaminas, diminuição da neurogênese e neuroplasticidade sináptica, aumento da neurodegeneração e alterações cerebrais regionais (BROWN et al., 2018).

Estudos conduzidos por Carroll et al. (2007) demonstraram que a hipercortisolemia está intimamente relacionada aos subtipos melancólicos e psicóticos de depressão. Ademais, após a administração de dexametasona, indivíduos não deprimidos apresentaram níveis reduzidos de cortisol por 24 horas, dado a inibição do eixo HPA por meio do sistema de retroalimentação negativa mediada pelo glicocorticoide exógeno. No entanto, em cinquenta por cento dos pacientes com depressão tratados com dexametasona, este efeito regulatório não foi observado (CARROLL et al. 2007). Interessantemente, a relação positiva de terapias antidepressivas bem-sucedidas visto na reversão do comprometimento do sistema de retroalimentação negativa induzida por glicocorticoides no eixo HPA já foi descrita (PARIANTE, 2006).

Nas condições de estresse crônico, reduções da potencialização a longo prazo (LTP) das sinapses no hipocampo de modelos animais de depressão já foram reportadas (PAVLIDES; NIVÓN; MCEWEN, 2002); em conjunto, o modelo animal de depressão UCMS evidenciou facilitação na depressão a longo prazo (LTD) das sinapses hipocampais (HOLDERBACH et al., 2007). A LTP é responsável por promover a formação de novos espinhos dendríticos e seu alargamento; enquanto a LTD está associada a redução ou atrofia dos espinhos dendríticos (BOSCH; HAYASHI, 2012).

Alterações estruturais nos sistemas de processamento da memória emocional – cognitivo incluindo estruturas corticais e o hipocampo; e emocionais, envolvendo principalmente a amígdala –, evidenciada por aumentos no volume e na melhora do aprendizado dependente da amígdala em pacientes com depressão; e reduções da quantidade de corpos neuronais e volume alterado no hipocampo, e atenuações na consolidação da memória dependentes do hipocampo podem ser vistas nestes indivíduos (SHELIN et al., 1996; SHELIN et al., 1999; BREMNER et al., 2000; CAMPBELL et al., 2004; STOCKMEIER et al., 2004; NISSEN et al., 2010; MACQUEEN; FRODL, 2011). Tais alterações estruturais também podem ser observadas em pacientes com transtorno de ansiedade, no qual, é caracterizada por um excesso de medo (MCLAUGHLIN; BARAN; CONRAD, 2009; BANGASSER; SHORS, 2010; CAMPEAU et al., 2011; LEUNER; SHORS, 2013).

Assim, implicações no processamento da memória aversiva – geralmente caracterizadas por eventos estressores – podem conciliar alterações no reconhecimento e na resposta ao estímulo aversivo, levando a disfunções cognitivas e a capacidade de fazer as associações apropriadas necessárias para o ajuste às mudanças nas condições ambientais, levando a uma resposta mal adaptativa e exacerbada frente ao estressor (LEUNER; SHORS, 2013).

Os glicocorticoides desempenham função pivotal confluyente entre o estresse e o desempenho cerebral, demonstrando uma alta atividade do eixo HPA em pacientes que apresentavam altos níveis de cortisol em diferentes matrizes biológicas; aumentos dos níveis de CRH no líquido cefalorraquidiano e nas regiões cerebrais que compõe o sistema límbico e aumento da atividade e do volume das glândulas adrenal e hipófise (NEMEROFF; VALE, 2005; BOUWKNECHT, 2015).

A ativação exacerbada do eixo HPA leva à regulação negativa da expressão dos receptores glicocorticoides, diminuição da retroalimentação negativa e atividade pronunciada dos hormônios após um evento estressor (HERBERT et al., 2006; ANACKER et al., 2011a, b). Tais mediações podem implicar em alterações estruturais em larga escala, como a regulação da sobrevivência neuronal e da plasticidade neuronal como um todo, contribuindo para alterações comportamentais e cognitivas presentes em diversos transtornos, incluindo a depressão, no qual, o estresse pode desempenhar papel contribuinte essencial para estas disfunções (RUSSO et al., 2010; PENZES et al., 2011; LEUNER; SHORS, 2013).

Outro sistema envolvido na disfunção sintomática e neurobiológica da depressão, e fortemente influenciado pelo estresse, é o imunológico. Citocinas, no qual são mediadores químicos fundamentais da função imunológica, podem influenciar o comportamento através de diversos mecanismos moleculares (VILLAS BOAS et al., 2019).

A ideia da qual as citocinas podem mediar processos envolvidos no desenvolvimento da depressão é precedida por diversos estudos que relacionam o estresse crônico com alterações da função imunológica (DHABHAR, 2000; MCEWEN, 2000). Os circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia da depressão e da farmacoterapia antidepressiva podem ser fortemente interferidas nos processos neuroinflamatórios e da atividade modulatória das citocinas, sugerindo que ambas as últimas mencionadas desempenham papéis cruciais no desenvolvimento e/ou manutenção da depressão, e estão associadas à redução da resposta à terapia antidepressiva; servindo também como ferramentas úteis no diagnóstico e prognóstico da depressão (JEON; KIM, 2016).

O aumento de citocinas pró-inflamatórias são capazes de produzir sintomas relacionados a depressão através da redução da produção de 5-HT e da interferência em processos de neuroplasticidade e da atividade monoaminérgica cerebral (HAYLEY et al., 2005; DANTZER et al., 2008; DINAN, 2009).

As citocinas também desempenham influência central sobre o eixo HPA, levando a aumentos na resistência dos receptores glicocorticoides, inibindo a retroalimentação negativa e permitindo a consequente hipersecreção dos hormônios glicocorticoides (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018). Desta forma, os fatores imunológicos modulam indiretamente fatores neurobiológicos envolvidos na depressão através do eixo HPA (DANTZER et al., 2008).

Em modelos roedores, reduções da neurogênese devido a regulação negativa das concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) no SNC induzidas pelo estresse do sistema imune inato mediado por citocinas já foram demonstradas (KOO; DUMAN, 2008). Tais informações contribuem para a hipótese de que a depressão é o evento final de uma falha da adaptação ao estresse e que a neuroinflamação e as citocinas estão envolvidas neste processo (VILLAS BOAS et al., 2019).

4.1.3 Alterações na plasticidade neuronal e da capacidade de neurogênese

Considerando os efeitos prejudiciais e potencialmente deletérios exercidos pelo estresse no hipocampo – ou seja, da regulação sináptica, da plasticidade e da sobrevivência neuronal negativa – descrita anteriormente, imposições acerca do papel dos fatores neurotróficos na manutenção homeostática, terapêutica e dos estados patológicos envolvidos na depressão têm sido feitas (DUMAN; HENINGER; NESTLER, 1997; ALTAR, 1999).

Os fatores neurotróficos foram primariamente descritos como mediadores no crescimento e diferenciação neuronal durante o desenvolvimento, mas hoje, caracterizados como reguladores essenciais da plasticidade e sobrevivência neuronal e das células da glia. A hipótese neurotrófica da depressão sugere que a ausência desta função pode contribuir com as alterações plásticas e estruturais do hipocampo durante o desenvolvimento da depressão, e que a reversão da deficiência neurotrófica por tratamentos antidepressivos pode contribuir para a resolução dos sintomas depressivos. O BDNF, um dos fatores neurotróficos mais prevalentes no cérebro adulto, é foco nesta teoria de estudo (NESTLER et al., 2002).

Diferente do estresse, aumentos expressivos de BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal podem ser vistos através da exposição subcrônica de antidepressivos (DUMAN, 2002); e estudos comportamentais demonstram uma relação recíproca entre a efetividade do tratamento farmacológico e a regulação positiva do BDNF, deduzindo o último como um fator essencial para a ação antidepressiva (NESTLER et al., 2002).

Em modelos animais, a neurogênese e a restauração da atividade funcional pode ser atingida com tratamentos farmacológicos de antidepressivos; assim como também é observado que impedir a neurogênese hipocampal impede os efeitos comportamentais dos antidepressivos em ratos (RANG et al., 2016). Similarmente, evidências do qual intervenções no hipocampo e no córtex pré-frontal – regiões críticas no desenvolvimento da depressão, no qual, são sujeitas a alterações da plasticidade e da morfologia neste transtorno – podem antagonizar os efeitos dos ISRSs e ISRNs em ambos os modelos pré-clínicos e clínicos já foram notados (BONDI; JETT; MORILAK, 2010; FURR; DANET LAPIZ-BLUHM; MORILAK, 2012); e no qual, a 5-HT e NE, cujas ações são intensificadas por muitos antidepressivos, promovem neurogênese,

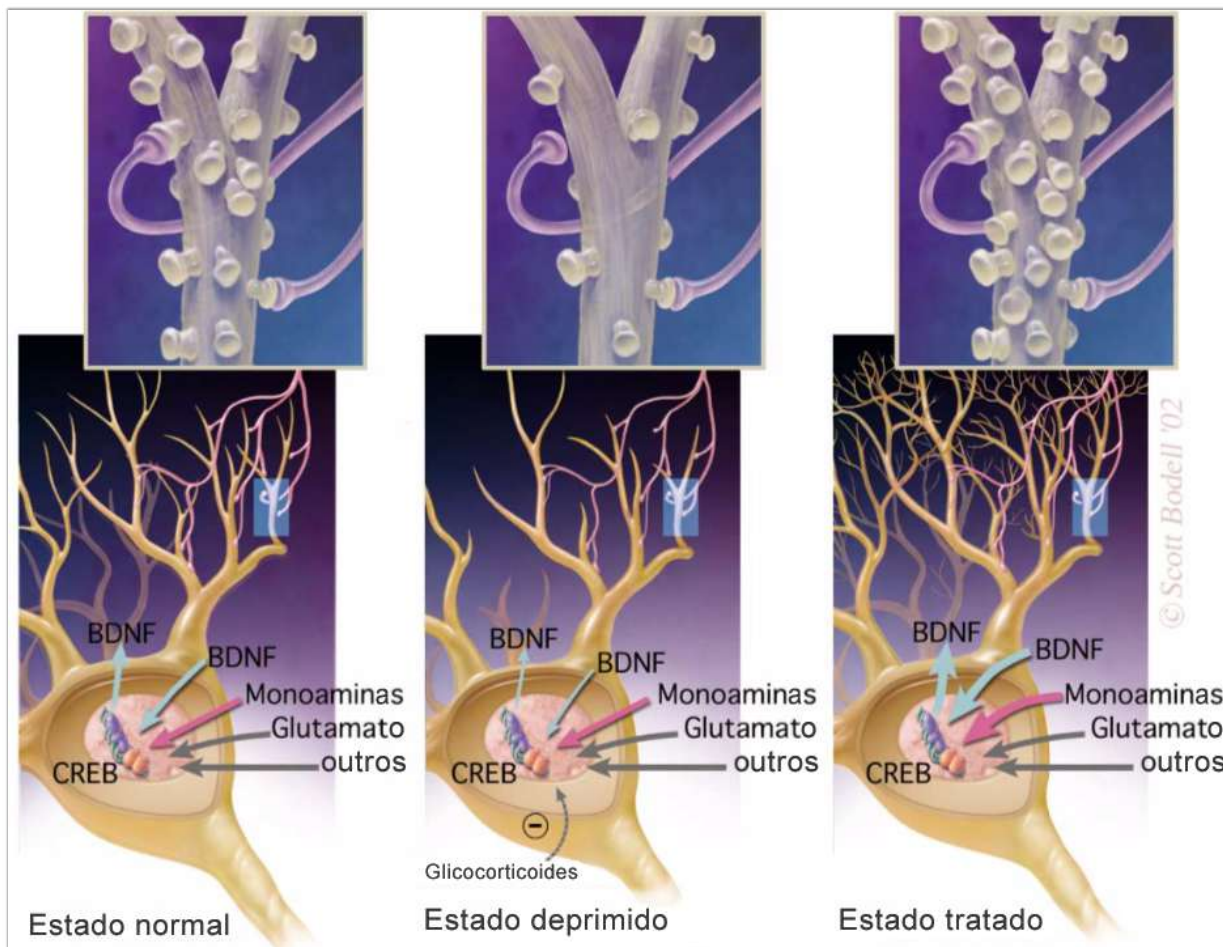
demonstram o papel pivotal desta última função na ação antidepressiva – e este efeito pode ser mediado pelo BDNF (RANG et al., 2016).

A administração crônica de BDNF no mesencéfalo avaliada nos modelos pré-clínicos de depressão como o teste do nado forçado (FST) e no modelo do desamparo aprendido já demonstrou exercer uma ação antidepressiva significativa (SIUCIAK et al., 1997). Neste mesmo viés, através do mesmo modelo de estudo, a administração de BDNF no hipocampo foi capaz de produzir um efeito antidepressivo robusto e duradouro (SHIRAYAMA et al., 2002). Com base nesses estudos, é sugestível que o BDNF está diretamente correlacionado com estresse, neurogênese e a atrofia hipocampal durante episódios depressivos. Como prova de conceito, os fatores neurotróficos – como o BDNF – já foram identificados como mediadores da plasticidade dendrítica e dos espinhos dendríticos hipocampais no contexto de estresse crônico (MARGARIÑOS et al., 2011; LAKSHMINARASIMHAN; CHATTARJI, 2012).

É importante ressaltar que a expressão do gene BDNF é regulado pelo fator de transcrição proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (do inglês *cAMP response element binding protein* – CREB), e que os antidepressivos utilizados na prática clínica – que medeiam aumentos nas concentrações de NE e 5-HT na fenda sináptica – estimulam a expressão de CREB; assim, é possível inferir que o BDNF está intimamente relacionado à hipótese monoaminérgica da depressão (VILLAS BOAS et al., 2019).

Em conjunto a esses achados clínicos e pré-clínicos, e somado as evidências das alterações estruturais de diversas regiões cerebrais encontradas na depressão como expostas previamente, de forma conclusiva, este transtorno pode estar associado ao comprometimento da plasticidade estrutural e à resiliência celular, e as terapias farmacológicas antidepressivas podem agir para normalizar esse comprometimento (MANJI; DREVETS; CHAMEY, 2001). Tais implicações do efeito neurotrófico sobre a ramificação dendrítica e formação dos espinhos dendríticos mediante as diferentes situações descritas anteriormente podem ser resumidas na seguinte figura.

Figura 10: Mecanismos neurotróficos em diferentes estados neurobiológicos.



Legenda: CREB: proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro.

Fonte: Adaptado de (NESTLER et al., 2002).

4.2 Modelos pré-clínicos de estudo da depressão: aplicações e efeitos observados no uso da *ayahuasca* e seus componentes

A vulnerabilidade a estados do tipo-depressivo pode ser precipitada por várias manipulações experimentais validadas na literatura que mimetizam aspectos da adversidade do início da vida, susceptibilidade genética, eventos estressores, e outros fatores predisponentes (MONROE; SIMONS, 1991). Como previamente descrito, a indução e o condicionamento desses estados psicopatológicos em modelos animais podem ser atingidos por métodos fisiológicos, farmacológicos e genéticos (ANDRADE et al., 2016). Apenas uma pequena seleção de estudos avaliando o potencial do chá de *ayahuasca* em modelos pré-clínicos de depressão foram descritos na literatura.

O condicionamento do animal para a expressão do comportamento do tipo-depressivo de acordo com as metodologias mencionadas anteriormente (por exemplo, de exposições a agentes estressores repetidos e de forma crônica) torna-se essencial para a reprodutibilidade da condição patológica humana, provendo a validação preditiva dos efeitos observados nestes estudos (URANI; CHOURBAJI; GASS, 2005). Desta maneira, limitações acerca da complexidade e heterogeneidade da depressão, além da resposta farmacológica do tipo-antidepressiva da *ayahuasca* podem ser evidenciadas nos estudos que utilizam de animais não condicionados a este fenótipo comportamental, dado que alterações neurobiológicas a longo prazo envolvidas neste transtorno ficam defasadas nestas condições.

Esta revisão contará com quatro estudos utilizando de modelos animais de depressão avaliando a resposta terapêutica do chá de *ayahuasca* e seus componentes na reversão do comportamento do tipo-depressivo, dos quais, três destes estudos utilizam de animais roedores, e um com primatas não-humanos. Os modelos animais de depressão consistiram no UCMS; de isolamento social crônico; e depressão induzida por corticosterona. Os principais testes comportamentais – que englobam os demais estudos avaliando o potencial antidepressivo da *ayahuasca* – consistem no FST; teste de suspensão de cauda (TST); campo aberto (OF); labirinto em cruz elevada (EPM); e no teste de preferência a sacarose.

O modelo UCMS de depressão, primeiramente desenvolvido por Katz, Roth e Carroll (1981), e aprimorado por Willner (1991), desempenha a funcionalidade de reproduzir cronicamente o estado deprimido em resposta a estímulos de estresse

imprevisíveis, com ênfase na diminuição à sensibilidade a estímulos de recompensa, e do desenvolvimento da anedonia (WANG et al., 2017). A exposição a agentes estressores por períodos prolongados (geralmente em semanas) em sequências imprevisíveis de exposição a diferentes agentes estressores de forma contínua são o ponto chave para a mediação de uma resposta ao estresse crônico neste modelo (YAN et al., 2010; WANG et al., 2017).

O isolamento social é reconhecido como um importante fator predisponente e etiológico para o aparecimento de sintomas depressivos, já visto em humanos e em modelos roedores (HEINRICH; GULLONE, 2006; BEKHET; ZAUSZNIEWSKI; NAKHLA, 2008; MARTIN; BROWN, 2010), e particularmente, relevante nesta revisão, em modelos primatas não-humanos (GALVÃO-COELHO et al., 2017).

Diversas alterações em sistemas neurais, como da baixa expressão de BDNF e cFos – este último sendo um marcador de ativação neuronal (CURRAN; MORGAN, 1995; KRUKOFF, 1999) – no córtex pré-frontal e no hipocampo; endócrinos mediante alterações da reatividade do eixo HPA; e comportamentais já foram reportadas sendo implicadas neste último modelo de estudo, providenciando respostas significativas acerca desta condição de estresse crônico – como também é considerada – sendo replicada entre diversas espécies (BRAIN, 1975; KOIKE et al., 2009; IERACI; MALLEI; POPOLI, 2016; GALVÃO-COELHO et al., 2017).

Respostas fisiológicas e comportamentais semelhantes ao UCMS podem ser vistas no isolamento social crônico, tendo como um sintoma convergente entre elas, a anedonia (ANISMAN; MATHESON, 2005; GRIPPO; CUSHING; CARTER, 2007); no entanto, respostas ao estresse podem ser variáveis, onde a hipocortisolemia pode ser um achado (GALVÃO-COELHO et al., 2017).

Por último, mas não diferente dos modelos previamente descritos, níveis desregulados de corticosteroides são fortes indicadores de estresse, servindo não apenas como uma ferramenta diagnóstica, mas também podendo ser manipulada farmacologicamente para evocar um estado ansioso-depressivo em animais por meio da corticosterona (WANG et al., 2017). O desamparo e a anedonia são respostas comportamentais pronunciadas neste modelo de depressão (GREGUS et al., 2005; GOURLEY; TAYLOR, 2009; YAN et al., 2010). Outros parâmetros como alterações plásticas no hipocampo também podem ser evidenciados (GOURLEY et al., 2008).

Ao ponderar o uso de animais no estudo da depressão, considerações acerca dos métodos de avaliação das alterações comportamentais devem ser feitas, uma vez que devem reproduzir aspectos relacionados a condição humana – e validações acerca dos modelos animais da depressão são estabelecidos acerca de três construtos básicos: a validade aparente (fenótipo similar a doença que é replicada dos seres humanos); a validade de construto (fatores etiológicos resultantes na condição humana patológica são recapituladas nos modelos de estudo); e por último, a validade preditiva (sensibilidade e efetividade das intervenções farmacológicas e não-farmacológicas na reversibilidade dos estados alterados em humanos) (NESTLER; HYMAN, 2010).

Tais validações podem ser obtidas por diversas técnicas de avaliação, que no contexto dos transtornos do humor, providenciam respostas acerca de uma série de comportamentos que reproduzem estados psicopatológicos que podem ser vistos na depressão – mas não podem ser acessados através da verbalização das emoções nos animais –, e sua reversão podendo ser obtida através do tratamento dos antidepressivos, muitos dos quais os testes comportamentais utilizados no contexto do estudo da depressão são baseados nesta última finalidade (YAN et al., 2010; WANG et al., 2017).

Envolvendo cada teste comportamental previsto nos estudos que serão revisados, aqui, será descrito a funcionalidade, o comportamento avaliado, e a relevância do teste comportamental na compreensão do comportamento do tipo-depressivo e da sua reversibilidade mediada por antidepressivos.

O FST, inicialmente descrito por Porsolt, Bertin e Jalfre (1977), trata-se de uma ferramenta com amplo uso para avaliar a atividade antidepressiva em estudos não-clínicos de fármacos (NUNES; HALLAK, 2014). Esta avaliação consiste na observação relativa entre o tempo da imobilidade do animal e o seu comportamento ativo (composto pelo nado e pela tentativa de escalada no aparato) mediante a exposição ao ambiente aversivo sem saída, avaliando o desespero reacional em um aparato preenchido com água (SLATTERY; CRYAN, 2012). Por exemplo, um rato que é colocado na água normalmente tenta escapar; no entanto, se exibir um comportamento do tipo-depressivo, ele simplesmente flutuará sem tentar escapar até ser resgatado, indicando a condição de desamparo aprendido dado a condição inescapável

(PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977; WANG et al., 2017). O potencial antidepressivo é caracterizado pelo aumento da mobilidade e da tentativa de escape (COLAÇO, 2018).

O TST, similarmente ao teste antecedente, avalia o desespero comportamental mediante a exposição à condição estressante e inescapável, dado a observação do tempo que o animal permanece imóvel *versus* o tempo apresentando comportamento ativo enquanto suspenso pela cauda, presa a um suporte situado acima do roedor; este teste é apenas utilizado em camundongos devido ao seu menor tamanho e peso, impossibilitando o seu uso em ratos. Similarmente, a imobilidade prolongada dos animais nesta avaliação pode ser compreendida como um comportamento do-tipo depressivo e inferindo na condição de desamparo aprendido; o seu inverso, por sua vez, seria apresentado pelo comportamento ativo – e a tentativa de escape –, onde a intervenção antidepressiva é capaz de reduzir a duração da imobilidade (STERU et al., 1985).

Os testes comportamentais realizados em um ambiente desconhecido permitem identificar traços do comportamento emocional dos ratos frente ao desconhecido (COLAÇO, 2018). O OF, primeiramente desenvolvido por Hall (1934), é um teste voltado para a avaliação do comportamento do tipo-ansioso e da emocionalidade do animal sujeito que é desencadeada pela agorafobia e sua testagem individual; e da atividade locomotora e exploratória, onde os roedores tendem a caminhar perto da parede enquanto exploram um novo ambiente – tal comportamento rudimentar caracterizado como tigmotaxia (PRUT; BELZUNG, 2003). O aumento da locomoção na parte central do aparato ou o tempo gasto nele sem modificação da locomoção total e da exploração vertical pode ser interpretado como um comportamento ansiolítico, enquanto a diminuição desses parâmetros sugere um comportamento ansiogênico (PRUT; BELZUNG, 2003).

Vale destacar que a atividade locomotora é importante para discernir qualquer confusão/desorientação dos animais sujeitos ao teste. Vale ressaltar que diferenças na atividade locomotora podem interferir nas medidas emocionais, e a medição de atividades que dependem da capacidade do sujeito de se mover podem ser comprometidas devido aos efeitos do tratamento (STANFORD, 2007; SEIBENHENER; WOOTEN, 2015).

Da mesma forma ao teste anterior, o EPM é amplamente utilizado para a avaliação da mobilidade e do comportamento do tipo-ansioso do animal (COLAÇO, 2018). Este teste se baseia em respostas incondicionadas a ambientes potencialmente perigosos, onde o animal é confrontado pelo impulso de explorar ambientes novos e desconhecidos e a tendência em evitar áreas potencialmente perigosas (como lugares mais altos) (COLAÇO, 2018).

O aparato consiste em dois feixes de suporte cruzados – onde o animal é disposto –, onde a segmentação do aparato pode ser feita entre os braços abertos e os fechados, e o labirinto sendo disposto a cerca de 70 cm do chão (HANDLEY; MITHANI, 1984). O comportamento do tipo-ansioso é medido pela quantidade de tempo relativo que o roedor passa nos braços fechados e nos braços abertos (WANG et al., 2017). Normalmente, um animal que não apresenta comportamento do tipo-ansioso explorará os braços abertos – dado que sua exposição ao ambiente aberto representa um risco –, enquanto um que demonstra este tipo de comportamento permanecerá completamente dentro dos braços fechados, ou então, pelo tempo gasto no centro do aparato, onde fará a avaliação de risco através do comportamento de mergulho de cabeça para fora do aparato enquanto que o restante do corpo permanece apoiado no labirinto (*head dip*) (PELLOW et al., 1985).

Por último, a anedonia, comportamento crítico presente na depressão, pode ser avaliada por meio do teste de preferência de sacarose (WANG et al., 2017). A falta de interesses em estímulos anteriormente prazerosos – como podem ser exercidos pela ingestão de solução de sacarose diluída em água, e é demonstrado como de interesse entre várias espécies – pode ser compreendido como um comportamento de anedonia (WANG et al., 2017; DA SILVA et al., 2019).

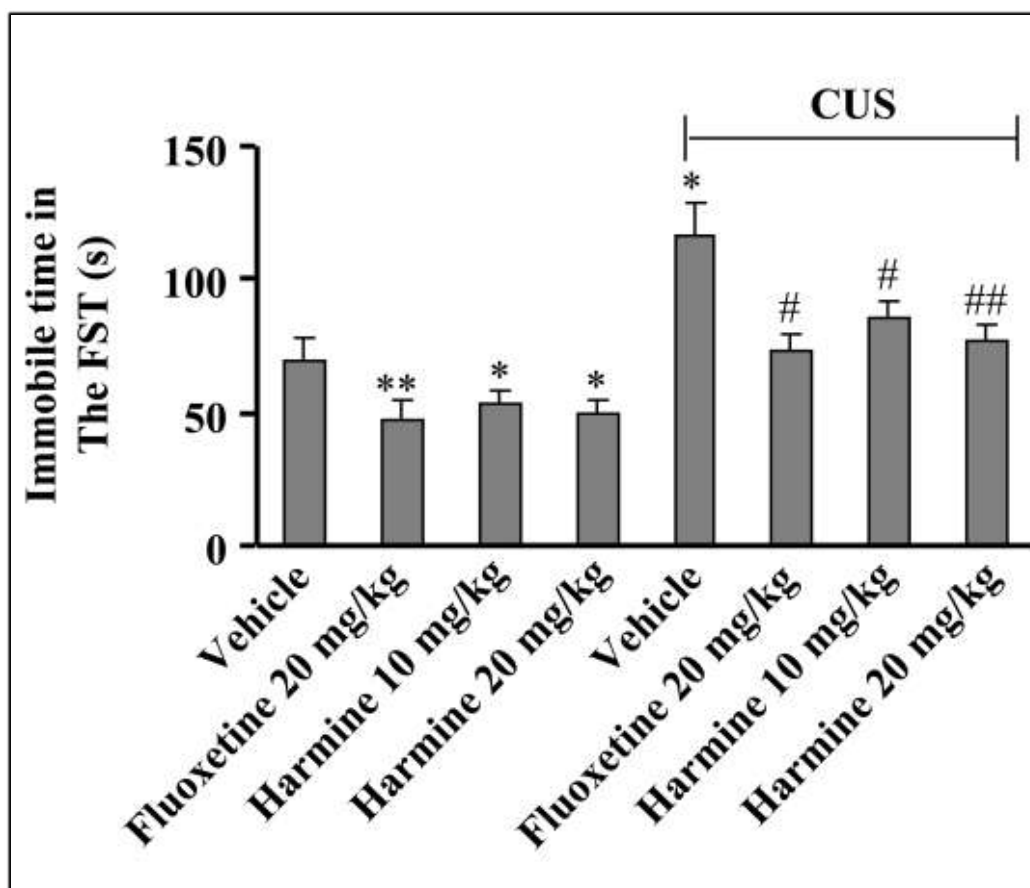
Visto o conhecimento dos diferentes métodos de avaliação do comportamento do tipo-depressivo, da resposta farmacológica dos antidepressivos, e da aplicação de modelos animais de depressão, os estudos referentes ao potencial terapêutico da *ayahuasca* serão agora revisados. Estudos avaliando deste potencial nos modelos pré-clínicos da depressão serão mais bem enfatizados, seguidos de uma breve observação dos estudos avaliando a atividade antidepressiva nos modelos não condicionados ao comportamento do tipo-depressivo.

Em modelos animais de depressão, Liu et al. (2017) demonstrou os efeitos antidepressivos da HRM em camundongos C57BL/6J condicionados ao comportamento

do tipo-depressivo através do UCMS. Os testes comportamentais presentes no estudo consistiram no FST, TST e o teste de preferência a sacarose. Parâmetros neurofisiológicos da expressão de BDNF também foram avaliados (LIU et al., 2017).

No FST, a HRM foi capaz de reverter o tempo de imobilidade aumentada nos modelos animais UCMS em doses de 10 a 20 mg/kg em um esquema de tratamento de 10 dias quando comparadas ao grupo exposto ao UCMS e que receberam veículo; e da mesma forma, o tratamento crônico induziu a redução da duração da imobilidade de animais não condicionados quando comparadas ao grupo veículo sem condicionamento ao estresse, ambas no mesmo padrão que a fluoxetina – um clássico fármaco antidepressivo da classe dos ISRSs (Figura 11) (LIU et al., 2017).

Figura 11: Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste do nado forçado e avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.



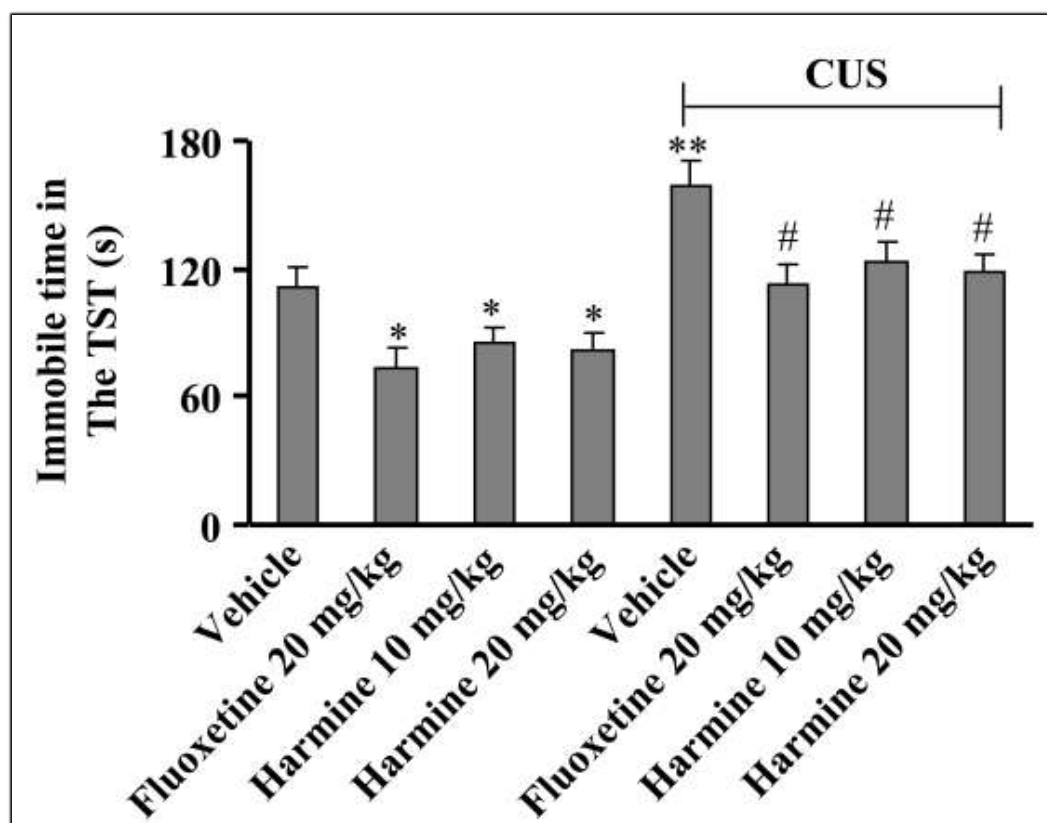
Legenda: FST: teste do nado forçado; CUS: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (LIU et al., 2017).

No TST, similarmente aos resultados observados no teste anterior, a HRM reverteu o tempo de imobilidade induzido pelo estresse crônico no modelo UCMS em

ambas os esquemas de tratamento de 10 mg/kg e 20 mg/kg quando comparadas ao grupo exposto ao UCMS e que receberam veículo, assim como do tempo gasto imóvel de camundongos não condicionados quando comparadas ao grupo veículo sem condicionamento ao estresse, produzindo efeitos similares à fluoxetina (Figura 12) (LIU et al., 2017).

Figura 12: Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste de suspensão de cauda e avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.

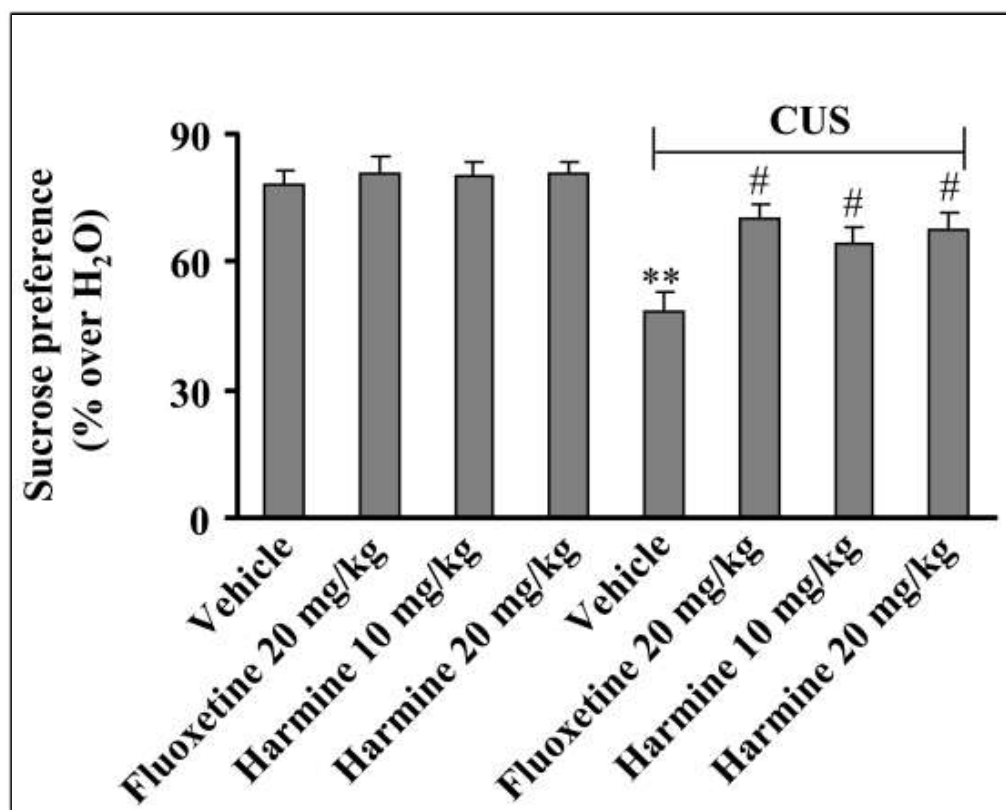


Legenda: TST: teste de suspensão de cauda; CUS: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (LIU et al., 2017).

O teste de preferência a sacarose evidenciou a amenização dos efeitos do estresse crônico pela HRM mais uma vez com um aumento significativo na ingestão de sacarose em camundongos UCMS submetidos ao tratamento com HRM quando comparados ao grupo ao grupo exposto ao UCMS e que receberam veículo; nenhum efeito significativo do tratamento na atividade de consumo de sacarose foi observado no grupo não condicionado mediante análise estatística (Figura 13) (LIU et al., 2017).

Figura 13: Porcentagem relativa à preferência da sacarose sobre a água mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.



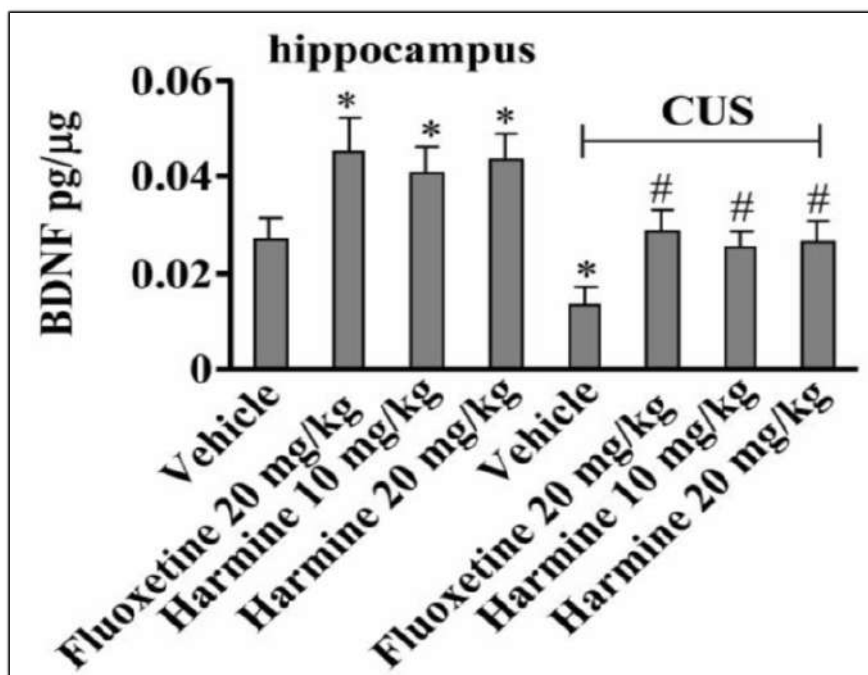
Legenda: CUS: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (LIU et al., 2017).

De forma significativa, a regulação negativa da expressão de BDNF em animais UCMS foi revertida no esquema de tratamento com HRM quando comparadas ao grupo exposto ao UCMS e que receberam veículo; da mesma forma, aumentos nos níveis de BDNF hipocámpais em camundongos não condicionados comparados ao grupo veículo foram evidenciadas (Figura 14). Similarmente, os mesmos resultados puderam ser evidenciados na expressão de BDNF no córtex pré-frontal entre os grupos exposto ao UCMS e que receberam veículo e o grupo não condicionado *versus* veículo (Figura 15) (LIU et al., 2017).

Tais dados evidenciam a reversibilidade do comportamento do tipo-depressivo no modelo animal da depressão condicionado pelo estresse crônico em diversos parâmetros de avaliação mediados pela HRM, incluindo de mecanismos complexos maiores como na sua implicação da neurogênese hipocámpal e do córtex pré-frontal, mecanismos dos quais são críticos para o sucesso da terapia antidepressiva, como exposto anteriormente (LIU et al., 2017).

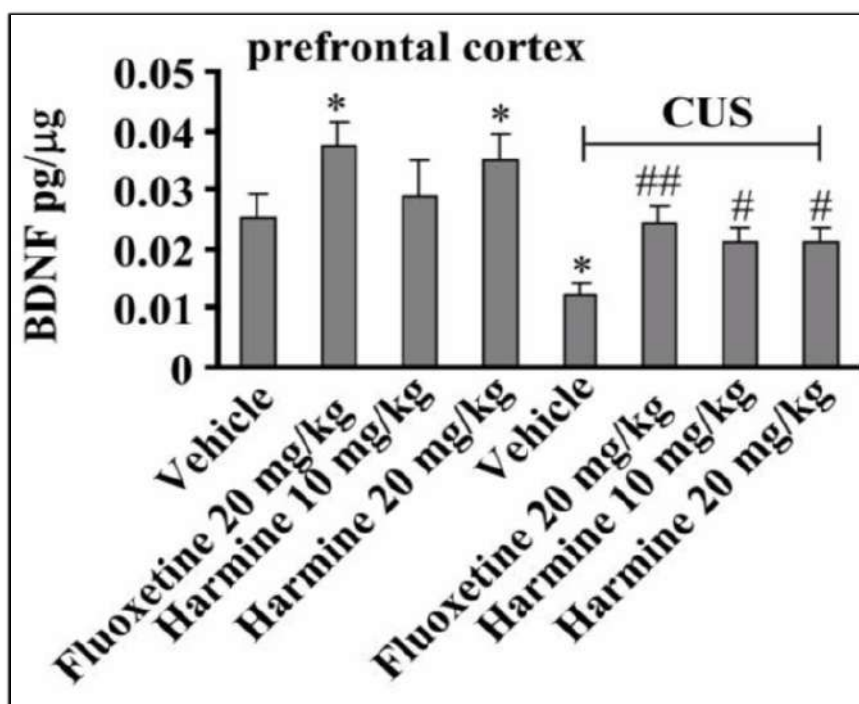
Figura 14: Expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pg/ μ g no hipocampo mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.



Legenda: BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CUS: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (LIU et al., 2017).

Figura 15: Expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pg/ μ g no córtex pré-frontal mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.



Legenda: BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CUS: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (LIU et al., 2017).

Similarmente, achados relevantes acerca do efeito antidepressivo da HRM utilizando do modelo UCMS mediante alterações em parâmetros fisiológicos implicados na depressão foram demonstrados por Fortunato et al. (2010a). No OF, nenhuma atribuição significativa dos efeitos da HRM na atividade locomotora e do comportamento exploratório de *rearing* em comparação com grupos controle foi feita. Por outro lado, avaliações comportamentais no paradigma de consumo de sacarose revelaram um efeito crucial da HRM na regulação da anedonia mais uma vez, com aumentos expressivos do aumento do consumo de sacarose em animais UCMS expostos ao tratamento crônico prévio ao teste com 15 mg/kg de HRM quando comparados ao grupo UCMS tratados com salina (FORTUNATO et al., 2010a).

Outros parâmetros como os níveis de ACTH plasmático, peso da glândula adrenal, e dosagem de BDNF foram acessados neste estudo (FORTUNATO et al., 2010a).

Os ratos submetidos ao condicionamento ao estresse mediante o protocolo de indução do comportamento do tipo-depressivo pelo UCMS demonstraram aumentos dos níveis de ACTH circulante quando comparados aos ratos não estressados; e o tratamento com HRM reverteu o aumento dos níveis circulantes do ACTH em comparação com ratos UCMS que foram tratados com solução salina (Figura 16) (FORTUNATO et al., 2010a).

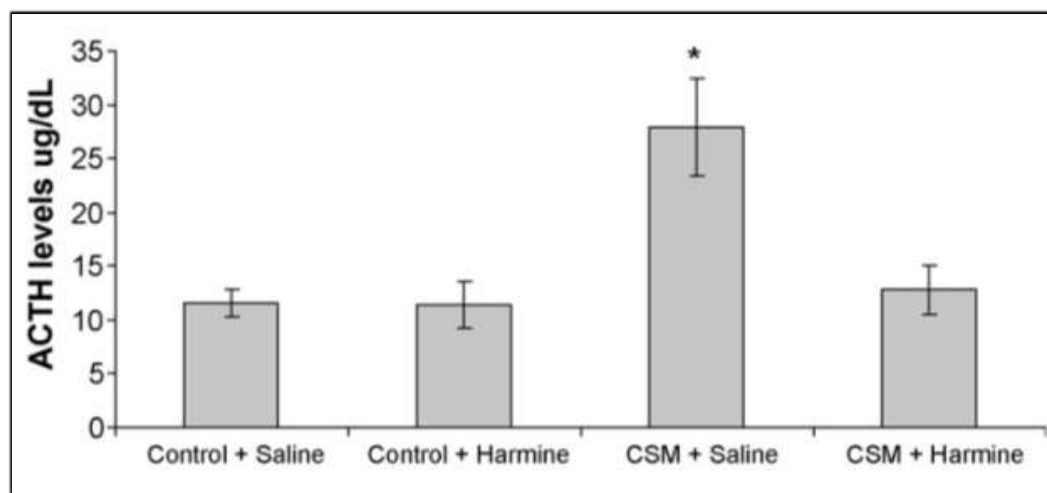
Aumentos no volume da glândula adrenal foram vistos em animais UCMS tratados com salina, evidenciando uma hiperatividade da glândula adrenal frente a resposta crônica aos agentes estressores; e a redução do seu volume para níveis equiparáveis entre os animais não estressados foi obtida através do tratamento crônico com HRM (FORTUNATO et al., 2010a).

Por último, mas de forma discrepante ao último estudo, aumentos de BDNF hipocampais foram evidenciados em animais expostos ao estresse crônico tratados com salina, e sua redução para níveis basais se deu através do tratamento com HRM – mas no entanto, hipotetizados como um efeito do período de tempo após o estresse em que o BDNF foi avaliado; outros mecanismos como a dessensibilização aos efeitos do estresse repetido ou ainda por mecanismo de adaptação foram inclusos como possíveis fatores influentes (FORTUNATO et al., 2010a).

Esses achados dão suporte a uma reversão rápida e robusta do comportamento anedônico e alterações fisiológicas induzidas por situações de estresse crônico em ratos (FORTUNATO et al., 2010a).

Ambos os estudos envolvendo a HRM e os modelos de depressão concluem que mais estudos acerca da avaliação dos mecanismos específicos pelos quais a harmina induz efeitos antidepressivos são obrigatórios para o desenvolvimento de drogas antidepressivas inovadoras (FORTUNATO et al., 2010a; LIU et al., 2017).

Figura 16: Concentrações de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em $\mu\text{g}/\text{dL}$ mediante avaliação da atividade antidepressiva da harmina em modelo de estresse crônico imprevisível moderado.



Legenda: ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CSM: estresse crônico imprevisível moderado.

Fonte: (FORTUNATO et al., 2010a).

Envolvendo os estudos conduzidos com o chá de *ayahuasca* nos modelos animais de depressão, o primeiro estudo a ser descrito foi conduzido por Pinto (2021).

Neste estudo, camundongos *Swiss* e o modelo de indução do comportamento do tipo-depressivo mediado pela administração crônica de corticosterona à 20 mg/kg foram utilizados para avaliação comportamental e fisiológica mediante o potencial terapêutico do chá de *ayahuasca* em um esquema de tratamento agudo (PINTO, 2021).

A administração de *ayahuasca* nos animais foi de 26,4 mL/kg e a metade desta dose (13,2 mL/kg) referente a dose usual utilizada no ritual religioso descritas por Pic-Taylor et al. (2015) como sendo 150 mL por 70 kg. A caracterização dos alcaloides em mg/mL referentes a 1 ml avaliado através da análise por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foi feita, e os valores obtidos em 5 amostras diferentes podem ser vistos na Tabela 4. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre as composições (PINTO, 2021).

Tabela 4: Descrição da quantificação de alcalóides do chá de *ayahuasca* através da cromatografia líquida de alta performance (HPLC) expresso em mg/mL referente a 1 mL.

| Chá | HML | HRM | THH | DMT |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| Utilizado | 0,15 mg/mL | 3,11 mg/mL | 1,78 mg/mL | 0,31 mg/mL |
| Controle 1 | 0,13 mg/mL | 2,02 mg/mL | 2,62 mg/mL | 0,49 mg/mL |
| Controle 2 | 0,19 mg/mL | 1,83 mg/mL | 2,93 mg/mL | 0,46 mg/mL |
| Controle 3 | 0,14 mg/mL | 2,05 mg/mL | 2,6 mg/mL | 0,51 mg/mL |
| Controle 4 | 0,12 mg/mL | 1,96 mg/mL | 1,82 mg/mL | 0,31 mg/mL |

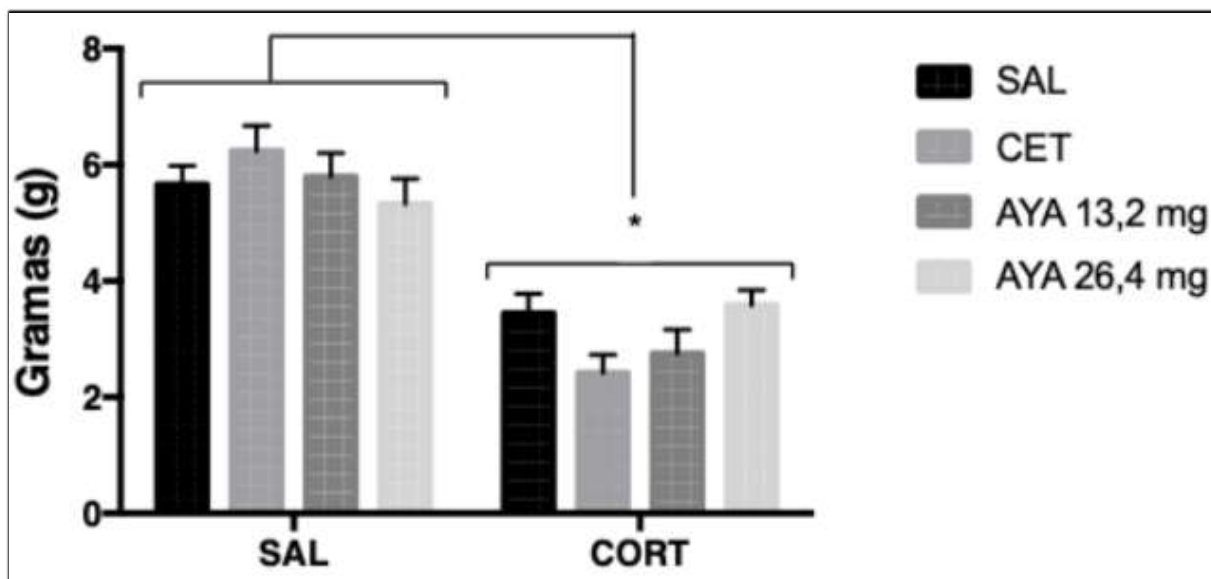
Legenda: HML: Harmalina; HRM: Harmina; THH: Tetrahydroharmina; DMT: Dimetilriptamina.

Fonte: (PINTO, 2021).

Os índices comportamentais nos testes de OF, FST, TST foram utilizados como medida de avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca*. Análises bioquímicas da corticosterona e do BDNF, e histológica do volume da zona fasciculada da glândula adrenal foram realizadas para a avaliação fisiológica mediante a resposta antidepressiva da *ayahuasca*. Outros parâmetros reportáveis como do peso do animal também foram incluídas nesta avaliação (PINTO, 2021).

Alterações expressivas no peso dos animais submetidos ao condicionamento do fenótipo de estresse crônico e depressão foram observadas quando comparadas aos camundongos submetidos ao tratamento com salina (controle) (Figura 17). Reduções no peso das glândulas adrenais dos animais submetidos ao tratamento com corticosterona também foram vistas (Figura 18); na análise quantitativa foram observadas uma redução da dimensão da zona fasciculada relativa a dimensão total do córtex adrenal nos grupos tratados com corticosterona comparados aos animais do grupo controle (Figura 19), e uma redução qualitativa da zona fasciculada no grupo tratado com corticosterona (PINTO, 2021).

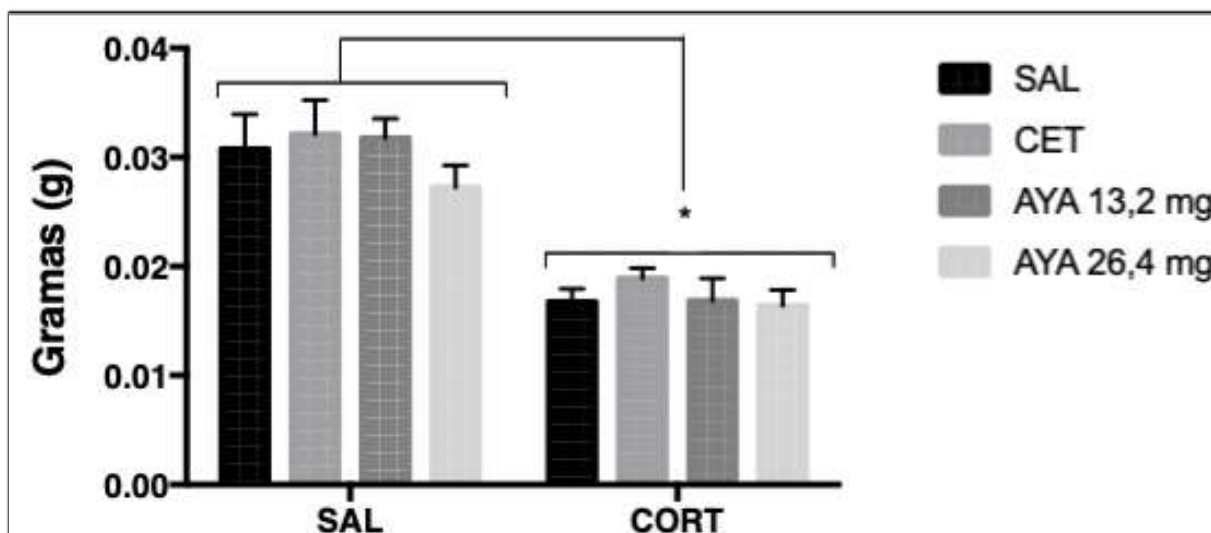
Figura 17: Peso corporal dos animais em gramas mediante avaliação da atividade anti-depressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

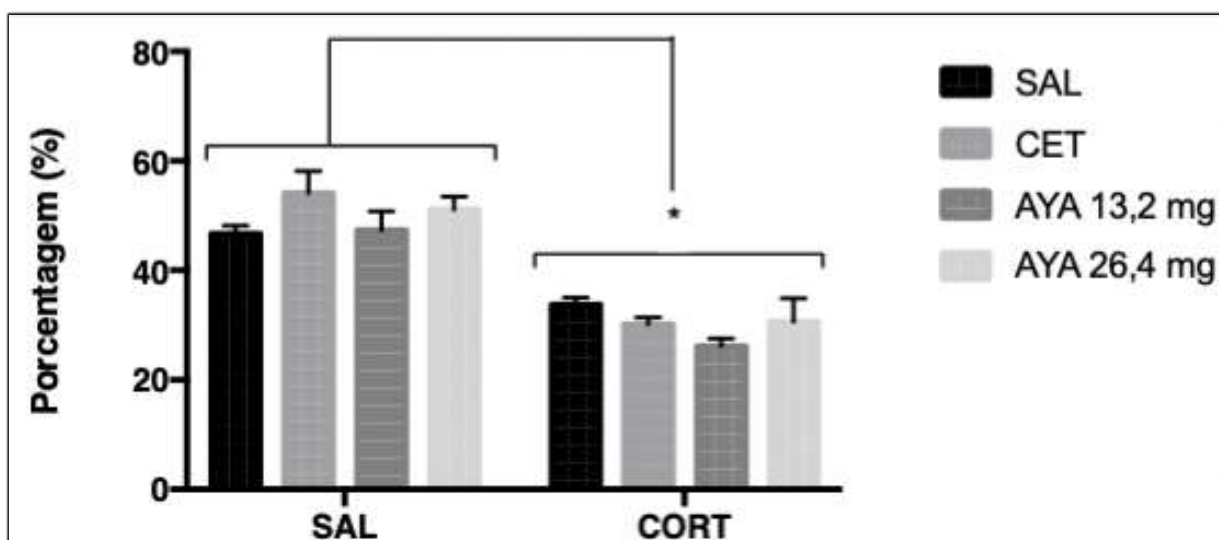
Figura 18: Peso da glândula adrenal em gramas mediante avaliação da atividade anti-depressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

Figura 19: Porcentagem relativa da dimensão da zona fasciculada mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



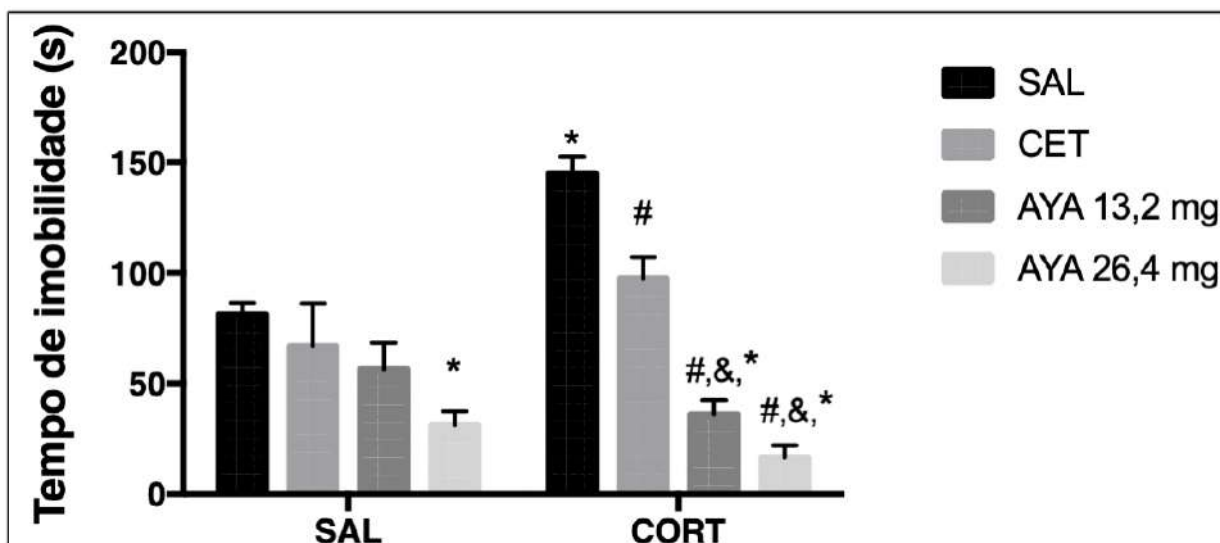
Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

No perfil comportamental, a corticosterona foi responsável por induzir aumentos no tempo de imobilidade tanto no FST, como no TST em relação aos grupos controle. Da mesma forma, a reversibilidade do expressivo tempo gasto imóvel induzido pela corticosterona pode ser vista em ambos os esquemas de tratamento com *ayahuasca* nos testes, apresentando tempo de imobilidade menor que no grupo salina na maior dose administrada no grupo controle; além de um menor tempo de imobilidade menor em relação ao grupo controle tratado com cetamina, como demonstradas nos valores estatísticos obtidos em ambos os testes nas figuras 20 e 21 (PINTO, 2021).

No OF, diminuições na atividade locomotora em camundongos tratados na dose de 26,4 mg/mL de *ayahuasca* no grupo de estresse induzido por corticosterona foram vistas. A avaliação do comportamento exploratório vertical (*rearing*) demonstrou um aumento expressivo do número de *rearings* no grupo tratado com corticosterona em relação ao grupo controle; ademais, reduções proeminentes induzidas pelo tratamento com *ayahuasca* neste mesmo grupo foram observadas (Figura 22). O tempo gasto no centro do aparato e do comportamento estereotipado de autolimpeza (*grooming*) não demonstrou mudanças significativas entre os grupos (PINTO, 2021).

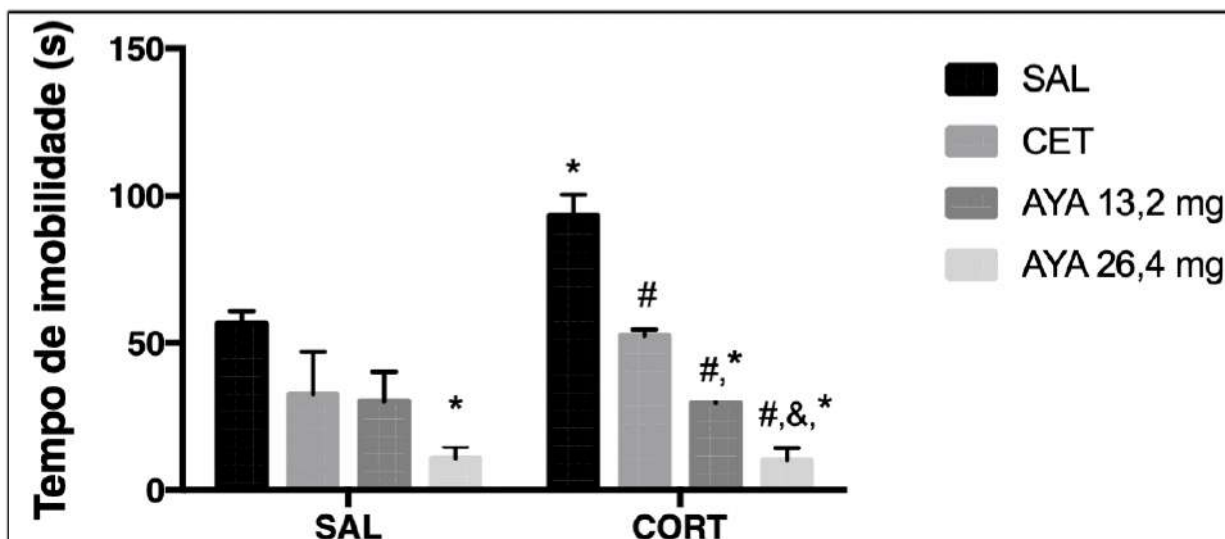
Figura 20: Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste do nado forçado mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

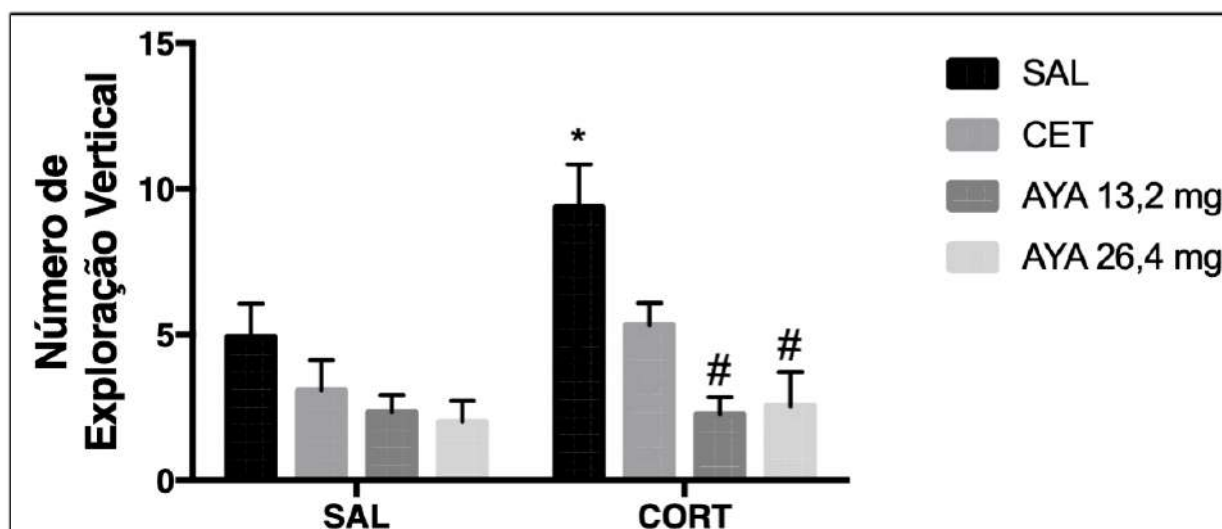
Figura 21: Tempo de imobilidade gasto em segundos no teste de suspensão de cauda mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

Figura 22: Número de explorações verticais (*rearings*) no campo aberto mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



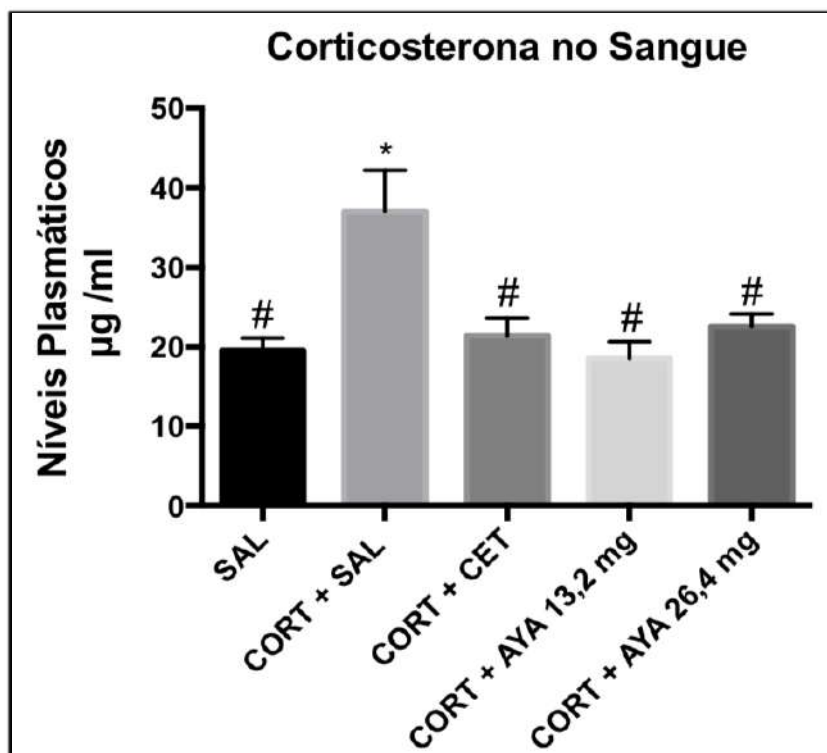
Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

Análises bioquímicas referentes ao uso da *ayahuasca* demonstraram reduções nos níveis plasmáticos de corticosterona quando comparadas ao grupo modelo de estresse crônico induzido pela corticosterona tratados com salina, reproduzindo efeitos similares do mesmo grupo submetidos ao tratamento com cetamina (Figura 23) (PINTO, 2021).

Expressões do BDNF hipocampal sofreram influências expressivas na condição de estresse crônico mediada pela corticosterona, e sua reversão positiva se deu em ambas as doses de tratamento de *ayahuasca* no grupo modelo de estresse crônico. No entanto, reduções da expressão de BDNF foram mediadas pela *ayahuasca* no grupo tratado com salina quando comparadas ao grupo tratado com corticosterona, e no qual, a cetamina exerceu efeito positivo sobre a expressão de BDNF no grupo salina em relação ao outro grupo (Figura 24) (PINTO, 2021).

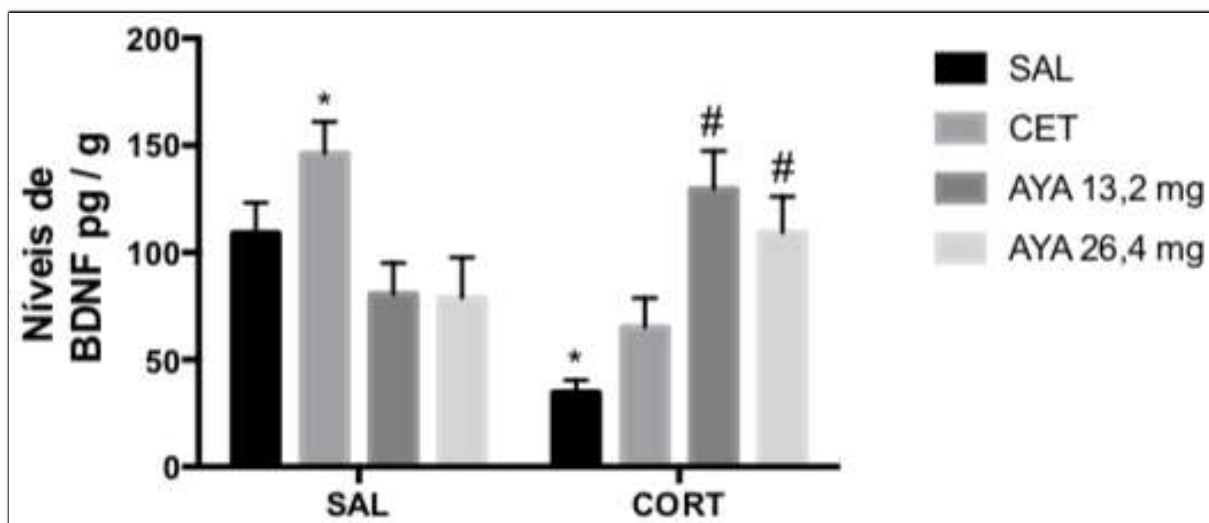
Figura 23: Concentração plasmática de corticosterona em $\mu\text{g}/\text{mL}$ mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

Figura 24: Concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) hipocámpais em pg/g mediante avaliação da atividade antidepressiva da *ayahuasca* em modelo de estresse crônico induzido por corticosterona.



Legenda: BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; SAL: Salina; CORT: Corticosterona; CET: Cetamina; AYA: *Ayahuasca*.

Fonte: (PINTO, 2021).

Conclusivamente, a diminuição do peso induzida no modelo de estresse crônico induzido por corticosterona mostra um possível fenótipo depressivo, onde pacientes depressivos tem uma perda de peso importante (STERNER; KALYNCHUK, 2010; OMS, 2016; PINTO, 2021). O aumento exógeno de corticosterona decorrente da sua administração repetida durante 21 dias provoca alteração no eixo HPA, e se tem uma atrofia da região fasciculada, esta última responsável pela secreção de corticosterona (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004; PINTO, 2021).

O aumento do tempo de imobilidade no FST e no TST nos animais tratados com corticosterona como indicativo de comportamento do tipo-depressivo foi revertido após o tratamento agudo com *ayahuasca* em ambas as doses (PINTO, 2021). Na avaliação da atividade exploratória, animais tratados com corticosterona tiveram o aumento da exploração vertical, e sua reversão após o tratamento agudo com *ayahuasca* foi obtida em ambas as doses, apresentando retorno a normalidade (PINTO, 2021).

Em concordância com a fisiopatologia da depressão tais dados revelam que os animais condicionados ao estresse crônico apresentam uma redução dos níveis de BDNF, indicando efetividade no modelo de estresse induzido por administração repetida de corticosterona (PINTO, 2021). Em relação aos animais, o aumento do BDNF no hipocampo do grupo salina tratado com cetamina, e uma diminuição no grupo corticosterona tratado com cetamina pode ser justificada pela ação antidepressiva rápida da cetamina, aprovada pela *Food and Drug Administration* em 2019 como a nova droga para tratar depressão resistente (KIM et al., 2019; PINTO, 2021).

O tratamento com *ayahuasca* reverteu de forma robusta a diminuição nos níveis de BDNF após a indução do comportamento do tipo-depressivo com a administração de corticosterona, evidenciando ainda mais seu potencial antidepressivo (PINTO, 2021).

Em último, da Silva et al. (2019) demonstrou dos efeitos antidepressivos rápidos e robustos da *ayahuasca* em grupos juvenis de saguis (*Callithrix jacchus*) induzidos ao comportamento do tipo-depressivo através do isolamento social crônico, evidenciando a eficácia desta decocção na reversão dos sintomas depressivos em grupos suscetíveis ao desenvolvimento deste transtorno. O estudo consistiu no tratamento agudo de uma única dose de 1,67 mL para 300g de peso corporal animal da *ayahuasca*, seguidos da avaliação comportamental por 24 horas, 48 horas, e duas

semanas (uma semana avaliando os efeitos farmacológicos; e outra avaliando os efeitos farmacológicos tardios) após a administração de veículo (salina) e *ayahuasca* em dois grupos distintos, comparados ao efeito basal do isolamento social (DA SILVA et al., 2019).

Os principais alcaloides da *ayahuasca* foram quantificados no início do estudo por espectrometria de massa, resultando em valores de $0,36 \pm 0,01$ mg/mL DMT, $1,86 \pm 0,11$ mg/mL HRM, $0,24 \pm 0,03$ mg/mL HML e $0,20 \pm 0,05$ mg/mL THH (SAVOLDI et al., 2017; PALHANO-FONTES et al., 2019; DA SILVA et al., 2019).

Comportamentos específicos da espécie, como frequências da marcação olfativa e de piloereção individual – marcadores do comportamento associado ao estresse e do tipo-ansioso (BARROS; TOMAZ, 2002; GALVÃO-COELHO et al., 2017); duração nas ações de coçar e de autolimpeza – avaliando comportamento estereotipado (DI SORRENTINO et al., 2012; FERREIRA et al., 2016); e comportamentos do tipo-depressivo que podem ser encontrados em todas as espécies, como locomoção (frequência), sonolência (duração), alimentação (duração) e anedonia (GALVÃO-COELHO et al., 2017), foram medidos. A anedonia foi medida pela frequência e duração da ingestão de uma solução aquosa de sacarose a 4,16% (GALVÃO-COELHO et al., 2017). Análise do cortisol através de amostras fecais referentes as avaliações do efeito farmacológico da *ayahuasca* e do veículo imediatamente após o tratamento, e após 24h e 48 horas, foram feitas (GALVÃO-COELHO et al., 2017).

Após 8 semanas de isolamento social, os saguis exibiram comportamentos estereotipados autodirigidos aumentados, como o ato de coçar e autolimpeza (DA SILVA et al., 2019). Em primatas não humanos, tais comportamentos também são expressos durante o estresse psicossocial (DI SORRENTINO et al., 2012).

Em ambos os sexos, o isolamento social induziu reduções no comportamento alimentar, aumento da sonolência e anedonia. Os machos também exibiram perda de peso, bem como aumento da marcação olfativa, o que foi considerado um comportamento do tipo-ansioso (DA SILVA et al., 2019). A presença de anedonia, sonolência, taxas de alimentação reduzidas e alterações no peso corporal são considerados comportamentos do tipo-depressivo em primatas não-humanos (GALVÃO-COELHO et al., 2017).

A *ayahuasca* reduziu os comportamentos de coçar e do tipo-depressivo, aumentou a taxa de alimentação e restaurou o peso corporal e o cortisol fecal aos níveis

basais. A falta de modulação de outras medidas comportamentais foi hipotetizada como possível efeito da dose e da duração do tratamento com a *ayahuasca*, que pode não ter sido suficiente para promover um efeito antidepressivo significativo (DA SILVA et al., 2019).

Embora nenhuma mudança na alimentação tenha sido observada nas fêmeas, o peso corporal em ambos os sexos retornou aos níveis basais após o tratamento com *ayahuasca* (DA SILVA et al., 2019). Em um estudo anterior semelhante com um protocolo de isolamento de saguis, o antidepressivo nortriptilina induziu respostas diferentes entre os sexos (GALVÃO-COELHO et al., 2017).

A ação diferencial da *ayahuasca* na melhora de comportamentos do tipo-depressivo em saguis machos e fêmeas provavelmente se deve aos efeitos organizacionais e/ou ativadores dos hormônios sexuais no sistema serotoninérgico e no eixo HPA, o que implicam no dimorfismo sexual nessas funções e nos comportamentos controlados por tais fatores (GOEL; BALE, 2010; DA SILVA et al., 2019). A importância da avaliação de ambos os sexos nos estudos translacionais da depressão torna-se evidentes neste sentido, uma vez que a compreensão do dimorfismo sexual na resposta aos antidepressivos poderia facilitar o desenvolvimento de drogas mais seletivas (DA SILVA et al., 2019).

Os saguis exibiram cortisol fecal significativamente menor após 8 semanas de isolamento social (DA SILVA et al., 2019). Baixos níveis de cortisol foram relatados após a exposição a fortes estressores tanto em humanos quanto em pequenos animais (FRIES, 2008; WILLARD; SHIVELY, 2012; DE SOUSA et al., 2015). Durante uma resposta prolongada ao estresse, um sistema complexo envolvendo a interação de retroalimentação negativa no eixo HPA pode levar ao desequilíbrio e alterar a função adrenal a longo prazo, o que reduz a síntese de cortisol; e estudos anteriores relataram hipocortisolemia em pacientes com depressão maior unipolar atípica e depressão maior com condições remitentes (FRIES, 2008; GALVÃO-COELHO et al., 2017).

No presente estudo, os baixos níveis de cortisol observados após o isolamento começaram a aumentar tão logo 24 após a dose aguda de *ayahuasca* e se recuperaram para níveis semelhantes aos basais (DA SILVA et al., 2019). Os efeitos rápidos da *ayahuasca* indicam um benefício potencial em relação aos antidepressivos

comerciais, que geralmente levam pelo menos 2 semanas para atingir a resposta terapêutica desejada (LEVINSTEIN; SAMUELS, 2014; DA SILVA et al., 2019).

Levando em conta os dados apresentados, estudos outros demonstram um perfil similar da resposta antidepressiva da *ayahuasca* reproduzida em modelos comportamentais que não evidenciam alterações do tipo-depressivo, como expostas anteriormente. Ao nível neuroquímico, a administração aguda de *ayahuasca* demonstrou elevar a concentração de monoaminas em estruturas límbicas – sobretudo no hipocampo e na amígdala (CASTRO-NETO et al., 2013). De forma semelhante, Colaço (2018) demonstrou estas elevações (exceto da atividade da NE), e com maior ênfase, do aumento das concentrações de 5-HT e da redução da sua atividade metabólica (*turnover*) na relação com a concentração do seu metabólito (ácido 5-hidroxi-indoleacético – 5-HIAA) e a 5-HT. Este aumento pode ser explicado pela inibição da atividade da MAO (MCKENNA; TOWERS; ABBOTT, 1984a).

Implicações acerca dos efeitos mediados pelo chá de *ayahuasca* e seus componentes da atividade locomotora e exploratória de roedores nos paradigmas OF e EPM já foram descritas, demonstrando reduções ou ausência de alterações significativas quando comparadas a outros grupos expostos a esta medida comportamental sem condicionamento prévio – como vistos por Lima et al. (2006), Correa-Neto et al. (2017) e Colaço (2018), para nomear alguns. Alguns autores inferem a ação do chá e seus componentes como um possível agente indutor de comportamento do tipo-ansioso (PRUT; BELZUNG, 2003; CAMERON et al., 2018). No entanto, no estudo de Cameron et al. (2019) avaliando o potencial terapêutico de doses subalucinogênicas de DMT demonstraram efeitos positivos no comportamento do tipo-ansioso, com tendência a produzir um efeito ansiolítico no EPM e no teste de locomoção induzida por novidade, além de facilitação da extinção de memória aversiva.

Mais relevante para a avaliação da atividade antidepressiva, vários estudos corroboram com os achados referentes a redução do comportamento do tipo-depressivo nos testes FST e TST vistos com o tratamento da harmina (FARZIN; MANSOURI, 2006; FORTUNATO et al., 2009; FORTUNATO et al., 2010b); da DMT (CAMERON et al., 2018; CAMERON et al., 2019); e da *ayahuasca* (LIMA et al., 2006; PIC-TAYLOR et al., 2015; COLAÇO, 2018), com reduções do tempo de imobilidade nestes testes.

Além da reversão dos estados comportamentais do tipo-depressivo nos testes citados anteriormente, o aumento da expressão de BDNF como resposta ao

tratamento farmacológico com o chá de *ayahuasca* e seus componentes já foi evidenciada em outros estudos além dos aplicados aos modelos animais de depressão (FARZIN; MANSOURI, 2006; FORTUNATO et al., 2009; FORTUNATO et al., 2010b; MORALES-GARCÍA et al., 2017; COLAÇO et al., 2018; MORALES-GARCÍA et al., 2020).

Além de seus efeitos na plasticidade neural e comportamentos relevantes para doenças neuropsiquiátricas, observações acerca das potentes propriedades anti-inflamatórias da DMT já foram vistas (CAMERON; OLSON, 2018). Através da ativação do receptor sigma-1, tanto o DMT quanto o 5-MeO-DMT, inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias enquanto aumentam a secreção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (CAMERON; OLSON, 2018; SZABO et al., 2016). Agonistas de receptores sigma-1 como o DMT também podem ser úteis para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, reduzindo a inflamação (RUSCHER; WIELOCH, 2015).

Quanto aos aspectos da toxicidade aguda da *ayahuasca*, estudos para determinar a toxicidade letal do chá da *ayahuasca* e seus componentes bioativos são escassos na literatura. Resultados obtidos por Motta (2013) mostraram que a dose letal da infusão de *ayahuasca* em ratas Wistar foi maior que 50 vezes a dose usual utilizada nas cerimônias religiosas, mas que a inferência de uma dose específica no estudo não pode ser feita. Com base na análise química da infusão, esta dose correspondeu a 15,1 mg/kg de DMT, 13,1 mg/kg de HML e 167 mg/kg de HRM (MOTTA, 2013).

Em geral, um fator de segurança de 10 é aplicado para levar em conta a variabilidade interespecies, assumindo que os humanos sejam mais sensíveis (IPCS, 2009; MOTTA, 2013). A margem de segurança estimada em humanos em relação a dose letal em 50% da amostra (DL_{50}) encontrada no estudo de Motta (2013) seria mais de 5 vezes a dose usual, correspondendo a 1,5 mg/kg DMT (ou, mais de 750 mL da infusão de UDV por uma pessoa de 70 kg de peso corporal). Gable (2007) estimou uma margem de segurança de 20 vezes a dose usual com base na DL_{50} intravenosa de 32 mg/kg para DMT em camundongos, um fator de conversão intravenoso para oral de 1:5, e um fator de segurança de 20 e 27 mg de DMT por dose de *ayahuasca*.

4.3 O que se sabe sobre o potencial do chá de *ayahuasca*: uma abordagem translacional

Tomando as informações apresentadas do potencial terapêutico da *ayahuasca* em modelos pré-clínicos, aqui, dados acerca do seu uso na prática clínica serão revistos.

Estudos acerca do uso crônico da *ayahuasca* nos mais adeptos ao chá foram o ponto crítico para a evidenciação do seu possível potencial terapêutico na depressão. Uma das primeiras evidências clínicas relevantes acerca da sua ação antidepressiva consistiu sobre o potencial da *ayahuasca* em modular o sistema de sinalização monoaminérgica, demonstrada por Callaway et al. (1994), onde foram demonstrados aumentos nos transportadores de serotonina em plaquetas; onde, reduções nos transportadores de serotonina foram correlacionadas com uma série de transtornos envolvendo anormalidades no sistema serotoninérgico, incluindo a depressão (TIIHONEN et al., 1997; HALLIKAINEN, et al. 1999; MANTERE et al., 2002).

Estudos psicométricos e psiquiátricos de consumidores novos ou de longo-prazo da *ayahuasca* apontam para reduções nos índices de ansiedade e depressão, com evidências associando à redução dos sintomas psiquiátricos, melhora da saúde mental, confiança e otimismo (BARBOSA et al., 2009), assim como da ausência de problemas de saúde mental ou cognitivos – incluindo reduções de sintomas de ansiedade e depressão e transtornos de abuso de álcool (GROB et al., 1996), e da redução dos sintomas de pânico e desamparo após a ingestão de *ayahuasca* (DOS SANTOS et al., 2007). Além disso, a *ayahuasca*, quando usada apropriadamente, não aparenta carregar riscos de abuso ou síndrome de dependência (MORGENSTERN; LANGENBUCHER; LABOUVIE, 1994).

Correlações da atividade neurológica exercidas mediante o consumo de *ayahuasca* e a ativação de regiões cerebrais específicas foram avaliadas por Riba et al. (2006) utilizando da tomografia por emissão de fóton único (SPECT). A administração de *ayahuasca* levou a uma ativação significativa das regiões frontais e paralímbicas do cérebro, com aumentos da perfusão sanguínea bilateral na ínsula anterior, e no córtex cingulado anterior/frontomedial, assim como aumentos adicionais observados na amígdala esquerda/giro parahipocampal, áreas previamente implicadas na consciência somática, estados de sentimento subjetivos, e excitação emocional. Tais

resultados apontaram para um potencial papel modulador da neurotransmissão serotoninérgica nesses processos (RIBA et al., 2006).

Mais recentemente, dois estudos clínicos merecem notoriedade na sua aplicação na terapia antidepressiva. Osório et al. (2015) avaliou pela primeira vez em um estudo clínico a administração de *ayahuasca* a pacientes com depressão recorrente. Uma única dose de *ayahuasca* foi administrada a seis voluntários com episódio depressivo atual, com cada indivíduo ingerindo 120-200 mL de *ayahuasca* (2,2 mL/kg de peso corporal), no qual, continha 0,8 mg/mL de DMT, 0,21 mg/mL de HRM e nenhuma HML no limite de detecção de cromatografia de 0,02 mg/mL (OSÓRIO et al., 2015).

Instrumentos psicométricos para a avaliação do quadro depressivo e da sua reversão após administração da *ayahuasca* consistiram na Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAM-D), usada para avaliar e quantificar sintomas depressivos em pacientes com diagnóstico prévio de transtorno de humor (HAMILTON, 1960; MORENO, R. A; MORENO, D. H, 1998); a Escala de Avaliação de Depressão de Motgomery-Åsberg (MADRS) para avaliar a severidade dos sintomas depressivos (MONTGOMERY; ÅSBERG, 1979; MORENO, R. A; MORENO, D. H, 1998); e da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), usada para avaliar em escala a dimensão de quatro sintomas psiquiátricos – neste estudo, apenas usando a subescala de ansiedade e depressão (OVERALL; GORHAM, 1962; CRIPPA et al., 2002; OSÓRIO et al., 2015).

A administração de *ayahuasca* reduziu significativamente os sintomas depressivos comparados as escalas medidas imediatamente antecedentes à administração, 1, 7 e 21 dias após a administração do chá, de acordo com a HAM-D, a MADRS e a BPRS. Reduções de pontuação foram observadas nas escalas HAM-D e MADRS em D1 e D7, e esses efeitos duraram vários dias. Essas alterações apresentaram um perfil muito semelhante entre os voluntários, independentemente do nível prévio de depressão, ou seja, da gravidade do episódio depressivo atual. Além disso, a *ayahuasca* foi bem tolerada por todos os pacientes – com exceção dos efeitos eméticos gerados pelo chá, mas que não foram considerados como uma causa de desconforto grave –, sugerindo que pode ser administrado com segurança em pacientes deprimidos (OSÓRIO et al., 2015).

Similarmente, Sanches et al. (2016) avaliou do potencial terapêutico da *ayahuasca*, baseados nos resultados promissores do último estudo descrito, com uma

amostragem maior de pacientes, além de investigar seus efeitos sobre o fluxo sanguíneo cerebral regional. Dezesete voluntários com depressão recorrente participaram do estudo (SANCHES et al., 2016). A dose de *ayahuasca* administrada (2,2 mg/kg de peso corporal) de forma aguda e a concentração dos alcaloides presentes no chá eram iguais as do estudo anterior (OSÓRIO et al., 2015).

Decréscimos significativos nos escores das escalas HAM-D, MADRS e da subescala de ansiedade-depressão da BPRS foram observados durante os efeitos agudos da droga e do 1º dia ao 21º dia, e foram relacionados a melhoras no humor deprimido, tristeza, ansiedade, sentimentos de culpa, idealização suicida, dificuldades em trabalho/atividades, pensamento pessimista e dificuldade de concentração (SANCHES et al., 2016).

Aumentos da perfusão sanguínea nas áreas subgenual, do núcleo *accumbens* e da ínsula foram observados após a ingestão de *ayahuasca* – reproduzindo o mesmo resultado visto no estudo de Riba et al. (2006) –, no qual, a hipoativação dessas regiões cerebrais geralmente está associada à depressão, enquanto a ativação aumentada geralmente está associada a efeitos antidepressivos (FITZGERALD et al., 2008; DREVETS; SAVITZ; TRIMBLE, 2008; PIZZAGALLI et al., 2009; BEWERNICK et al., 2010; MERKL et al., 2013; SANCHES et al., 2016). Mais uma vez, a administração de *ayahuasca* foi bem tolerada entre os pacientes, com a êmese sendo o único evento adverso observado (SANCHES et al., 2016).

Embora os resultados em ambos os estudos descritos, sugerindo efeitos ansiolíticos e antidepressivos de ação rápida e segura da *ayahuasca* em pacientes com transtorno depressivo, sejam promissores, devido a não-randomização entre os pacientes tratados, e do conhecimento sobre a administração da *ayahuasca* entre os participantes e os condutores do estudo, e da falta de um grupo comparador basal, conclusões acerca da inferência dos efeitos exercidos pela *ayahuasca* ficaram limitados (OSÓRIO et al., 2015; SANCHES et al., 2016).

Em suma, os autores suplicam pela replicabilidade do estudo em ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, da determinação da dose (ou doses) mais eficazes da *ayahuasca* e a segurança, tolerabilidade e eficácia da administração de *ayahuasca* por um longo período, e como um contexto cerimonial/ritual pode impactar os resultados terapêuticos (OSÓRIO et al., 2015; SANCHES et al., 2016).

Em relação aos aspectos toxicológicos, muitos estudos têm demonstrado uma margem de segurança relativamente alta entre o uso de *ayahuasca* no contexto religioso nas comunidades UDV e de outros grupos religiosos presentes no Brasil (COLAÇO, 2018). No entanto, corroborando com os resultados encontrados no estudo de Colaço (2018), precauções acerca do uso recreacional do chá de *ayahuasca* em doses altas, assim como da exposição simultânea a outras substâncias psicoativas, incluindo daquelas ilegais e prescritas dentro da prática humana foram levantadas e sugeridas como medida de cuidado em relação aos achados da toxicidade aguda vistos no estudo supracitado.

A influência da inibição da MAO exercida pelas beta-carbolinas presentes no chá de *ayahuasca* ainda é pouco compreendida (DURANTE et al., 2021). Preocupações acerca da interação desses inibidores da MAO com outras substâncias é devido a pesquisa com drogas convencionais desta classe farmacológica, especialmente de antidepressivos clássicos (CALLAWAY; GROB, 1998). Quando combinadas com outras substâncias monoaminérgicas, alguns inibidores da MAO podem causar efeitos deletérios (MCCABE-SELLERS; STAGGS; BOGLE, 2006; VOLPI-ABADIE; KAYE, A. M.; KAYE, A. D., 2013). Se a inibição é muito intensa ou sustentada, o aumento da concentração de monoaminas pode causar manifestações sistêmicas (DURANTE et al., 2021).

Uma reação em particular como consequência da inibição da MAO, especialmente em associação a outros agentes que modulam o sistema serotoninérgico é a acumulação da 5-HT em níveis potencialmente tóxicos — tal condição denominada “síndrome serotoninérgica” — que, apesar de raros, podem ocasionar em fatalidades (VOLPI-ABADIE; KAYE, A. M.; KAYE, A. D., 2013; DURANTE et al., 2021).

Descrições acerca do possível impacto do uso de inibidores da MAO e outras drogas moduladoras do sistema serotoninérgico, incluindo dos alcaloides da harmala, foram descritas na literatura. O uso terapêutico de ISRSs já apresentaram o potencial de inibição da isoforma da CYP2D6 (DOS SANTOS, 2013), enzima responsável pelo metabolismo da HRM e da HML; e da mesma forma, a HRM também já foi descrita como um inibidor seletivo desta isoenzima (YU et al., 2003; RIBA et al., 2003; CALLAWAY, 2005; WU et al., 2009; ZHAO et al., 2011). A inibição da atividade da CYP2D6 em conjunto ao uso de ISRSs já foi associado com a síndrome serotoninérgica (BOYER; SHANNON, 2005).

Apesar das reações serotoninérgicas serem um evento comum no contexto ritualístico, controvérsias acerca da incidência da síndrome serotoninérgica nestes eventos são vistas. Neste contexto, estudos epidemiológicos, assim como da avaliação da síndrome serotoninérgica utilizando da *ayahuasca* ou dos seus alcaloides isolados em modelos pré-clínicos podem direcionar a determinação desta síndrome nestes eventos ritualísticos (DOS SANTOS, 2013).

Casos envolvendo fatalidades associadas ao uso do chá de *ayahuasca* já foram descritas na literatura e divulgadas na mídia. No entanto, dado a escassez de investigações forenses e toxicológicas nestes casos, a habilidade de avaliar de forma precisa o potencial papel causal da *ayahuasca* e de seus alcaloides nestes casos de intoxicação ficam limitadas (DOS SANTOS, 2013).

Alguns dos casos de intoxicação envolvendo o uso da *ayahuasca* presentes na literatura não podem ser diretamente comparados às preparações tradicionais da *ayahuasca* utilizando da *B. caapi* associada a *P. viridis*, ou *D. cabrerana*, no qual, composições químicas diferentes devido ao uso de outras espécies botânicas no preparo, e até mesmo contendo altas concentrações de alcaloides, potencialmente sendo sintéticos ou extraídos além do momento do preparo da infusão, foram consumidas nestes casos, enfatizando uma diferença adicional entre os análogos de *ayahuasca* e da sua composição tradicional que podem oferecer riscos fatais (DOS SANTOS, 2013).

5 CONCLUSÃO

Os achados em modelos animais suportam a evidência dos efeitos antidepressivos a curto e a longo prazo mediante a exposição a *ayahuasca*, como por exemplo vistos por Lima et al. (2006), Pic-Taylor et al. (2015), respectivamente; na atividade comportamental em um modelo pré-clínico de depressão por Pinto (2021); e Colaço et al. (2018) no aumento da expressão de BDNF hipocampal, e mais notoriamente, um estudo conduzido por da Silva et al. (2019), que demonstra uma resposta rápida (em até 24h) e persistente (em até 14 dias) de melhoras em parâmetros fisiológicos e comportamentais em um modelo de depressão de primatas não-humanos juvenis após a administração de uma dose única de *ayahuasca*, para mencionar brevemente.

Tais resultados corroboram com resultados surpreendentes vistos em pacientes com depressão maior refratários ao tratamento em dois estudos clínicos, conduzidos por Osório et al. (2015), e Sanches et al. (2016). Reduções significativas nos sintomas depressivos e de ansiedade foram observadas após as primeiras horas de administração de *ayahuasca* e permaneceram significativas por três semanas, e nenhum efeito adverso crítico foi observado.

Estas evidências translacionais dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos de doses únicas de *ayahuasca* demonstram uma promissora ferramenta terapêutica, com relativa segurança no seu uso, e com um potencial vasto, mas que ainda necessita ser mais bem explorada, em especial, dos mecanismos específicos por trás dos efeitos antidepressivos exercidos pelos seus componentes, assim como dos aspectos toxicológicos que podem impor um risco àqueles que desejam conhecer desta bebida, incluindo além do seu uso no contexto ritualístico.

REFERÊNCIAS

AIRAKSINEN, M. M. et al. Tremorigenic effect and inhibition of tryptamine and serotonin receptor binding by beta-carbolines. **Pharmacology & Toxicology**, v. 60, n. 1, p. 5-8, Jan. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1987.tb01711.x>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

AIRES, M. M. A. et al. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1352 p. Acesso em: 14 mar. 2022.

ALONSO, J. et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. **Molecular Psychiatry**, v. 16, n. 12, p. 1234-46, Oct. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/mp.2010.101>>. Acesso em: 8 nov. 2021.

ALTAR, C. A. Neurotrophins and depression. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 2, p. 59-61, Feb. 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01309-7](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01309-7)>. Acesso em: 13 abr. 2022.

ANACKER, C. et al. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 415-25, Apr. 2011 (2011a). Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.007>>. Acesso em: 2 abr. 2022.

ANACKER, C. et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. **Molecular Psychiatry**, v. 16, n. 7, p. 738-50, Jul. 2011 (2011b). Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1038%2Fmp.2011.26>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early *in silico* and *in vitro* studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. **Brazilian Journal of Medical and Biological**

Research, v. 49, n. 11, p. e5644, Oct. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1414-431X20165644>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

ANISMAN, H.; MATHESON, K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 525-46, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.007>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-5**. 5th ed. Washington: APA; 2013. 947 pp. Acesso em: 6 jul. 2021.

ATZORI, M. et al. Locus Ceruleus Norepinephrine Release: A Central Regulator of CNS Spatio-Temporal Activation? **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, v. 8, art. 25, 26 p., Aug. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00025>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BALLENGER, J. C. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, suppl. 22, p. 29-34, 1999. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/pcc/depression/clinical-guidelines-establishing-remission-patients/>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

BANGASSER, D. A.; SHORS, T. J. Critical brain circuits at the intersection between stress and learning. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 8, p. 1223-33, Jul. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.002>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

BARBOSA, P. C. R. et al. A six-month prospective evaluation of personality traits, psychiatric symptoms and quality of life in *ayahuasca*-naïve subjects. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 41, n. 3, p. 205-12, Sept. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2009.10400530>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

BARBOSA, P. C. R. et al. Health status of *ayahuasca* users. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 7-8, p. 601-9, Jul.-Aug. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/dta.1383>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

BARKER, S. A.; MONTI, J. A.; CHRISTIAN, S. T. Metabolism of the hallucinogen *N,N*-dimethyltryptamine in rat brain homogenates. **Biochemical Pharmacology**, v. 29, n. 7, p. 1049-57, Apr. 1980. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(80\)90169-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(80)90169-0)>. Acesso em: 04 jan. 2022.

BARROS, M.; TOMAZ, C. Non-human primate models for investigating fear and anxiety. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 26, n. 2, p. 187-201, Mar. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00064-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00064-1)>. Acesso em: 13 fev. 2022.

BEKHET, A. K.; ZAUSZNIEWSKI, J. A.; NAKHLA, W. E. Loneliness: a concept analysis. **Nursing Forum**, v. 43, n. 4, p. 207-13, Oct.-Dec. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1744-6198.2008.00114.x>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55-68, Jan. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/nejmra073096>>. Acesso em: 04 jul. 2021.

BELUJON, P.; GRACE, A. A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 12, p. 1036-46, Dec. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>>. Acesso em: 29 fev. 2022.

BEWERNICK, B. H. et al. Nucleus *accumbens* deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 110-6, Jan. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013>>. Acesso em: 08 mar. 2022.

BONDI, C. O.; JETT, J. D.; MORILAK, D. A. Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 913-23, Aug. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.016>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

BOSCH, M.; HAYASHI, Y. Structural plasticity of dendritic spines. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 22, n. 3, p. 383-8, Jun. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

BOUWKNECHT, J. A. Behavioral studies on anxiety and depression in a drug discovery environment: Keys to a successful future. **European Journal of Pharmacology**, v. 753, p. 158-176, Apr. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.051>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

BOWES, J. et al. Reducing safety-related drug attrition: the use of *in vitro* pharmacological profiling. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 11, n. 12, p. 909-22, Dec. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrd3845>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

BOYER, E. W.; SHANNON, M. The serotonin syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1112-20, Mar. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/nejmra041867>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

BRAIN, P. What does individual housing mean to a mouse? **Life Sciences**, v. 16, n. 2, p. 187-200, Jan. 1975. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90017-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(75)90017-x)>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. **Portaria n. 02 de 1985**. Resolve baixar instruções sobre limitação, proibição, fiscalização e controle de obtenção, preparo, transformação, manipulação, destruição, produção, fabricação, depósito, armazenamento, guarda, posse, venda ou compra, exposição à venda, troca, transporte, remessa, distribuição, importação, exportação, reexportação, prescrição, aplicação, entrega e uso para qualquer fim, de substâncias que determinem dependência física e/ou psíquica,

suas fontes e dos medicamentos e demais produtos que as contenham. Brasília: DIMED, 1985a.

BRASIL. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas. **Resolução n. 04 de 1985**. Institui da formação do Grupo Multidisciplinar de Trabalho que expressa dever constitucional do Estado Brasileiro de proteger as manifestações populares e indígenas e garantir o direito de liberdade religiosa, designado para examinar a conveniência da suspensão provisória da inclusão da substância *Banisteriopsis caapi*. Brasília: CONFEN, 1985b.

BRASIL. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas. **Relatório final das atividades desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho (designado pela Resolução/CONFEN n. 04 de 1985) de 1987**. Conclui que as espécies vegetais que integram a elaboração da bebida denominada de *Ayahuasca* ficassem excluídas das listas de substâncias proscritas pela DIMED. Brasília: CONFEN, 1987.

BREMNER, J. D. et al. Hippocampal volume reduction in major depression. **The American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 1, p. 115-8, Jan. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.115>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

BRIGITTA, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 7-20, Mar. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>>. Acesso em: 9 fev. 2022.

BRITO-DA-COSTA, A. M. et al. Toxicokinetics and Toxicodynamics of *Ayahuasca* Alkaloids *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 11, p. 334-370, Oct. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ph13110334>>. Acesso em: 12 fev. 2022.

BROWN, G. M. et al. Depressive disorders: Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 80, pt. C, p. 189-204, Jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.023>>. Acesso em: 25 mar. 2022.

BUCKHOLTZ, N. S.; BOGGAN, W. O. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by beta-carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. **Biochemical Pharmacology**, v. 26, n. 21, p. 1991-6, Nov. 1977. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90007-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90007-7)>. Acesso em: 29 fev. 2022.

CABALLERO, L. P. et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**, v. 377, n. 1, p. 107-13, Jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>>. Acesso em: 7 mar. 2022.

CAKIC, V.; POTKONYAK, J.; MARSHALL, A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 111, n. 1-2, p. 30-7, Sept. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.015>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

CALLAWAY, J. C. Fast and slow metabolizers of Hoasca. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 37, n. 2, p. 157-61, Jun. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399797>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. *Ayahuasca* preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 30, n. 4, p. 367-9, Oct.-Dec. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1998.10399712>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

CALLAWAY, J. C. et al. Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of *ayahuasca*. **Psychopharmacology**, v. 116, n. 3, p. 385-7, Nov. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf02245347>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

CALLAWAY, J. C. et al. Pharmacokinetics of *Hoasca* alkaloids in healthy humans. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 65, n. 3, p. 243-56, Jun. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404423/>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: *N, N*-Dimethyltryptamine (DMT). **American Chemical Society Chemical Neuroscience**, v.

9, n. 10, p. 2344-57, Oct. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00101>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

CAMERON, L. P. et al. Effects of *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) on rat behaviors relevant to anxiety and depression. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 1582-90, Jul. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00134>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

CAMERON, L. P. 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. 10, n. 7, p. 3261-70, Jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00692>>. Acesso em: 23 abr. 2022.

CAMPBELL, S. et al. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. **The American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 4, p. 598-607, Apr. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>>. Acesso em: 26 mar. 2022.

CAMPEAU, S. et al. Stress modulation of cognitive and affective processes. **Stress**, v. 14, n. 5, p. 503-19, Sept. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/10253890.2011.596864>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

CARROLL, B. J. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 115, n. s433, p. 90-103, Feb. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

CASTRO-NETO, E. F. et al. Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after *ayahuasca* ingestion. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 4, n. 4, p. 141-7, Nov. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.4331/wjbc.v4.i4.141>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

CLEARE, A.; RANE, L. Biological Models of Unipolar Depression. *In*: POWER, M. (Ed.). **The Wiley-Blackwell Handbook of Mood Disorders**. 2nd ed. Nova Jersey:

John Wiley & Sons, Ltd., 2013. p. 39-67. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9781118316153.ch2>>. Acesso em: 4 abr. 2022.

COHEN, J. Y.; AMOROSO, M. W.; UCHIDA, N. Serotonergic neurons signal reward and punishment on multiple timescales. **eLife**, v. 4, art. e06346, 25 p., Feb. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.7554/elife.06346>>. Acesso em: 7 mar. 2022.

COLAÇO, C. S. **Avaliação do potencial antidepressivo da ayahuasca em ratos - comportamento, quantificação de monoaminas e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/34698>>. Acesso em: 5 mai. 2022.

COLLINS, G. G. S. et al. Multiple Forms of Human Brain Mitochondrial Monoamine Oxidase. **Nature**, v. 225, n. 5235, p. 817-20, Feb. 1970. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/225817a0>>. Acesso em: 6 fev. 2022.

COMMONS, K. G. Serotonin system function, organization, and feedback. *In*: MÜLLER, C. P. (Ed.); CUNNINGHAM, K. A. (Ed.). **Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin**. v. 31. Cambridge: Academic Press, 2020. p. 41-48. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00003-7>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

COPPEN, A. et al. Tryptophan in the treatment of depression. **Lancet**, v. 2, n. 7527, p. 1178-80, Dec. 1967. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)91894-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)91894-6)>. Acesso em: 13 abr. 2022.

CORREA-NETTO, N.F. et al. Chronic intermittent exposure to ayahuasca during aging does not affect memory in mice. **The Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 7, 8 p., 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176037>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

CRIPPA, J. A. S. et al. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 10, p. 1209-13, Oct. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002001000014>>. Acesso em: 2 mai. 2022.

CRYAN, J. F.; HOLMES, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 9, p. 775-90, Sep. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrd1825>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

CRYAN, J. F.; LUCKI, I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-Hydroxytryptamine(2C) receptors. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 295, n. 3, p. 1120-6, Dec. 2000. Disponível em: <<https://jpet.aspetjournals.org/content/295/3/1120>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

CUIJIPERS, P.; BEEKMAN, A. T. F.; REYNOLDS, C. F. Preventing depression: a global priority. **Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 10, p. 1033-4, Mar. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2012.271>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

CUMMINS, C.; LYKE, J. Peak experiences of psilocybin users and non-users. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 45, n. 2, p. 189-94, Apr.-Jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2013.785855>>. Acesso em: 9 set. 2021.

CURRAN, T.; MORGAN, J. I. Fos: an immediate-early transcription factor in neurons. **Journal of Neurobiology**, v. 26, n. 3, p. 403-12, Mar. 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/neu.480260312>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

DALGARNO, P. Buying *Ayahuasca* and other entheogens online: A word of caution. **Addiction Research & Theory**, v. 16, n. 1, p. 1-4, Feb. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/16066350701663672>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

DA SILVA, F. S. et al. Acute effects of *ayahuasca* in a juvenile non-human primate model of depression. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 4, p. 280-88, Aug.

2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0140>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46-56, Jan. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrn2297>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DE JONG, L. A. A. et al. Receptor-ligand binding assays: technologies and applications. **Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 829, n. 1-2, p. 1-25, Dec. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.10.002>>. Acesso em: 18 fev. 2022.

DE MEI, C. et al. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 53-8, Feb. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.002>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

DE SOUSA, M. B. C. et al. Endocrine and Cognitive Adaptations to Cope with Stress in Immature Common Marmosets (*Callithrix jacchus*): Sex and Age Matter. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, art. 160, 11 p., Nov. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00160>>. Acesso em: 12 abr. 2022.

DEISSEROTH, K. et al. Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 41, p. 10380-6, Oct. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3863-06.2006>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

DELGADO, P. L.; MORENO, F. A. Role of norepinephrine in depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 61, suppl. 1, p. 5-12, 2000. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/read-pdf/18696>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

DER-AVAKIAN, A.; MARKOU, A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. **Trends in Neurosciences**, v. 35, n. 1, p. 68-77, Jan. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>>. Acesso em: 23 mar. 2022.

DHABHAR, F. S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 917, n. 1, p. 876-93, Jan. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05454.x>>. Acesso em: 15 abr. 2022.

DI CHIARA, G.; TANDA, G. Blunting of reactivity of dopamine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model? **Psychopharmacology**, v. 134, n. 4, p. 351-3; 371-7, Dec. 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s002130050465>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DI SORRENTINO, E. P. et al. Scratching as a Window into the Emotional Responses of Wild Tufted Capuchin Monkeys. **Ethology**, v. 118, n. 11, p. 1072-84, Nov. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/eth.12008>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

DINAN, T. G. Inflammatory markers in depression. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 32-6, Jan. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e328315a561>>. Acesso em: 1 mar. 2022.

DOMENJOZ, R.; THEOBALD, W. On the pharmacology of tofranil N-(3- dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl hydrochloride. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 120, p. 450-89, Jul. 1959.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. *Ayahuasca*: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, v. 126, n. 1, p. 89-101, Sept. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>>. Acesso em: 16 jul. 2021.

DOS SANTOS, R. G. A Critical Evaluation of Reports Associating *Ayahuasca* with Life-Threatening Adverse Reactions. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 45, n. 2, p. 179-

88, Jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2013.785846>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

DOS SANTOS, R. G.; BOUSO, J. C.; HALLAK, J. E. C. *Ayahuasca*: what mental health professionals need to know. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 44, n. 4, p. 103-9, Aug. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0101-60830000000130>>. Acesso em: 18 mar. 2022.

DOS SANTOS, R. G. 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, Jul. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.04.012>>. Acesso em: 01 mai. 2022.

DOS SANTOS, R. G. et al. Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 71, n. 1, p. 715-28, Dec. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.026>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

DREVETS, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, n. 2, p. 240-9, Apr. 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00203-8](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00203-8)>. Acesso em: 23 abr. 2022.

DREVETS, W. C.; SAVITZ, J.; TRIMBLE, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. **CNS Spectrums**, v. 13, n. 8, p. 663-81, Aug. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s1092852900013754>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

DUMAN, R. S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. **European Psychiatry**, v. 17, suppl. 3, p. 306-10, Jul. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(02\)00654-5](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(02)00654-5)>. Acesso em: 17 mar. 2022.

DUMAN, R. S.; HENINGER, G. R.; NESTLER, E. J. A molecular and cellular theory of depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 597-606, Jul. 1997.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

DURANTE, I. et al. Risk assessment of *ayahuasca* use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, n. 4, p. 362-9, Jul.-Aug. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0913>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

ELLIOTT, N. T.; YUAN, F. A review of three-dimensional *in vitro* tissue models for drug discovery and transport studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 1, p. 59-74, Jan. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jps.22257>>. Acesso em: 9 fev. 2022.

FARZIN, D.; MANSOURI, N. Antidepressant-like effect of harmaline and other beta-carbolines in the mouse forced swim test. **European Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 5, p. 324-8, Jul. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2005.08.005>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

FERREIRA, R. G. et al. Coping strategies in captive capuchin monkeys (*Sapajus* spp.). **Applied Animal Behaviour Science**, v. 176, p. 120-7, Mar. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2015.12.007>>. Acesso em: 26 mar. 2022.

FISH, M. S. et al. Oxidative N-dealkylation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 18, n. 4, p. 564-5, Dec. 1955. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-3002\(55\)90150-5](https://doi.org/10.1016/0006-3002(55)90150-5)>. Acesso em: 4 mar. 2022.

FITZGERALD, P. B. et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 6, p. 683-95, Jun. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/hbm.20426>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

FORBES, E. E. et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 166,

n. 1, p. 64-73, Jan. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081336>>. Acesso em: 28 fev. 2022.

FORTUNATO, J. J. et al. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1425-30, Nov. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.021>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

FORTUNATO, J. J. et al. Effects of β -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties. **Brain Research Bulletin**, v. 81, n. 4-5, p. 491-6, Mar. 2010 (2010a). Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.09.008>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

FORTUNATO, J. J. et al. Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. **Journal of Neural Transmission**, v. 117, n. 10, p. 1131-7, Oct. 2010 (2010b). Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00702-010-0451-2>>. Acesso em: 26 out. 2021.

FRIES, E. Hypocortisolemic disorders. In: HELLHAMMER, D. H. (Ed.); HELLHAMMER, J. (Ed.). **Stress: The Brain-Body Connection. Key Issues in Mental Health**. vol. 174. Basel: Karger, 2008. p. 60-77. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000119047>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

FURR, A.; DANET LAPIZ-BLUHM, M.; MORILAK, D. A. 5-HT_{2A} receptors in the orbitofrontal cortex facilitate reversal learning and contribute to the beneficial cognitive effects of chronic citalopram treatment in rats. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 9, p. 1295-305, Oct. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s1461145711001441>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

GABLE, R. S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. **Addiction**, v. 102, n. 1, p. 24-34, Jan. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01652.x>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

GALVÃO-COELHO, N. L. et al. Common Marmosets: A Potential Translational Animal Model of Juvenile Depression. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, art. 175, 17 p., Sept. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00175>>. Acesso em: 26 abr. 2022.

GARCIA-ROMEU, A.; GRIFFITHS, R. R.; JOHNSON, M. W. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. **Current Drug Abuse Reviews**, v. 7, n. 3, p. 157-64, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

GENZEL, L. et al. Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 177-86, Jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.004>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

GERSHON, M. D. The enteric nervous system: a second brain. **Hospital Practice**, v. 34, n. 7, p. 31-2; 35-8; 41-2; 45-7; 51-2, Jul. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153>>. Acesso em: 14 mar. 2022.

GOEL, N.; BALE, T. L. Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis. **Endocrinology**, v. 151, n. 4, p. 1784-94, Apr. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/en.2009-1180>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

GOURLEY, S. L.; TAYLOR, J. R. Recapitulation and reversal of a persistent depression-like syndrome in rodents. **Current Protocols in Neuroscience**, v. 9, suppl. 49, 11 p., Oct. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0932s49>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

GOURLEY, S. L. et al. Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 10, p. 884-90, Nov. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.016>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

GOUZOULIS-MAYFRANK, E. et al. Neurometabolic Effects of Psilocybin, 3,4-Methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-Methamphetamine in Healthy Volunteers A Double-Blind, Placebo-Controlled PET Study with [¹⁸F]FDG. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 6, p. 565-81, Jun. 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(98\)00089-x](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00089-x)>. Acesso em: 23 jul. 2021.

GRACE, A. A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 524-32, Aug. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

GREGUS, A. et al. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. **Behavioural Brain Research**, v. 156, n. 1, p. 105-14, Jan. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.05.013>>. Acesso em: 17 abr. 2022.

GRESCH, P. J. et al. 5-Hydroxytryptamine (serotonin)_{2A} receptors in rat anterior cingulate cortex mediate the discriminative stimulus properties of d-lysergic acid diethylamide. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 320, n. 2, p. 662-9, Feb. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/jpet.106.112946>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

GRIFFITHS, R. R. 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. 1181-97, Dec. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0269881116675513>>. Acesso em: 10 set. 2022.

GRINSPOON, L.; BAKALAR, J. B. **Psychedelic Drugs Reconsidered**. Nova Iorque: Basic Books, 1979. 343 pp.

GRINSPOON, L.; BAKALAR, J. B. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? **American Journal of Psychotherapy**, v. 40, n. 3, p. 393-404, Jul.

1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1986.40.3.393>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

GRIPPO, A. J.; CUSHING, B. S.; CARTER, C. S. Depression-like behavior and stressor-induced neuroendocrine activation in female prairie voles exposed to chronic social isolation. **Psychosomatic Medicine**, v. 69, n. 2, p. 149-57, Feb.-Mar. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/psy.0b013e31802f054b>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

GROB, C. S. et al. Human psychopharmacology of *hoasca*, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 184, n. 2, p. 86-94, Feb. 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00005053-199602000-00004>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

HALL, C. S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v. 18, n. 3, p. 385-403, 1934. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/h0071444>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

HALLIKAINEN, T. et al. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. **Molecular Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 385-8, Jul. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000526>>. Acesso em: 14 ago. 2022.

HALPERN, J. H. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 2, p. 131-8, May 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.003>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

HAMILL, J. et al. *Ayahuasca*: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 2, p. 108-28, Feb. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.2174%2F1570159X16666180125095902>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 56-62, Feb. 1960. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>>. Acesso em: 22 abr. 2022.

HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 45, p. 54-63, Apr. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 327, n. 1, p. 1-5, Aug. 1984. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf00504983>>. Acesso em: 14 mar. 2022.

HASHIMOTO, Y.; KAWANISHI, K. New organic bases from Amazonian *Banisteriopsis caapi*. **Phytochemistry**, v. 14, n. 7, p. 1633-5, Jul. 1975. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(75\)85365-9](https://doi.org/10.1016/0031-9422(75)85365-9)>. Acesso em: 9 fev. 2022.

HAYLEY, S. et al. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 135, n. 3, p. 659-78, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.051>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

HEINRICH, L. M.; GULLONE, E. The clinical significance of loneliness: a literature review. **Clinical Psychology Review**, v. 26, n. 6, p. 695-718, Oct. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.04.002>>. Acesso em: 23 abr. 2022.

HERBERT, J. et al. Do corticosteroids damage the brain? **Journal of Neuroendocrinology**, v. 18, n. 6, p. 393-411, Jun. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01429.x>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

HERMLE, L. 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. 11, p. 976-91, Dec. 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90059-9)>. Acesso em: 23 jul. 2021.

HÉRVAS, I.; ARTIGAS, F. Effect of fluoxetine on extracellular 5-hydroxytryptamine in rat brain. Role of 5-HT autoreceptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 358, n. 1, p. 9-18, Sept. 1998. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00579-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00579-2)>. Acesso em: 13 mar. 2022.

HOFMANN, A. Notes and documents concerning the discovery of LSD. **Agents and Actions**, v. 1, n. 3, p. 148-50, Mar. 1970. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf01982402>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

HOFMANN, A. **LSD, My Problem Child: Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science**. California: McGraw-Hill Book Company, 1979. 101 pp.

HOLDERBACH, R. et al. Enhanced long-term synaptic depression in an animal model of depression. **Biological Psychiatry**, v. 62, n. 1, p. 92-100, Jul. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.007>>. Acesso em: 18 mar. 2022.

HORNUNG, J. P. The Neuroanatomy of the Serotonergic System. *In*: MÜLLER, C. P. (Ed.); JACOBS, B. L. (Ed.). **Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin**. vol. 21. Amsterdã: Elsevier B.V., 2010. p. 51-64. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70071-0](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70071-0)>. Acesso em: 2 mar. 2022.

IERACI, A.; MALLEI, A.; POPOLI, M. Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. **Neural Plasticity**, v. 2016, art. 6212983, 13 p., Jan. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2016/6212983>>. Acesso em: 3 abr. 2022.

JACOBS, B. L.; VAN PRAAG, H.; GAGE, F. H. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. **Molecular Psychiatry**, v. 5, n. 3, p. 262-9, May

2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000712>>. Acesso em: 13 mar. 2022.

JEON, S. W.; KIM, Y. K. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? **World Journal of Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 283-93, Sept. 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.5498%2Fwjpp.v6.i3.283>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the Pathophysiology of Depression: From Monoamines to the Neurogenesis Hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**, v. 341, n. 1, p. 79-90, Apr. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 189, 201, Sept. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1516-44462004000300009>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. **Science**, v. 218, n. 4571, p. 433-43, Oct. 1982. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.6289442>>. Acesso em: mar. 2022.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de neurociências**. 5. ed. Santa Catarina: AMGH Editora Ltda., 2014. 1436 p. Acesso em: 2 mar. 2022.

KATZ, R. J.; ROTH, K. A.; CARROLL, B. J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 5, n. 2, p. 247-51, 1981. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90005-1)>. Acesso em: 14 abr. 2022.

KEISER, M. J. et al. Predicting new molecular targets for known drugs. **Nature**, v. 462, n. 7270, p. 175-81, Nov. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature08506>>. Acesso em: 8 abr. 2022.

KESSLER, R.C. et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. **The British Journal of Psychiatry**, v. 168, suppl. 30, p. 17-30, Jun. 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1192/S0007125000298371>>. Acesso em: 17 jul. 2021.

KESSLER, R. C. et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 23, p. 3095-3105, Jun. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>>. Acesso em: 19 jul. 2021.

KESSLER, R. C. (ed.); ÜSTÜN, T. B. (ed.). **The WHO World Mental Health Survey: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders**. Nova Iorque: Cambridge University Press, 2008. 600 pp. Acesso em: 23 jul. 2021.

KHARADE, S. M.; GUMATE, D. S.; NAIKWADE, N. S. A review: hypothesis of depression and role of antidepressant drugs. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 2, suppl. 4, p. 3-6, 2010. Disponível em: <<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol2Suppl4/755.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2022.

KIM, J. et al. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 1, p. 1-4, Jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/nejmp1903305>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

KIRSCH, I. et al. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. **Prevention & Treatment**, v. 5, n. 1, 23a, p. 1-11, Jul. 2002. Disponível em: <<https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/1522-3736.5.1.523a>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

KIRSCH, I.; SCOBORIA, A.; MOORE, T. J. Antidepressants and placebos: Secrets, revelations, and unanswered questions. **Prevention & Treatment**, v. 5, n. 1, 33a, p. 1-14, Jul. 2002. Disponível em: <<https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/1522-3736.5.1.533r>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

KOIKE, H. et al. Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. **Behavioural Brain Research**, v. 202, n. 1, p. 114-21, Aug. 2009. Disponível em: <[10.1016/j.bbr.2009.03.028](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.028)>. Acesso em: 12 abr. 2022.

KONG, L. et al. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex in medication-naive individuals with major depressive disorder. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 38, n. 6, p. 417-22, Nov. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1503/jpn.120117>>. Acesso em: 6 abr. 2022.

KOO, J. W.; DUMAN, R. S. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 2, p. 751-6, Jan. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.0708092105>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

KORTE, S. M. et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine. **European Journal of Pharmacology**, v. 753, p. 88-104, Apr. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.045>>. Acesso em: 17 jul. 2021.

KRUKOFF, T. L. c-fos Expression as a Marker of Functional Activity in the Brain. *In*: BOULTON, A. A.; BAKER, G. B.; BATESON, A. N. **Cell Neurobiology Techniques. Neuromethods**, vol. 33. Nova Jersey: Humana Press, 1999. p. 213-230. Disponível em: <<https://doi.org/10.1385/0-89603-510-7:213>>. Acesso em: 9 abr. 2022.

KUHN, R. Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355). **Schweizerische Medizinische Wochenschrift**, v. 87, n. 35-36, p. 1135-40, Aug. 1957.

LAKSHMINARASIMHAN, H.; CHATTARJI, S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. **PLoS One**, v. 7, n. 1, e30481, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030481>>. Acesso em: 4 mar. 2022.

LANDÉN, M.; THASE, M. E. A model to explain the therapeutic effects of serotonin reuptake inhibitors: the role of 5-HT₂ receptors. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 147-66, Jan. 2006.

LAPENNA, S.; GIORDANO, A. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 8, n. 7, p. 547-66, Jul. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrd2907>>. Acesso em: 28 fev. 2022

LEMIEUX, G.; DAVIGNON, A.; GENEST, J. Depressive States During Rauwolfia Therapy for Arterial Hypertension: a report of 30 cases. **Canadian Medical Association Journal**, v. 74, n. 7, p. 522-6, Apr. 1956. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1823144/pdf/canmedaj00730-0023.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2022.

LEUNER, H. Present State of Psycholitic Therapy and its Possibilities. *In*: ABRAMSON, H. A. (ed.). **The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism**. Indiana: The Bobbs-Merrill Company, Inc., 1967. p. 101-116. Disponível em: <https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/ad/abramson-the-use-of-lsd-in-psychotherapy-and-alcoholism.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2021.

LEUNER, B.; SHORS, T. J. Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections? **Neuroscience**, v. 251, p. 108-19, Oct. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.021>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

LEVINSTEIN, M. R.; SAMUELS, B. A. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, art. 208, 12 p., Jun. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00208>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

LIECHTI, M. E.; DOLDER, P. C.; SCHMID, Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 9-10, p. 1499-510, May 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00213-016-4453-0>>. Acesso em: 16 jul. 2021.

LIMA, L. M. et al. *Ayahuasca* central nervous system effects: behavioral study. **Arztezeitschrift für Naturheilverfahren**, v. 47, n. 7, p. 476-80, Jul. 2006. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/238465664>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

LIOTTI, M.; MAYBERG, H. S. The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 23, n. 1, p. 121-36, Feb. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1076/jcen.23.1.121.1223>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

LIU, F. et al. Harmine produces antidepressant-like effects via restoration of astrocytic functions. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 79B, p. 258-67, Oct. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.012>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LOOMER, H. P.; SAUNDERS, J. C.; KLINE, N. S. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. **Psychiatric Research Reports**, v. 8, p. 129-41, Dec. 1957.

LUNA, L. E. **Vegetalismo: shamanism among the mestizo population of the Peruvian Amazon. Studies in Comparative Religion**. Estocolmo: Almqvist and Wiksell International, 1986. 202 pp.

LUNA, L. E. Indigenous and mestizo use of *ayahuasca*. An overview. In: DOS SANTOS, R. G. (Ed.). **The Ethnopharmacology of Ayahuasca**. Trivandrum, Kerala: Transworld Research Network, Jan. 2011. p. 1-22.

LUNA, L.E., AMARINGO, P. **Ayahuasca Visions: The Religious Iconography of a Peruvian Shaman**. North Atlantic Books: Berkeley, 1991. 160 pp.

LYNESS, J. M. et al. Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 7, p. 496-504, Apr. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00008>>. Acesso em: 07 ago. 2022.

MACQUEEN, G.; FRODL, T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? **Molecular Psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 252-64, Mar. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/mp.2010.80>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

MAES, M.; MELTZER, H. Y. The serotonin hypothesis of major depression. *In*: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. **Psychopharmacology – 4th Generation of Progress**. Nova Iorque: Raven Press, 1995. p. 933-44.

MAGARIÑOS, A. M. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. **Hippocampus**, v. 21, n. 3, p. 253-64, Mar. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/hipo.20744>>. Acesso em: 25 mar. 2022.

MAHAR, I. et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 38, p. 173-92, Jan. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

MALETIC, V. et al. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, art. 42, 12 p., Mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00042>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

MANJI, H. K.; DREVETS, W. C.; CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature Medicine**, v. 7, n. 5, p. 541-7, May 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/87865>>. Acesso em: 22 mar. 2022.

MANTERE, T. et al. Serotonin transporter distribution and density in the cerebral cortex of alcoholic and nonalcoholic comparison subjects: a whole-hemisphere autoradiography study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 4, p. 599-606, Apr. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.599>>. Acesso em: 27 abr. 2022.

MARTIN, A. L.; BROWN, R. E. The lonely mouse: verification of a separation-induced model of depression in female mice. **Behavioural Brain Research**, v. 207, n. 1, p. 196-207, Feb. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.10.006>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

MAYBERG, H. S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. **British Medical Bulletin**, v. 65, n. 1, p. 193-207, Mar. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/bmb/65.1.193>>. Acesso em: 8 abr. 2022.

MCCABE-SELLERS, B. J.; STAGGS, C. G.; BOGLE, M. L. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19 (suppl.), p. S58-S65, Aug. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2005.12.008>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

MCEWEN, B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. **Brain Research**, v. 886, n. 1-2, p. 172-189, Dec. 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02950-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02950-4)>. Acesso em: 25 mar. 2022.

MCGRATH, P. J. et al. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: A STAR*D report. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 12, p. 1847-55, Dec. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.4088/JCP.v69n1201>>. Acesso em: 25 jan. 2022.

MCILHENNY, E. H. et al. Methodology for and the determination of the major constituents and metabolites of the Amazonian botanical medicine *ayahuasca* in human urine. **Biomedical Chromatography**, v. 25, n. 9, p. 970-84, Sept. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/bmc.1551>>. Acesso em: 17 abr. 2022.

MCILHENNY, E. H. et al. Methodology for determining major constituents of *ayahuasca* and their metabolites in blood. **Biomedical Chromatography**, v. 26, n. 3, p.

301-13, Mar. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/bmc.1657>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

MCKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of *Ayahuasca*: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 2, p. 111-29, May 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

MCKENNA, D. J.; TOWERS, G. H. N. Biochemistry and pharmacology of tryptamines and beta-carbolines: A mini review. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 16, n. 4, p. 347-58, Oct.-Dec. 1984. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1984.10472305>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

MCKENNA, D. J.; TOWERS, G. H. N.; ABBOTT, F. S. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of *Ayahuasca*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 195-223, Apr. 1984 (1984a). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)>. Acesso em: 22 mar. 2022.

MCKENNA, D. J.; TOWERS, G. H. N.; ABBOTT, F. S. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants Part 2: Constituents of orally-active Myristicaceous hallucinogens. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 12, n. 2, p. 179-211, Nov. 1984 (1984b). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90048-5)>. Acesso em: 23 mar. 2022.

MCLAUGHLIN, K. J.; BARAN, S. E.; CONRAD, C. D. Chronic stress- and sex-specific neuromorphological and functional changes in limbic structures. **Molecular Neurobiology**, v. 40, n. 2, p. 166-82, Oct. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12035-009-8079-7>>. Acesso em: 10 abr. 2022.

MERKL, A. et al. Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. **Experimental**

Neurology, v. 249, p. 160-8, Nov. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.08.017>>. Acesso em: 28 abr. 2022.

MEYER, J. S.; QUENZER, L. F. **Psychopharmacology: Drugs, The Brain, and Behavior**. Sunderland: Sinauer Associates, 2005. 555 pp.

MIKSYS, S. et al. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. **Journal of Neurochemistry**, v. 82, n. 6, p. 1376-87, Sept. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01069.x>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

MILLER, H. L. et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 117-28, Feb. 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020031005>>. Acesso em: 11 mar. 2022.

MONCRIEFF, J.; KIRSCH, I. Efficacy of antidepressants in adults. **British Medical Journal**, v. 331, n. 7509, p. 155-7, Jul. 2005. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.331.7509.155>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

MONCRIEFF, J.; WESSELY, S.; HARDY, R. Active placebos versus antidepressants for depression. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, art. nº CD003012, p. 1-22, Jan. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003012.pub2>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

MONROE, S. M.; SIMONS, A. D. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. **Psychological Bulletin**, v. 110, n. 3, p. 406-25, Nov. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

MONTGOMERY, S. A.; ÅSBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. **The British Journal of Psychiatry**, v. 134, n. 4, p. 382-9, Apr. 1979. Disponível em: <<https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

MORALES-GARCÍA, J. A. et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen *Ayahuasca*, stimulate adult neurogenesis *in vitro*. **Scientific Reports**, v. 7, art. 5309, 13 p., Jul. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-05407-9>>. Acesso em: 29 abr. 2022.

MORALES-GARCÍA, J. A. et al. *N,N*-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea *ayahuasca*, regulates adult neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. **Translational Psychiatry**, v. 10, art. 331, 14 p., Sept. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01011-0>>. Acesso em: 30 abr. 2022.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, n. 5, p. 262-72, 1998. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-228053>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

MORGENSTERN, J.; LANGENBUCHER, J.; LABOUVIE, E. W. The generalizability of the dependence syndrome across substances: an examination of some properties of the proposed DSM-IV dependence criteria. **Addiction**, v. 89, n. 9, p. 1105-13, Sept. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb02787.x>>. Acesso em: 1 mai. 2022.

MORTON, C. V. Notes on yagé, a drug plant of southeastern Colombia. **Journal of the Washington Academy of Sciences**, v. 21, n. 20, p. 485-488, Dec. 1931. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/24525782>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

MOSIENKO, V.; BADER, M.; ALENINA, N. The serotonin-free brain: behavioral consequences of Tph2 deficiency in animal models. *In*: MÜLLER, C. P. (Ed.); CUNNINGHAM, K. A. (Ed.). **Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin**. vol. 31. Amsterdã: Elsevier B.V., 2020. p. 601-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00035-9>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MOTTA, L. S. G. **Toxicidade aguda, neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva e embriotoxicidade do chá ayahuasca (*Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*)**

em ratas Wistar. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde, da Universidade de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/15291>>. Acesso em: 28 abr. 2022.

MURNANE, K. S. et al. Endocrine and Neurochemical Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and Its Stereoisomers in Rhesus Monkeys. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 334, n. 2, p. 642-50, Aug. 2010. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1124%2Fjpet.110.166595>>. Acesso em: 26 fev. 2022.

MURNANE, K. S. et al. The neuropharmacology of prolactin secretion elicited by 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): a concurrent microdialysis and plasma analysis study. **Hormones and Behavior**, v. 61, n. 2, p. 181-90, Feb. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.10.012>>. Acesso em: 26 fev. 2022.

MURNANE, K. S. The renaissance in psychedelic research: What do preclinical models have to offer. **Progress in Brain Research**, v. 242, n. 1, p. 25-67, Oct. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.003>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

NAÇÕES UNIDAS. **Convention on Psychotropic Substances (1971)**. Dispõe sobre as normas regulamentares do controle de substâncias psicotrópicas que produzem estado de dependência, estímulo ou depressão do sistema nervoso central, provocando alucinações ou perturbações das funções motoras, ou do raciocínio, ou do comportamento, ou da percepção ou do estado de ânimo, ou abusos e efeito nocivo semelhantes aos de uma substância constante das Listas I, II, III ou IV, e que existam provas suficientes de que está ocorrendo ou é provável que venha a ocorrer, abuso de substância de forma a constituir-se um problema de saúde pública ou social, que justifique sua colocação sob controle internacional. Vienna: United Nations, 1971.

NAÇÕES UNIDAS. **Commentary on the convention on psychotropic substances, done at Vienna on 21 February 1971**. Dispõe sobre correções normativas e outras

medidas sobre o controle de substâncias psicotrópicas previstas na Convenção de Substâncias Psicotrópicas de 1971. Nova Iorque: United Nations, 1976.

NEMEROFF, C. B.; VALE, W. W. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, suppl. 7, p. 5-13, 2005. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/read-pdf/12610/>>. Acesso em: 6 mar. 2022.

NESTLER, E. J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13-25, Mar. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)>. Acesso em: 2 abr. 2022.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 1161-9, Oct. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nn.2647>>. Acesso em: 2 mar. 2022.

NICHOLS, D. E. Hallucinogens. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 101, n. 2, p. 131-81, Feb. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264-355, Apr. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

NINAN, P. T. The Functional Anatomy, Neurochemistry, and Pharmacology of Anxiety. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, suppl. 22, p. 12-7, 1999. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/pcc/anxiety/anxiolytics/functional-anatomy-neurochemistry-pharmacology-anxiety/>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

NISSEN, C. et al. Learning as a model for neural plasticity in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 6, p. 544-52, Sept. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.026>>. Acesso em: 9 abr. 2022.

NUNES, E. A.; HALLAK, J. E. C. Modelos animais em psiquiatria: avanços e desafios. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, v. 17, n. 3, p. 528-543, jul.-set. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1415-4714.2014v17n3p528-10>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

NUTT, D. J.; STEIN, D. J. Understanding the neurobiology of comorbidity in anxiety disorders. **CNS Spectrums**, v. 11, suppl. 12, p. 13-20, Oct. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s1092852900025803>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva, 2008. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Fact sheet nº 369: Depression**. Geneva, 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates**. Geneva, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 22 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Mental health atlas 2020**. Geneva: World Health Organization, 2021. 136 pp. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide**. Mar. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

OSÓRIO, F. L. 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. 13-30, Mar. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

OTT, J. ***Ayahuasca Analogues: Pangæen Entheogens***. Natural Products Co.: Kennewick, WA, 1994. 128 pp.

OTT, J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 31, n. 2, p. 171-7, Apr.-Jun. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1999.10471741>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

OVERALL, J. E.; GORHAM, D. R. The Brief Psychiatric Rating Scale. **Psychological Reports**, v. 10, n. 3, p. 799-812, Jun. 1962. Disponível em: <<https://doi.org/10.2466%2Fpr0.1962.10.3.799>>. Acesso em: 1 mai. 2022.

PALHANO-FONTES, F. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic *ayahuasca* in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655-63, Mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s0033291718001356>>. Acesso em: 4 mai. 2022.

PARENT, M.; DESCARRIES, L. Ultrastructure of the serotonin innervation in mammalian central nervous system. *In*: MÜLLER, C. P. (Ed.); CUNNINGHAM, K. A. (Ed.). **Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin**. vol. 31. Amsterdã: Elsevier B.V., 2020. p. 49-90. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00004-9>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

PARIANTE, C. M. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? **Journal of Psychopharmacology**, v. 20, suppl. 4, p. 79-84, Jul. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1359786806066063>>. Acesso em: 27 mar. 2022.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464-8, Sept.

2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>>. Acesso em: 25 mar. 2022.

PAVLIDES, C.; NIVÓN, L. G.; MCEWEN, B. S. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. **Hippocampus**, v. 12, n. 2, p. 245-57, Feb. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/hipo.1116>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

PELÁEZ, I. E. A. Personality Traits in Former Spanish Substance Users Recovered with *Ayahuasca*. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 52, n. 3, p. 264-72, Jul.-Aug. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1752960>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

PELLOW, S. et al. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 3, p. 149-167, Aug. 1985.

PENZES, P. et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 285-93, Mar. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nn.2741>>. Acesso em: 4 abr. 2022.

PERRY, E. K. et al. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. **The British Journal of Psychiatry**, v. 142, v. 2, p. 188-92, Feb. 1983. Disponível em: <<https://doi.org/10.1192/bjp.142.2.188>>. Acesso em: 6 abr. 2022.

PIC-TAYLOR, A. et al. Behavioural and neurotoxic effects of *ayahuasca* infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. **Behavioural Processes**, v. 118, n. 1, p. 102-10, Sep. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.be-proc.2015.05.004>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

PILC, A.; WIEROŃSKA, J. M.; SKOLNICK, P. Glutamate-based antidepressants: pre-clinical psychopharmacology. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1125-32, Jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.021>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

PINKLEY, H. V. Plant admixtures to *Ayahuasca*, the South American hallucinogenic drink. **Lloydia**, v. 32, n. 3, p. 305-14, Sept. 1969. Disponível em: <<https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/14695>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

PINTO, F. C. C. **Evidências do efeito antidepressivo rápido da ayahuasca em um modelo animal de depressão maior**. 2021. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) — Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/56858>>. Acesso em: 28 abr. 2022.

PIRES, A. P. S.; OLIVEIRA, C. D. R.; YONAMINE, M. *Ayahuasca*: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 15-23, mar. 2010. Disponível em: <<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/406>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

PIZZAGALLI, D. A. et al. Reduced caudate and nucleus *accumbens* response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 702-10, Jun. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 229, n. 2, p. 327-36, Oct. 1977.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3-33, Feb. 2003. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01272-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01272-x)>. Acesso em: 26 abr. 2022.

RAJKOWSKA, G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? **Progress in Brain Research**, v. 126, p. 397-412, Feb. 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26026-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26026-3)>. Acesso em: 16 jan. 2022.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2016. 784 p. Acesso em: 12 mar. 2022.

RAY, R. S. et al. Impaired respiratory and body temperature control upon acute serotonergic neuron inhibition. **Science**, v. 333, n. 6042, p. 637-42, Jul. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.1205295>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

RIBA, J.; BARBANOJ, M. J. Bringing *ayahuasca* to the clinical research laboratory. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 37, n. 2, p. 219-30, Jun. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399804>>. Acesso em: 2 mai. 2022.

RIBA, J. et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage *Ayahuasca* in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 154, n. 1, p. 85-95, Feb. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s002130000606>>. Acesso em: 2 mai. 2022.

RIBA, J. et al. Human pharmacology of *ayahuasca*: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 1, p. 73-83, Jul. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/jpet.103.049882>>. Acesso em: 27 fev. 2022.

RIBA, J. et al. Increased frontal and paralimbic activation following *ayahuasca*, the pan-amazonian inebriant. **Psychopharmacology**, v. 186, n. 1, p. 93-8, May 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0358-7>>. Acesso em: 3 mai. 2022.

RIBA, J. et al. Metabolism and disposition of *N,N*-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of *ayahuasca*. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 7-8, p. 610-6, Jul.-Aug. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/dta.1344>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

RIBA, J. et al. Metabolism and urinary disposition of *N,N*-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. **Drug Testing and Analysis**, v. 7, n.

5, p. 401-6, May 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/dta.1685>>. Acesso em: 17 jan. 2022.

RIEDLINGER, T. J.; RIEDLINGER, J. E. Psychedelic and Entactogenic Drugs in the Treatment of Depression. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 26, n. 1, p. 41-55, Mar. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1994.10472600>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

RIVIER, L.; LINDGREN, J. E. “Ayahuasca”, the South American hallucinogenic drink: Ethnobotanical and chemical investigations. **Economic Botany**, v. 26, n. 2, p. 101-29, Apr.-Jun. 1972. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02860772>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

ROSSIGNOL, S.; DUBUC, R. Spinal pattern generation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 4, n. 6, p. 894-902, Dec. 1994. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90139-2](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90139-2)>. Acesso em: 30 abr. 2022.

RUHÉ, H. G.; MASON, N. S.; SCHENE, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. **Molecular Psychiatry**, v. 12, n. 4, p. 331-59, Apr. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

RUIZ, R.; PAVÓN, J. **Flora Peruviana, et Chilensis, sive, Descriptiones et icones plantarum Peruvianarum, et Chilensium, secundum systema Linnaeanum digestae, cum characteribus plurium generum evulgatorum reformatis**. Madrid: *Typis Gabrielis de Sancha*, 1799. 76 p. Disponível em: <<https://doi.org/10.5962/bhl.title.814>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

RUSCHER, K.; WIELOCH, T. The involvement of the sigma-1 receptor in neurodegeneration and neurorestoration. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 127, n. 1, p. 30-5, Jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.11.011>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

RUSSO, S. J. et al. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus *accumbens*. **Trends in Neurosciences**, v. 33, n. 6, p. 267-76, Jun. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.02.002>>. Acesso em: 26 mar. 2022.

SALAMONE, J. D. et al. Nucleus *accumbens* dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 305, n. 1, p. 1-8, Apr. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/jpet.102.035063>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

SALAMONE, J. D. et al. The pharmacology of effort-related choice behavior: Dopamine, depression, and individual differences. **Behavioural Processes**, v. 127, p. 3-17, Jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.02.008>>. Acesso em: 8 abr. 2022.

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, Feb. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000436>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

SAVOLDI, R. et al. Behavioral Changes Over Time Following *Ayahuasca* Exposure in Zebrafish. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, art. 139, 9 p., Jul. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00139>>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **The American Journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-22, Nov. 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>>. Acesso em: 2 mar. 2022.

SCHULTES, R. E. The identity of malpighiaceae narcotics of South America. **Botanical Museum Leaflets**, v. 18, n. 1, p. 1-56, Jun. 1957. Disponível em: <<https://doi.org/10.5962/p.168508>>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SCHULTES, R.; HOFMANN, A. **Plants of the gods: their sacred, healing and hallucinogenic powers**. Nova Iorque: Healing Arts Press, 1992. 192 pp.

SCHULTES, R.E., RAFFAUF, R.F. **Vine of the Soul: Medicine Men, Their Plants and Rituals in the Columbian Amazon**. Synergistic Press: Oracle, AZ, 1992. 202 pp.

SCHULTZ, W. Predictive reward signal of dopamine neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 1, p. 1-27, Jul. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>>. Acesso em: 29 mar. 2022.

SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **Journal of Visualized Experiments**, v. 96, art. e52434, 6 p., Feb. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3791/52434>>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SEO, D.; PATRICK, C. J.; KENNEALY, P. J. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. **Aggression and Violent Behavior**, v. 13, n. 5, p. 383-95, Oct. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003>>. Acesso em: 11 abr. 2022.

SHELIN, Y. I. et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, n. 9, p. 3908-13, Apr. 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3908>>. Acesso em: 11 abr. 2022.

SHELIN, Y. I. et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. **The Journal of**

Neuroscience, v. 19, n. 12, p. 5034-43, Jun. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-12-05034.1999>>. Acesso em: 17 abr. 2022.

SHERDELL, L.; WAUGH, C. E.; GOTLIB, I. H. Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 121, n. 1, p. 51-60, Feb. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/a0024945>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

SHIRAYAMA, Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 3251-61, Apr. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-08-03251.2002>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

SIMÃO, A. Y. et al. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of *Ayahuasca*: A Critical Review. **Medicines**, v. 6, n. 4, p. 106, Oct. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/medicines6040106>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

SITARAM, B. R. et al. *In vivo* metabolism of 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine and *N,N*-dimethyltryptamine in the rat. **Biochemical Pharmacology**, v. 36, n. 9, p. 1509-12, May 1987 (1987a). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90118-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90118-3)>. Acesso em: 28 fev. 2022.

SITARAM, B. R. et al. Urinary excretion of 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine, *N,N*-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. **Biochemical Pharmacology**, v. 36, n. 13, p. 2235-7, Jul 1987 (1987b). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90159-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90159-6)>. Acesso em: 28 fev. 2022.

SIUCIAK, J. A. et al. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 56, n. 1, p. 131-7, Jan. 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00169-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00169-4)>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. **Nature Protocols**, v. 7, n. 6, p. 1009-14, May 2012. Disponível em: <[10.1038/nprot.2012.044](https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044)>. Acesso em: 16 abr. 2022.

SMITH, R. S. et al. Differential Muscarinic Modulation in the Olfactory Bulb. **The Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 30, p. 10773-85, Jul. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0099-15.2015>>. Acesso em: 12 abr. 2022.

STAHL, S. M. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 4, p. 5-14, 1998a. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/read-pdf/1759>>. Acesso em: 18 mar. 2022.

STAHL, S. M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. **Journal of Affective Disorders**, v. 51, n. 3, p. 215-35, Dec. 1998 (1998b). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3)>. Acesso em: 18 mar. 2022.

STANFORD, S. C. The open field test: reinventing the wheel. **Journal of Psychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 134-5, Mar. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0269881107073199>>. Acesso em: 12 abr. 2022.

STANLEY, M.; VIRGILIO, J.; GERSHON, S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. **Science**, v. 216, n. 4552, p. 1337-9, Jun. 1982. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.7079769>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

STERNER, E. Y.; KALYNCHUK, L. E. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 777-90, Jun. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.005>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf00428203>>. Acesso em: 16 abr. 2022.

STEVENS, J. **Storming Heaven: LSD and the American Dream**. Nova Iorque: Grove Press, 1987. 396 pp.

STOCKMEIER, C. A. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. **Journal of Psychiatric Research**, v. 37, n. 5, p. 357-73, Sept.-Oct. 2003. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00050-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00050-5)>. Acesso em: 27 mar. 2022.

STOCKMEIER, C. A. et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 56, n. 9, p. 640-50, Nov. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.022>>. Acesso em: 2 abr. 2022.

STRASSMAN, R. J.; QUALLS, C. R. Dose-response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic and cardiovascular effects. **Archives of General Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 85-97, Feb. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020009001>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

STRASSMAN, R. J. et al. 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, n. 2, p. 98-108, Feb. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

SURI, D.; VAIDYA, V. A. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. **Neuroscience**, v. 239, p. 196-213, Jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.065>>. Acesso em: 26 mar. 2022.

SZABO, A. et al. The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1

Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, art. 423, 11 p., Sept. 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00423>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

TIIHONEN, J. et al. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1253-60, Oct. 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s002590050149>>. Acesso em: 9 jan. 2022.

TOFOLI, S. M. et al. Early life stress, HPA axis, and depression. **Psychology & Neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 229-34, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3922/j.psns.2011.2.008>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

TOMLINSON, M. Global mental health: a sustainable post Millennium Development Goal? **International Health**, v. 5, n. 1, p. 1-3, Mar. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/inthealth/iht001>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

TREADWAY, M. T. et al. The Neurobiology of Motivational Deficits in Depression--An Update on Candidate Pathomechanisms. *In*: SIMPSON, E. H.; BALSAM, P. D. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. vol. 27. Cham: Springer Cham. p. 337-55, Oct. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/7854_2015_400>. Acesso em: 12 mar. 2022.

TUPPER, K. W. Entheogens and existential intelligence: The use of plant teachers as cognitive tools. **Canadian Journal of Education**, v. 27, n. 4, p. 499-516, Jan. 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2307/1602247>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

TUPPER, K. W. The globalization of *ayahuasca*: harm reduction or benefit maximization? **The International Journal on Drug Policy**, v. 19, n. 4, p. 297-303, Aug. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.11.001>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

UDENFRIEND, S. et al. Studies with reversible inhibitors of monoamine oxidase: Harmaline and related compounds. **Biochemical Pharmacology**, v. 1, n. 2, p. 160-5, Oct. 1958. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(58\)90025-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(58)90025-X)>. Acesso em: 26 jul. 2021.

URANI, A.; CHOURBAJI, S.; GASS, P. Mutant mouse models of depression: candidate genes and current mouse lines. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 805-28, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.020>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

VILLAS BOAS, G. R. et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. **European Journal of Pharmacology**, v. 851, p. 99-121, May 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

VOLLENWEIDER, F. X. et al. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. **Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 5, p. 357-72, May 1997. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(96\)00246-1](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(96)00246-1)>. Acesso em: 23 jul. 2021.

VOLPI-ABADIE, J.; KAYE, A. M.; KAYE, A. D. Serotonin syndrome. **The Ochsner Journal**, v. 13, n. 4, p. 533-40, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865832/pdf/i1524-5012-13-4-533.pdf>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

WANG, Q. et al. The recent progress in animal models of depression. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 77, p. 99-109, Jul. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

WARAICH, P. et al. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 2, p. 124-38, Feb.

2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/070674370404900208>>. Acesso em: 23 fev. 2022.

WILLARD, S. L.; SHIVELY, C. A. Modeling depression in adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). **American Journal of Primatology**, v. 74, n. 6, p. 528-42, Jun. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajp.21013>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

WILLNER, P. Animal models as simulations of depression. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 12, n. 4, p. 131-6, Apr. 1991. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90529-2](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90529-2)>. Acesso em: 16 abr. 2022.

WILLNER, P.; SCHEEL-KRÜGER, J.; BELZUNG, C. The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10 (part 1), p. 2331-71, Dec. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

WINTER, C. et al. Lesions of dopaminergic neurons in the *substantia nigra pars compacta* and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 184, n. 2, p. 133-41, Dec. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.07.002>>. Acesso em: 19 mar. 2022.

WISE, R. A. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 5, n. 1, p. 39-53, Mar. 1982. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0140525X00010372>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

WU, C. et al. Effects of CYP2D6 status on harmaline metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and a pharmacogenetics-based pharmacokinetic model. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, n. 6, p. 617-24, Sept. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.05.011>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

YAN, H. C. et al. Behavioral animal models of depression. **Neuroscience Bulletin**, v. 26, n. 4, p. 327-37, Aug. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

YENSEN, R. LSD and psychotherapy. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 17, n. 4, p. 267-77, Dec. 1985. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1985.10524331>>. Acesso em: 23 jul. 2021.

YOUNG, A. M.; WOODS, J. H. Maintenance of behavior by ketamine and related compounds in rhesus monkeys with different self-administration histories. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 218, n. 3, p. 720-7, Sept. 1981. Disponível em: <<https://jpet.aspetjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=7264955>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

YU, A. M. et al. Contribution of individual cytochrome P450 isozymes to the O-demethylation of the psychotropic beta-carboline alkaloids harmaline and harmine. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 305, n. 1, p. 315-22, Apr. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/jpet.102.047050>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

YU, A. M. Indolealkylamines: Biotransformations and Potential Drug–Drug Interactions. **The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v. 10, n. 2, p. 242, Jun. 2008. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1208%2Fs12248-008-9028-5>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

ZHAO, T. et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 3A4 and 2D6 by β -carboline alkaloids, harmine derivatives. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 11, p. 1671-7, Nov. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ptr.3458>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

ZHAO, T. et al. Metabolic pathways of the psychotropic-carboline alkaloids, harmaline and harmine, by liquid chromatography/mass spectrometry and NMR spectroscopy. **Food Chemistry**, v. 134, n. 2, p. 1096-105, Sept. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.024>>. Acesso em: 3 fev. 2022.

ZHU, M. Y. et al. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 46, n. 9, p. 1275-86, Nov. 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00135-3)>. Acesso em: 21 mar. 2022.