



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

TRABALHO FINAL DO MIM

***Ayahuasca: Revisão Sistemática sobre a aplicabilidade  
terapêutica em diferentes patologias psiquiátricas***

LUÍS PEDRO FERNANDES DOS SANTOS

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS

DR. DAVID MANUEL GOMES MOTA

FEVEREIRO/2024

**AYAHUASCA: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A APLICABILIDADE  
TERAPÊUTICA EM DIFERENTES PATOLOGIAS PSIQUIÁTRICAS**

**Autor:**

Luís Pedro Fernandes dos Santos<sup>a</sup> – luispedro.santos99@gmail.com

**Orientadores:**

Prof. Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos<sup>b,c</sup> – amacedo@ci.uc.pt

Dr. David Manuel Gomes Mota<sup>b,c</sup> – dmgmota53504@gmail.com

(a) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

(b) Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

(c) CRI de Psiquiatria, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	8
DISCUSSÃO .....	17
CONCLUSÃO .....	19
AGRADECIMENTOS.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

## RESUMO

*Introdução:* A Ayahuasca é uma bebida preparada a partir de extratos de duas plantas - *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis* - cujo benefício terapêutico é desde há muito conhecido. Inicialmente a sua aplicação estava reservada a rituais religiosos indígenas na Amazônia. No entanto, mais recentemente, com o ressurgimento do interesse na investigação do uso terapêutico de substâncias psicadélicas, a Ayahuasca tem ganho um papel importante como alternativa terapêutica em algumas perturbações psiquiátricas tais como depressão, ansiedade e relacionadas com o uso de substâncias.

*Objetivo:* O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicabilidade clínica da Ayahuasca e do seu princípio ativo - N,N-dimetiltriptamina, tendo em consideração a sua eficácia, tolerabilidade e segurança.

*Métodos:* Foi realizada uma revisão sistemática através da pesquisa nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane até 18 de novembro de 2023, de modo a identificar ensaios clínicos que avaliassem a aplicabilidade da Ayahuasca em diferentes populações clínicas.

*Resultados:* Um total de quatro artigos foi analisado nesta revisão sistemática, abrangendo estudos sobre a administração de Ayahuasca em doentes com depressão resistente a tratamento e doentes com ansiedade social. Em ambas as populações, de um modo geral, os resultados foram satisfatórios, havendo boa segurança e tolerabilidade, e demonstrando-se eficácia na redução dos sintomas depressivos e melhoria da tendencialmente negativa auto-perceção de desempenho na ansiedade social.

*Conclusão:* A terapêutica com Ayahuasca parece ter impacto positivo tanto na redução de sintomas depressivos, inclusivamente nos que estão relacionados com suicídio, como nos sintomas de ansiedade social. Os efeitos foram estudados na fase aguda e pós-aguda, havendo evidência de início de ação rápido e manutenção do efeito. No entanto, são necessários estudos adicionais, com maior número de participantes e maior robustez, para solidificar os resultados demonstrados.

**Palavras-chave:** Ayahuasca, N,N-dimetiltriptamina, depressão, distúrbio depressivo major, ansiedade, dependência de uso de substâncias

## ABSTRACT

*Introduction:* Ayahuasca is a natural brew prepared from extracts of two plants - *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis* - whose therapeutic benefit has long been known. Initially, its application was reserved for indigenous religious rituals in the Amazon. However, more recently, with the resurgence of interest in researching the therapeutic use of psychedelics, Ayahuasca has gained an important role as a therapeutic alternative for some psychiatric disorders such as depressive, anxiety and substance use disorders.

*Objective:* The main goal with this systematic review was to analyse the clinical applicability of Ayahuasca and its active substance – N,N-dimethyltryptamine, considering its efficacy, tolerability and security.

*Methods:* This systematic review was made using PubMed, Embase and Cochrane databases to search for clinical trials that evaluated Ayahuasca applicability in different clinical contexts, until the 18<sup>th</sup> November 2023.

*Results:* A total of four articles were analysed in this systematic review, covering studies on the administration of Ayahuasca in patients with treatment-resistant depression and patients with social anxiety. In both populations, the results were generally satisfactory, with good safety and tolerability, and demonstrating efficacy in reducing depressive symptoms and improving the generally negative self-perception of performance in social anxiety.

*Conclusion:* Ayahuasca therapy appears to have a positive impact on both the reduction of depressive symptoms, including those related to suicide, and symptoms of social anxiety. The effects were studied in the acute and post-acute phase, with evidence of rapid onset of action and maintenance through time. However, more studies are needed, with a greater number of participants and greater robustness, to solidify the results demonstrated.

**Keywords:** Ayahuasca, N,N-dimethyltryptamine, depression, major depressive disorder, anxiety disorder, substance use disorder

## INTRODUÇÃO

A Ayahuasca é uma bebida psicoativa preparada à base de duas plantas - é feita fervendo a casca da trepadeira *Banisteriopsis caapi* e as folhas do arbusto de *Psychotria viridis*, cada uma com contribuições específicas para a mistura e para os seus efeitos: *B. caapi* tem como principais compostos  $\beta$ -carbolinas como a harmina, tetrahydroharmina (THH) e harmalina, enquanto as folhas de *P. viridis* contêm moléculas de N,N-dimetiltriptamina (DMT), substância que apresenta propriedades alucinogénias.<sup>1</sup> Quando ingerida, a DMT é inativada periféricamente pela enzima monoamina-oxidase A (MAO-A). No entanto, as  $\beta$ -carbolinas inibem reversivelmente a MAO-A, o que permite à DMT chegar ao cérebro, onde atua como um agonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> em áreas corticais relacionadas com o processamento emocional e introspeção.<sup>2</sup>

Os alucinogénios são definidos como substâncias químicas que produzem alterações no humor, no pensamento e/ou na perceção, sendo os alucinogénios clássicos um grupo químico que se caracteriza pelo agonismo seletivo sobre os recetores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. São subdivididos em três classes: Triptaminas, onde se inclui a psilocibina e o DMT; Lisergamidas, cujo representante mais conhecido será o LSD; e Feniletilaminas, classe à qual pertence a Mescalina.<sup>3</sup>

Tradicionalmente usada em rituais espirituais e curativos por povos indígenas na América do Sul, os efeitos da Ayahuasca incluem visões, experiências emocionais e corporais e experiências místico-religiosas.<sup>4</sup> Como acontece com outras substâncias psicoativas, estes efeitos são influenciados pelas características psicológicas do utilizador bem como pelo contexto em que a Ayahuasca é consumida, isto é, pelo *set* e pelo *setting*.<sup>5</sup> A Ayahuasca pode induzir no utilizador alucinações visuais complexas e vívidas, sendo muitas vezes caracterizadas por padrões caleidoscópicos e formas geométricas, paisagens e formas antropomórficas e teriomórficas.<sup>6</sup> Há também descrições de sensações de transcendência e conexão espiritual com a natureza, com outras criaturas ("*guiding spirits*"), noção de morte e renascimento, e estados emocionais de amor, culpa ou felicidade extremamente intensos.<sup>7</sup> Os utilizadores geralmente descrevem as sensações dominantes como sendo de paz, calma e harmonia. As manifestações corporais geralmente incluem náuseas, vômitos, diarreia e tremores. Mesmo estes últimos, considerados efeitos adversos em termos farmacológicos, são considerados terapêuticos na prática tradicional dos rituais com Ayahuasca.<sup>6-8</sup>

A Ayahuasca tem vindo a ser cada vez mais utilizada fora de seu contexto tradicional, na região amazónica, particularmente nos países ocidentais, para fins terapêuticos.<sup>9</sup> Há

provas arqueológicas que sugerem o uso de Ayahuasca desde 1500 a.C.. Inicialmente confinada ao Peru, Brasil, Colômbia, Equador, Bolívia e Chile, o primeiro contacto Ocidental com a Ayahuasca de que há registo remonta ao século XVII, período de colonização ibérica daqueles territórios, com o relato de uma “poção diabólica”.<sup>10</sup> É precisamente neste período, com as missões de evangelização das tribos amazônicas, que o contacto de povos europeus com a Ayahuasca começa a ser mais frequente.<sup>9,10</sup> Em meados do século XX, com o surgimento de religiões sincréticas que usavam esta bebida como parte dos rituais, expandiu o consumo de Ayahuasca para a América do Norte e a Europa, tendo ganho especial importância no passado recente, não só com a realização de rituais neo-xamânicos, mas também com o surgimento de uma nova vertente de turismo voltada para o consumo recreativo desta substância.<sup>9,11,12</sup> No entanto, na ausência de controlo da substância e do ambiente em que é consumida, a sua administração pode tornar-se adversa. Nos contextos xamânicos tradicionais, os “*ayahuasqueros*” ou “curandeiros” são considerados especialistas no seu uso e são responsáveis por preparar a bebida, conduzir a cerimónia e fornecer orientação e apoio aos participantes, durante toda a experiência.<sup>12</sup> Em ambientes clínicos, o papel deste facilitador é substituído por uma equipa de profissionais, que deve incluir psicólogos e uma equipa médica treinada, bem como outros profissionais de saúde e assistentes, responsáveis por garantir a segurança e o bem-estar dos participantes, fornecendo orientação e apoio, não só ao longo da experiência, bem como posteriormente, auxiliando os participantes a processar e integrar as suas experiências.<sup>13</sup>

A investigação com psicadélicos iniciou-se no final da década de 1950, principalmente com LSD e psilocibina. Em 1970, com a aprovação do “*Controlled Substances Act*”, a psilocibina, a mescalina, o LSD e o DMT passam a ser considerados ilegais e toda a investigação foi sujeita a um interregno que só termina no início do século XXI. A partir daí, a investigação sobre o uso terapêutico e as propriedades dos psicadélicos ganhou uma nova importância, tendo a Ayahuasca, surgido na linha da frente pelas potenciais aplicações terapêuticas para perturbações psiquiátricas como depressão, ansiedade, perturbação de stresse pós-traumático e dependência de substâncias. Apesar disso, há necessidade de serem implementados estudos com maiores amostras de modo a melhor delinear as finalidades terapêuticas e métodos de utilização, bem como testar a segurança da substância, percebendo quais os riscos e benefícios associados ao seu uso na prática clínica.<sup>14,15</sup>

Com esta revisão sistemática pretende-se avaliar o impacto da Ayahuasca em diferentes patologias psiquiátricas, analisando neste contexto a sua eficácia, tolerabilidade e segurança.

## MÉTODOS

### *Seleção de artigos*

Os dados apresentados nesta revisão sistemática foram recolhidos de acordo com o método PRISMA – “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*”.<sup>16</sup>

A pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library até 18 de novembro de 2023, utilizando a seguinte *query* de pesquisa: (ayahuasca OR dimethyltryptamine OR N,N-dimethyltryptamine ) AND (depression OR anxiety OR major depressive disorder OR anxiety disorder OR substance use disorder OR dependence). Nos diferentes motores de busca foi, quando possível, aplicado o filtro “*Randomized Controlled Trial*” e a janela temporal 2000-2023, conforme especificado nos critérios de inclusão.

Na Figura 1 encontram-se o número de artigos encontrados através da utilização das palavras-chave nas diferentes bases de dados, assim como, o número final de artigos incluídos após a aplicação dos critérios de exclusão.

Na Tabela 1 estão descritos de forma sumária os artigos que fazem parte desta revisão sistemática.

### *Critérios de inclusão e exclusão*

*Critérios de inclusão:* Adultos ( $\geq 18$  anos) com doença psiquiátrica; artigos escritos em inglês ou português; ensaios aleatorizados ou com dupla ocultação que avaliem o uso de Ayahuasca em contexto clínico e ensaios clínicos que comparem com o uso de outros tratamentos, publicados a partir do ano 2000.

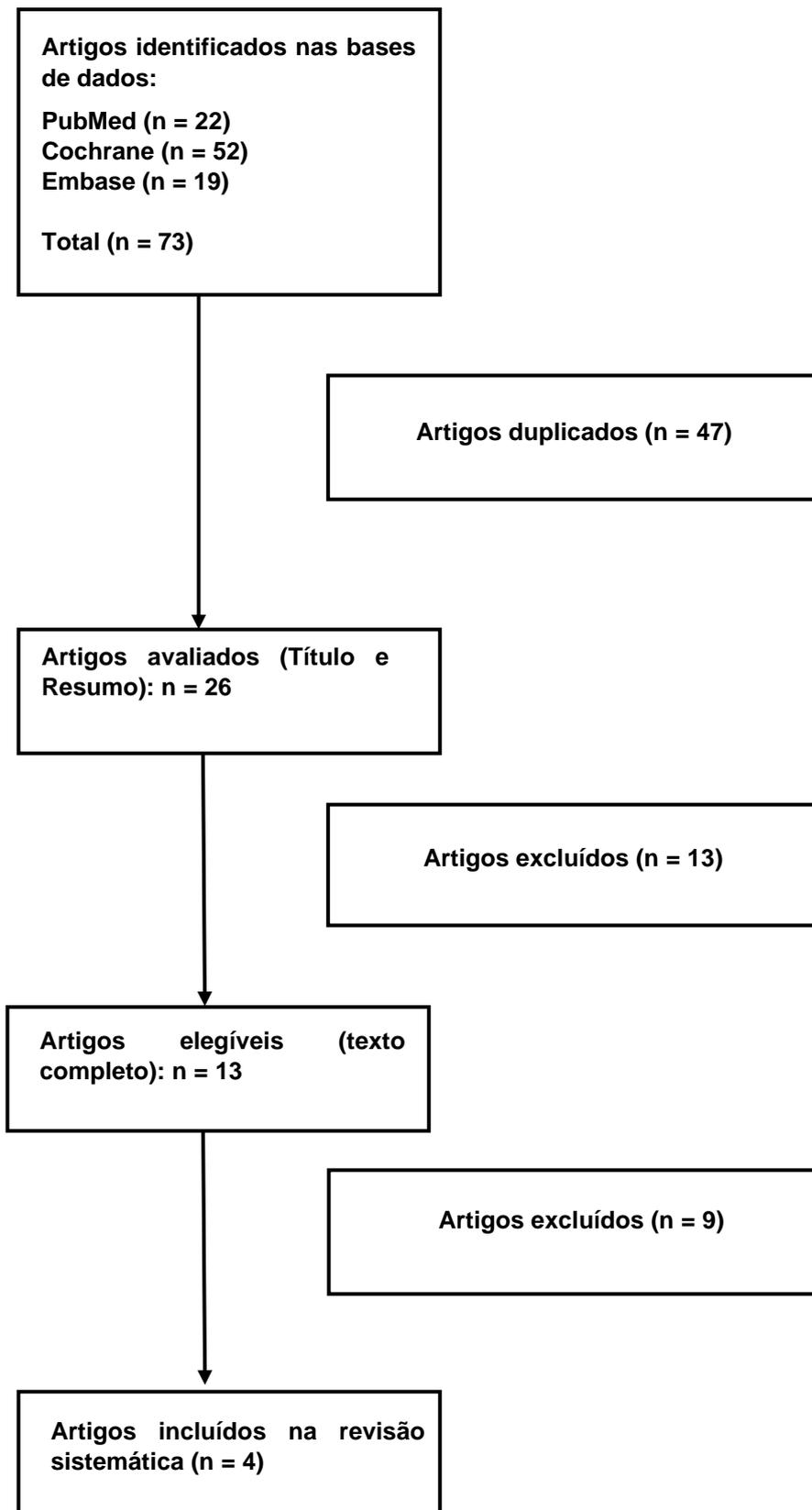
*Critérios de exclusão:* Crianças/adolescentes ( $< 18$  anos); participantes sem doença psiquiátrica; revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; séries de casos; “*case report*”; comentários; cartas; estudos retrospectivos; estudos em animais; artigos escritos noutras línguas.

## RESULTADOS

Com a utilização da *query* definida nas diferentes plataformas, foi possível identificar 73 artigos, sendo que destes apenas 4 foram incluídos nesta revisão sistemática, por inadequação dos restantes em relação aos critérios definidos.

Na figura 1 encontra-se o fluxograma que ilustra o processo de exclusão e inclusão dos artigos identificados.

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos artigos incluídos.



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA do processo de exclusão e inclusão de artigos.

Artigo (ano; autores)	Patologia em estudo	Número de pacientes (idades)	Tratamento	Resultados
Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial (2019; Palhano-Fontes et al.) (NCT02914769)	Depressão resistente a tratamento	N = 29 → 21 mulheres, 8 homens (42.04 ± 11.66 anos)	1 mL/kg de Ayahuasca ( <i>wash-out</i> prévio de antidepressivo de 2 semanas e descontinuação até 1 semana após o tratamento)	Este estudo evidencia o efeito antidepressivo rápido após uma única sessão com Ayahuasca quando comparada com placebo, assim como uma diminuição significativa da gravidade dos sintomas de depressão. A análise dos voluntários revela uma resposta crescente ao tratamento, atingindo o seu pico no 7º dia (último da análise).
The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results from a Randomized Controlled Trial (2019; Zeifman et al.) (NCT02914769)	Depressão resistente a tratamento	N = 29 → 21 mulheres, 8 homens (42.04 ± 11.66 anos)	1 mL/kg de Ayahuasca ( <i>wash-out</i> prévio de antidepressivo de 2 semanas e descontinuação até 1 semana após o tratamento)	Existe um potencial uso de Ayahuasca como agente na diminuição rápida de sintomas relacionados com o suicídio, apesar dos seus efeitos a longo-prazo neste contexto serem aparentemente limitados. No entanto observou-se que os efeitos permaneciam na fase pós-aguda do tratamento, até 7 dias, sem a necessidade de outras tomas. Para além disso, observou-se melhoria da restante sintomatologia depressiva, não relacionada com suicídio.
Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder (2021; Zeifeman et al.)	Depressão resistente a tratamento	N = 17 → 14 mulheres, 3 homens (42.71 ± 12.11 anos)	2.2 mL/kg de Ayahuasca ( <i>wash-out</i> prévio de antidepressivo de 1 semana)	Quando administrada no contexto apropriado, a Ayahuasca pode levar a reduções rápidas na tendência suicida em indivíduos com depressão major. Nos voluntários tratados com Ayahuasca observou-se que o efeito máximo na redução de sintomas surgiu 21 dias após dose única, o que pode sugerir resultados a longo-prazo desta terapêutica, sendo igualmente eficaz na melhoria de sintomatologia não relacionada com suicídio.
Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial (2021; Santos et al.)	Ansiedade social	N = 17 → 15 mulheres, 2 homens (média de idades 24.9 anos)	2 mL/kg (sem <i>wash-out</i> prévio, mas nenhum dos participantes estava sob terapêutica para a doença de base, no momento)	A Ayahuasca melhorou a autopercepção do desempenho da fala em indivíduos com ansiedade social. Esses efeitos ocorreram independentemente da ansiedade relacionada à tarefa, sugerindo que a Ayahuasca poderia melhorar especificamente o aspeto cognitivo do desempenho da fala.

**Tabela 1.** Características principais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Este ensaio randomizado controlado por placebo, com dupla ocultação foi realizado na clínica psiquiátrica do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Teve como objetivo testar a eficácia da Ayahuasca na depressão resistente ao tratamento (DRT), para além de avaliar alterações de diferentes biomarcadores de depressão (níveis séricos de BDNF, TNF-alfa, cortisol, IL-6 e IL-10), modificações imagiológicas (avaliadas por ressonância magnética (RM) estrutural e funcional), na polissonografia e em escalas neuropsicológicas, psiquiátricas e questionários (HAM-D, MADRS, BPRS, CADSS e YMRS).

Todos os voluntários eram adultos brasileiros (N= 74), 45 eram saudáveis, 29 apresentavam depressão resistente a tratamento. A média de idades era de  $41,57 \pm 11,40$  anos no grupo de voluntários com DRT (gDRT), e  $31,56 \pm 9,90$  anos no grupo controlo (gC), sendo que a maioria era do sexo feminino (gDRT: 75%, gC: 51,22%). Todos os participantes do gDRT apresentavam sintomas depressivos moderados a severos (de acordo com HAM-D e MADRS). A maioria dos pacientes (57,14%) apresentavam uma duração da depressão entre 1 e 10 anos (28,57%: 11–17 anos; 14,28%: 20–40 anos). Todos os pacientes foram previamente medicados com pelo menos 2 antidepressivos diferentes, sem remissão sintomática: 75% usaram entre 2 e 4 medicamentos diferentes antes e 25% deles usaram 5 ou mais. Todos os pacientes tinham já sido tratados com um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), 64,28% usaram antidepressivos tricíclicos (ADT), 53,57% inibidor da recaptção de serotonina-norepinefrina (IRSN) e 25% inibidor de recaptção de norepinefrina-dopamina (IRND) (por existir *overlap* de medicação antidepressiva nestes doentes, a percentagem não equivale a 100%).

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação de rotina e um período de *wash-out*, entre 7 e 14 dias antes da sessão experimental (duração dependente do tempo de semivida do antidepressivo em uso).

Todos os voluntários eram “Ayahuasca-naïve”, sem antecedentes de uso de outros psicadélicos ou drogas de abuso e receberam uma dose única de 1 mL/kg de Ayahuasca ou uma dose única de placebo, consoante o braço do estudo em que estavam inseridos, numa razão de 1:1.

A dose de 1 mL/kg de Ayahuasca correspondia a  $0,36 \pm 0,01$  mg/mL de N,N-DMT,  $1,86 \pm 0,11$  mg/mL de harmina,  $0,24 \pm 0,03$  mg/mL de harmalina, e  $1,20 \pm 0,05$  mg/mL de tetrahydroharmina). Por sua vez, a mistura do placebo era composta por 0.1 g de levedura, 0.02 g de sulfato de zinco e 0.02 g de ácido cítrico por cada mL de água.

As escalas psiquiátricas foram preenchidas durante a sessão (D0), um dia antes (-D1), um dia depois (+D1), dois dias (+D2), sete dias (+D7), catorze dias (+D14), um mês (+M1) e até seis meses (+M6) após a sessão de tratamento. Em D-1 e D+1 realizaram-se testes neuropsicológicos (*watch test*, *trail test* e *N-back*), RM estrutural e funcional, polissonografia e exames de sangue com doseamento de BDNF, TNF-a, cortisol, ocitocina, IL-6 e IL-10.

*Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial*<sup>18</sup>

Foi conduzido um estudo randomizado de braços paralelos e duplamente cego controlado por placebo em 29 pacientes com depressão resistente ao tratamento.

Os pacientes receberam uma dose única de Ayahuasca (N=14) ou placebo (N=15). As sessões decorriam num ambiente controlado e confortável e duravam 8h. Era pedido que ficassem sossegados, com os olhos fechados, focando-se no seu corpo, nos seus pensamentos e nas suas emoções. Pelo menos dois investigadores acompanhavam estas sessões, oferecendo ajuda sempre que se revelasse necessário. Os efeitos agudos da Ayahuasca eram avaliados 10 minutos antes da sessão e sucessivamente 1:40h, 2:40h e 4:00h após a toma, usando as escalas CADSS (*Clinical-Administered Dissociative States Scale*), BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) e YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Estas tabelas serviam também o propósito de avaliar a segurança e tolerabilidade da toma. Após a cessação dos efeitos agudos era feita uma sessão de *debriefing* e avaliação psiquiátrica, para além de responderem a dois outros questionários – *Hallucinogenic Rating Scale* (HRS) e *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ30) – que tinham como objetivo avaliar aspetos específicos dos efeitos psicadélicos da Ayahuasca.

A alteração da gravidade dos sintomas da depressão foi avaliada com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em +D7 – *outcome* primário – e a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) – *outcome* secundário – no início do estudo e em +D1, +D2 e +D7.

A resposta positiva foi definida como uma redução  $\geq 50\%$  relativamente aos valores basais. Os critérios de remissão foram definidos como HAM-D  $\leq 7$  ou MADRS  $\leq 10$ .

As pontuações MADRS foram significativamente mais baixas no grupo da Ayahuasca em comparação com o grupo placebo, sendo especialmente significativo em +D7, o que revelou uma resposta positiva ao tratamento. Relativamente ao score HAM-D, mostrou-se também uma diferença significativa entre os dois grupos, havendo uma resposta positiva no grupo tratado com Ayahuasca entre a avaliação inicial e +D7. A taxa de

resposta e a taxa de remissão, em função do tempo, foi elevada em ambos os grupos em +D1 e +D2. No entanto, em +D7, a taxa de resposta foi estatisticamente significativa entre grupos, ao passo que a taxa de remissão mostrou uma tendência para significância [OR 7.78 (95% CI 0.81–77.48);  $p = 0.054$ ; NNT = 3.44].

Foi ainda descrita uma variabilidade dentro do grupo tratada com Ayahuasca (Cohen's  $d = 2.22$ ) compatível com outros estudos já realizados.

Em suma, este estudo traz novas evidências que apoiam a segurança e valor terapêutico da Ayahuasca na DRT, quando aplicado em determinada dose e num ambiente controlado.

#### *The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results from a Randomized Controlled Trial*<sup>17</sup>

Este estudo incidiu sobre a mesma população do anterior, nas mesmas condições, sujeitas às mesmas doses de Ayahuasca. Dos participantes em questão, 55% já tinham histórico de tentativa de suicídio. A avaliação da ideação suicida foi avaliada no início, +D1, +D2 e +D7 com recurso a um item específico da escala MADRS (MADRS *suicidality item*; MADRS-SI). Este MADRS-SI permite classificar numa escala de 0 a 6 a ideação suicida do doente, sendo que valores  $\geq 4$  são considerados clinicamente significativos. Na *baseline* a média do MADRS-SI no grupo era  $2.35 \pm 1.91$ .

Os resultados revelaram uma tendência para a significância entre os grupos, não tendo sido alcançada uma diferença estatisticamente significativa. Ainda assim, houve uma clara diminuição do MADRS-SI no grupo tratado com Ayahuasca, maior em +D1, relativamente ao grupo placebo, sendo que esta tendência para a diminuição se manteve ao longo dos 7 dias da análise. Este estudo concluiu, que existe potencial terapêutico da Ayahuasca na ideação suicida, especialmente pela sua ação rápida nestes sintomas. Para além disso, os dados deste estudo revelaram que a maior diferença de efeito entre grupos se dava aos 7 dias após administração, o que sugere um efeito prolongado da Ayahuasca neste tipo de sintomas.

#### *Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial*<sup>19</sup>

Os participantes deste estudo (N=17) cumpriam os requisitos DSM-IV para o diagnóstico de DRT, tendo realizado um *wash-out* de medicação antidepressiva de pelo menos 14 dias, antes da toma de Ayahuasca. Apresentavam uma média de idades de  $42.71 \pm 12.11$  anos, sendo 14 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. No total, 4 tinham

historial de pelo menos uma tentativa de suicídio. Nenhum dos participantes tinha historial de consumo de substâncias ilícitas e todos eram *Ayahuasca-naïve* antes do estudo.

A avaliação da ideação suicida foi realizada 10 minutos antes da toma de Ayahuasca (*baseline*), e sucessivamente nos 40, 80, 140 e 180 minutos que seguiam à sua administração (efeito agudo). Posteriormente os participantes eram chamados para avaliação desta mesma sintomatologia 1, 7, 14 e 21 dias após a sessão (efeito pós-agudo). Recorreu-se ao MADRS-SI como escala de avaliação da ideação suicida, tendo sido quantificados também os restantes 9 itens da escala MADRS, agrupados como “sintomas depressivos não relacionados com suicídio”. A média do MADRS para o total do grupo era  $25.60 \pm 7.60$ . Excluíram-se da análise indivíduos com MADRS-SI = 0 (N=2) no momento da primeira avaliação, dado o objetivo primário do estudo – verificar a existência de alterações na ideação suicida de doentes com DRT, através da escala MADRS-SI.

A sessão de 4 horas decorreu num ambiente seguro e confortável para o doente, com administração de uma dose de 2.2 mL/kg de Ayahuasca composta por 0.8 mg/mL de DMT, 0.21 mg/mL de harmina, sem harmalina e tetrahydroarmina indoseável.

Para os 15 participantes da sessão, o valor médio do MADRS-SI era  $2.40 \pm 1.35$  na *baseline*.

Os resultados deste estudo mostram que a administração de Ayahuasca tem efeitos agudos (40, 80, 140 e 180 minutos iniciais da experiência) e pós-agudos mantidos (1, 7, 14 e 21 dias após a experiência). Mais concretamente, a redução dos sintomas suicidas é tanto maior quanto maior o tempo decorrido da experiência (máximo aos 21 dias e mínimo aos 40 minutos). Para além dos efeitos acima descritos, comprovados pela redução do MADRS-SI médio do grupo de  $2.40 \pm 1.35$  no início para  $0.33 \pm 0.21$  ao fim de 21 dias, verificou-se também uma melhoria dos sintomas depressivos não relacionados com suicídio.

*Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial*<sup>20</sup>

Neste estudo participaram 17 voluntários com ansiedade social (15 mulheres e 2 homens) separados aleatoriamente em dois grupos - 9 no grupo tratado com Ayahuasca (gAYA) e 8 no grupo placebo (gPLA). Antes de ingressarem no estudo, os participantes preencheram o questionário SPIN – *Social Phobia Inventory* – no qual tinham de atingir, no mínimo, 19 pontos (*score* médio: 30.8). Além disso, foram incluídos participantes que poderiam ter sintomas subclínicos de ansiedade social, mas que apresentavam evicção,

ansiedade ou medo excessivos em situações sociais. A confirmação diagnóstica foi feita através de uma entrevista clínica e do cumprimento dos critérios estabelecidos no DSM-5. Todos eram Ayahuasca-naïve e não estavam a realizar qualquer terapêutica para a sua doença de base.

A ambos os grupos foram administradas soluções organolepticamente semelhantes, na dose de 2 mL/kg. No caso da Ayahuasca, a amostra era constituída por 0,68 mg/mL de DMT, 0,52 mg/mL de harmina, 0,62 mg/mL de tetrahydroharmina e 0,14 mg/mL de harmalina.

Durante a sessão, foi garantido um ambiente seguro e confortável e não foi realizada nenhuma intervenção psicoterapêutica. Apenas foi enfatizado, a cada voluntário, que se focasse nas suas emoções, nos seus pensamentos e no seu corpo. A tolerabilidade foi avaliada com base na monitorização da tensão arterial e da frequência cardíaca ao longo de todos os momentos, sendo também registados os efeitos disfóricos mencionados pelos voluntários ou notados pela equipa médica que acompanhava a experiência.

Ao longo da experiência foram recolhidos dados em 11 *checkpoints*: 0, 40, 90, 120, 180 e 240 minutos após a toma (período em que se considera a Ayahuasca mais psicoativa); e 300, 311, 318, 325 e 355 minutos após a toma (período em que foi realizado um teste de discurso público simulado). Para além destes, houve um seguimento pós-experiência aos 7, 14 e 21 dias.

Em traços gerais, foram utilizados 3 métodos de avaliação dos sintomas: a escala VAMS (*Visual Mood Analog Scale*), a escala SSPS (*Self-statements during Public speech Scale*), a escala BSS (*Bodily Symptoms Scale*) e a escala BAI (*Beck Anxiety Inventory*). Para melhor caracterizar a avaliação em cada um dos marcos temporais seguem-se as Tabelas 2 e 3 que representam, respetivamente, a cronologia das avaliações efetuadas e o modo de avaliação de cada uma das escalas.

Depois da sessão com Ayahuasca foi realizada uma simulação de uma apresentação pública sobre um tema para o qual nenhum dos voluntários estava preparado para falar, mas para a qual houve algum tempo de preparação.

Período temporal	Escalas utilizadas
Sessão de administração (0, 40, 90, 120, 180 e 240 minutos)	VAMS, BSS
300, 311, 318, 325, 355 minutos	VAMS, BSS, SSPS
0min + 240min + 7, 14 e 21 dias	BAI

**Tabela 2.** Escalas utilizadas nos diferentes *time-points* do estudo

Escala	Método de avaliação
VAMS	Escala que compreende 16 itens numa representação gráfica de uma linha que separa dois conceitos/emoções distintos (relaxado-tenso; feliz-triste; enérgico-letárgico, etc.), em que cada indivíduo identifica a sua posição subjetiva relativamente a cada uma das palavras, consoante o que está a experienciar no momento. São avaliados 4 sintomas principais: ansiedade, sedação, comprometimento cognitivo e desconforto.
BSS	Escala usada para detetar sintomas/sensações (fadiga, tontura, sede, tensão muscular, etc.) que possam influenciar indiretamente a avaliação da ansiedade.
SSPS	Escala composta por 10 itens utilizada para medir a auto-perceção de desempenho através de uma classificação de pontos (0-5). Está subdividida em 2 grupos de 5 itens, um para avaliações positivas e outro para negativas.
BAI	Escala composta por 21 itens, avaliados de 0-5, que avalia sintomas gerais de ansiedade. Resultados superiores a 25 pontos indicam ansiedade severa.

**Tabela 3.** Escalas utilizadas e respetivo método de avaliação

Os resultados demonstraram uma diferença significativa entre os grupos relativamente à ansiedade de antecipação do discurso (311 min.), no desempenho durante o discurso (318 min.), no final (325 min.) e após o fim do discurso (355 min.), avaliada pela escala SSPS.

Relativamente à BSS, aferiu-se que o gAYA tinha resultados mais altos quando comparado ao gPLA, especialmente aos 90 e 120 minutos.

Quanto às restantes escalas (BAI e VAMS), não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos.

No que diz respeito à tolerabilidade, foram descritos pelos voluntários sintomas como náuseas (n=4), vômitos (n=3), tonturas (n=2), confusão (n=2), cefaleia (n=2), diarreia (n=1), um aumento do fluxo de pensamentos e incapacidade de explicar o que sentiam no momento, mas todos foram transitórios e não foram vistos como negativos por quem os experienciou. Um dos participantes manifestou medo excessivo e alguma angústia, com sensação de despersonalização, no pico do efeito da Ayahuasca (após cerca de uma hora). No entanto, após intervenção por parte dos investigadores durante alguns minutos, o doente regressou ao estado basal e conseguiu concluir a sessão, sem que voltasse a experienciar sensações negativas como as descritas. Percebeu-se também que a maioria dos participantes estava relutante em descrever a sua experiência. A tensão arterial e a frequência cardíaca tiveram os seus picos máximos nos momentos que antecederam a simulação da apresentação, e durante a mesma, sem que se observassem diferenças significativas entre os dois grupos.

Em suma, confirmou-se a hipótese de que o uso de Ayahuasca tem impacto positivo na auto-perceção da performance durante o discurso, porém sem efeitos significativos na redução da ansiedade antes e durante o mesmo. Além disso, foram apontados efeitos positivos durante as semanas de seguimento, sobretudo no grupo sujeito a Ayahuasca, que relataram sentir-se mais calmos e menos ansiosos na generalidade.

Tendo em conta que a auto-perceção tendencialmente negativa é um aspeto chave em indivíduos com ansiedade social, este estudo conclui que existe um potencial terapêutico da Ayahuasca para este tipo de sintomas.

## **DISCUSSÃO**

Com esta revisão sistemática procurou-se identificar os estudos mais recentes e com relevância científica, que analisaram os efeitos da Ayahuasca em diferentes patologias psiquiátricas. Identificamos duas populações que claramente se destacam das demais perturbações – a depressão resistente ao tratamento e a ansiedade social. Entre as duas, existe um claro destaque da DRT, com diversos estudos publicados.

A Ayahuasca parece ter eficácia aguda e pós-aguda na diminuição dos sintomas dos doentes com depressão resistente ao tratamento, sendo importante destacar a sua rapidez de ação, não só quando comparada com a terapêutica antidepressiva

tradicionalmente usada, mas também relativamente a outros psicadélicos, atualmente em estudo para tratamento da DRT, como a quetamina e a psilocibina.<sup>18,19</sup> Adicionalmente, é relevante destacar os efeitos mantidos com uma dose única administrada.<sup>19</sup>

Os três estudos que incidem sobre doentes com depressão resistente ao tratamento comprovam que a Ayahuasca tem um impacto positivo na redução dos sintomas depressivos não relacionados com suicídio. Entre os dois artigos que avaliam a redução de sintomas relacionados com suicídio, verifica-se que a dose administrada parece ter um papel importante na eficácia. Enquanto Palhano-Fontes et al. (2019) não registou diferenças estatisticamente significativas (apesar de existir uma tendência para a significância ao longo dos 7 dias de avaliação) com a dose 1 mL/kg, no estudo conduzido por Zeifman et al. (2021), os doentes submetidos a uma dose de 2,2 mL/kg de Ayahuasca atingiram diferenças significativas quando comparados com o grupo placebo, tanto na fase aguda como na fase pós-aguda, tendo-se mantido até aos 21 dias, altura em que, por sinal, esta diferença atingiu o seu pico máximo.<sup>18,19</sup>

Só um dos estudos avaliou a segurança e tolerabilidade da utilização de Ayahuasca em doentes com DRT, com avaliações sistematizadas durante a experiência que revelaram boa segurança e tolerabilidade por parte dos participantes.<sup>18</sup> Da mesma forma, no estudo em doentes com ansiedade social, os sintomas descritos e a monitorização da tensão arterial e frequência cardíaca demonstraram boa tolerabilidade, apesar de alguns sintomas negativos como náuseas, vômitos, cefaleia e diarreia, que foram auto-limitados. Houve também registo de sensações de despersonalização, medo e angústia durante a experiência, revertidos com auxílio da equipa de investigadores, e que não motivaram a desistência do participante em questão. De um modo geral, pode assumir-se a boa tolerabilidade quanto ao uso de Ayahuasca tendo em conta os resultados obtidos pelos diferentes estudos.<sup>18,20</sup> É importante ressaltar que, em todos, o *set* e *setting* da sessão com Ayahuasca foram semelhantes, tendo esta ocorrido num ambiente controlado e confortável para o doente, tendo em atenção a posição preferencial do doente, a luz-ambiente e, em alguns casos, a própria música. Enquanto Zeifman et al. (2019) e Palhano-Fontes et al. (2019) avaliaram o estado do doente no decorrer da sessão com Ayahuasca, na experiência de Santos et al., a equipa estava apenas a observar e apenas interveio em caso de necessidade. Os voluntários foram incentivados a direcionar o seu foco para as suas emoções, sensações e pensamentos.<sup>17-20</sup> Apesar de não termos dados para confrontar o modo como estas sessões se desenrolaram, a literatura reconhece que o ambiente em que a sessão decorre é determinante para o desfecho da mesma e, portanto, deve seguir os padrões adotados nestas investigações.<sup>13,21</sup>

Quanto à influência da Ayahuasca em indivíduos com ansiedade social, Santos et al. concluiu que o impacto mais significativo não é na redução da ansiedade, mas sim no viés negativo da auto-percepção nesta população.<sup>20</sup> O estudo conduzido demonstrou que a Ayahuasca pode desempenhar um papel importante, uma vez que os fármacos atualmente em uso nesta doença não parecem ter um efeito significativo neste tipo de sintomas negativos relativamente à auto-percepção de desempenho.

Tendo em conta os resultados apresentados nesta revisão sistemática, é prudente reconhecer que existe um grande potencial terapêutico relativamente ao uso de Ayahuasca em doenças psiquiátricas, nomeadamente em indivíduos com depressão resistente a tratamento ou ansiedade social.<sup>21,22</sup>

Por fim, é pertinente reconhecer como uma importante limitação a esta revisão sistemática a pequena quantidade de artigos que cumprissem os critérios de elegibilidade estabelecidos. Desta forma, existe a necessidade de uma revisão sistemática que possa fornecer evidência científica mais sólida e consistente sobre este tema, sendo para isso essencial a publicação de novos estudos e artigos acerca da aplicabilidade terapêutica da Ayahuasca em diferentes doenças psiquiátricas.

## **CONCLUSÃO**

Apesar dos resultados promissores, fica claro nesta revisão sistemática que são necessários mais estudos e ensaios, com populações maiores, que avaliem a segurança e eficácia desta substância, com o objetivo de compreender melhor os seus efeitos e a sua duração, permitindo também sustentar os resultados obtidos.

Para além disso, seria interessante ampliar o espectro de doenças em que a administração de Ayahuasca parece ser eficaz, dado o potencial reconhecido de rapidez e manutenção de ação com doses únicas, e os seus efeitos positivos em diferentes tipos de sintomas.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor António Macedo e ao Dr. David Mota pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho, por toda a disponibilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas e na revisão final.

Aos meus pais, por me terem permitido alcançar a meta que hoje conquisto, e aos meus irmãos, que por meios ocasionalmente pouco ortodoxos me tornaram melhor pessoa.

À Inês, por tudo o que representa e por ter estado sempre do meu lado para me apoiar, mas sobretudo pela paciência ao longo dos últimos quase cinco anos.

Aos meus amigos e amigas, que tornaram este percurso mais intenso e, certamente, inesquecível.

Obrigado a todos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M. & Baker, G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol* **17**, 108–128 (2019).
2. Cata-Preta, E. G. *et al.* Ayahuasca and Its DMT- and  $\beta$ -carbolines - Containing Ingredients Block the Expression of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice: Role of the Treatment Environment. *Front Pharmacol* **9**, 561 (2018).
3. Nichols, D. E. Chemistry and Structure-Activity Relationships of Psychedelics. *Curr Top Behav Neurosci* **36**, 1–43 (2018).
4. Riba, J. *et al.* Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **154**, 85–95 (2001).
5. Uthaug, M. V *et al.* A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology (Berl)* **238**, 1899–1910 (2021).
6. Uthaug, M. V *et al.* Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology (Berl)* **235**, 2979–2989 (2018).
7. Bigliardi, S. Santo Daime: A New World Religion. By Andrew Dawson. *Alternative Spirituality and Religion Review* **9**, 266–269 (2018).
8. Fotiou, E. & Gearin, A. K. Purging and the body in the therapeutic use of ayahuasca. *Soc Sci Med* **239**, 112532 (2019).
9. Labate, B., de rose, I. & Dos Santos, R. *Ayahuasca Religions: A Comprehensive Bibliography and Critical Essays*. (2009).
10. José Chantre y Herrera. *Historia de Las Misiones de La Compañía de Jesús En El Marañon*. (1901).
11. Labate, B. C. *The Internationalization of Ayahuasca*. <https://www.researchgate.net/publication/314151379> (2011).
12. Shanon, B. A reinvenção do uso da ayahuasca nos centros urbanos. *Mana* **11**, 593–595 (2005).
13. Santos, R. G. dos, Bouso, J. C. & Hallak, J. E. C. Ayahuasca: what mental health professionals need to know. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* **44**, 103–109 (2017).
14. Beckley Foundation. Psychedelic Research Timeline. <https://www.beckleyfoundation.org/psychedelic-research-timeline-2/>.
15. Doblin, R. E., Christiansen, M., Jerome, L. & Burge, B. The Past and Future of Psychedelic Science: An Introduction to This Issue. *J Psychoactive Drugs* **51**, 93–97 (2019).
16. Liberati, A. *et al.* The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* **6**, e1000100 (2009).
17. Zeifman, R. J. *et al.* The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results From a Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol* **10**, 1325 (2019).

18. Palhano-Fontes, F. *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* **49**, 655–663 (2019).
19. Zeifman, R. J. *et al.* Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial. *Psychopharmacology (Berl)* **238**, 453–459 (2021).
20. Dos Santos, R. G. *et al.* Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol* **41**, 540–550.
21. McKenna, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther* **102**, 111–129 (2004).
22. Maia, L. O., Daldegan-Bueno, D., Wießner, I., Araujo, D. B. & Tófoli, L. F. Ayahuasca's therapeutic potential: What we know – and what not. *European Neuropsychopharmacology* **66**, 45–61 (2023).