

Trabalho de Conclusão de Curso



PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

ALUNA: Louise Cristina Araujo Ferri

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rafael Reimann Baptista

SUMÁRIO

1. Introdução	02
2. Revisão de Literatura	04
3. Resultados e Considerações Finais	20
4. Relevância e Impacto Social	23

ARTIGO

Uso terapêutico da *Ayahuasca* no tratamento de depressão e ansiedade: Uma breve revisão narrativa da atualidade.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo tem por objetivo discutir sobre as contribuições do uso terapêutico da substância psicodélica *DMT* (N, N-dimetiltriptanina) – uma das principais substâncias alcalóides presentes na bebida *Ayahuasca* – com ênfase no tratamento de depressão e ansiedade e apresentar uma revisão narrativa de estudos recentes que trazem informações relevantes acerca do tema.

De acordo com (Sangirard, 1989; Mckenna et al., 1998 apud De Souza, P.A., 2011):

Ayahuasca é o nome dado ao chá vindo da floresta amazônica pela nação indígena quéchua (outrora, usada apenas pelos sacerdotes e realeza, os Incas, do império quéchua) do Peru. É também conhecida pelos índios Tupis do Brasil como yagé e pelos caboclos e seringueiros do norte de nosso país com o nome de hoasca.

Uma definição científica apresenta a ayahuasca como uma decocção da combinação de duas plantas da floresta amazônica, o cipó da espécie *Banisteriopsis caapi* e as folhas do arbusto *Psychotria viridis*. Mas há também a informação de que “existem pelo menos quatro tipos de cipós de ayahuasca, e pelo menos três tipos de folhas diferentes (...) talvez dentro da mesma espécie, subtipos.” (Schenberg, E.E., 2020). O uso da ritual da ayahuasca é permitido no Brasil desde setembro de 1987, foi posteriormente regulamentado¹ com base em diretrizes do Conselho Nacional Anti-Drogas, onde o órgão sugere que se “promova e financie, a partir de 2007, pesquisas relacionadas com o uso e efeitos da Ayahuasca” (CONAD, 2010), portanto, a presente revisão está atrelada à estes contextos.

A maior conexão entre o chá da ayahuasca e as contribuições das neurociências para a saúde – tema maior desta revisão – se relaciona com os principais alcalóides presentes na bebida como a harmina, harmalina, tetra-hidroharmina e N, N-dimetiltriptamina e como eles atuam nos sistemas biológicos envolvidos na etiologia da depressão e ansiedade. Atualmente a teoria mais aceita no campo médico e neurocientífico para explicar a depressão está na ideia de que a doença seria causada por baixos níveis de monoaminas na fenda sináptica, sendo elas: dopamina, norepinefrina e serotonina. Pesquisas recentes demonstraram que a recaptação do neurotransmissor serotonina pela monoamina oxidase (MAO) provoca redução monoamínica, sendo um dos fatores para o desenvolvimento do transtorno de humor. (Palhano-Fontes *et al.* 2014). A depressão seria causada então, por uma deficiência

na neurotransmissão mediada pela serotonina. Os alcaloides contidos no chá da ayahuasca, somados, possuem a capacidade de bloquear a ação da MAO, gerando assim o aumento da serotonina no cérebro e por consequência, efeitos antidepressivos.

Para além do mecanismo de MAOi, a bebida possui potenciais como a inibição seletiva da recaptção de serotonina (SSRI) pela tetra-hidroharmina, a regulação dos níveis de cortisol no sangue (Palhano-Fontes *et al.* 2014), entre outros, quais constituem-se em instigantes explorações científicas acerca dos benefícios da bebida e serão brevemente abordadas na apresentação da literatura deste artigo.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a depressão é uma doença caracterizada por humor deprimido, diminuição do interesse ou prazer, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, dificuldade de concentração, pensamentos de morte e ideação suicida (APA, DSM-5, 2014), e estima-se que mais de trezentos milhões de pessoas sofram com esse transtorno em todo o mundo². Sabemos que é uma doença mental incapacitante, que contribui de forma importante no desenvolvimento de outras doenças, e pode levar ao suicídio, outro problema de saúde pública, sendo a segunda causa de morte entre os jovens atualmente³.

O Brasil lidera o ranking de prevalência dessa doença na América Latina, com 5,8% da população apresentando diagnóstico de depressão e 9,3% de transtornos de ansiedade, de acordo com recente relatório global divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴. Apesar de existir tratamento para a depressão, quais incluem medicamentos e psicoterapia, os resultados não são satisfatórios em todos os casos, “cerca de um terço não responde a cursos apropriados de pelo menos três antidepressivos diferentes” (Conway *et al.*, 2017 *apud* Palhano-Fontes F., *et al.*, 2018). Portanto, buscar novas alternativas na forma de tratamento dessas doenças se justificam e devem ser consideradas como uma missão no campo da saúde mental, principalmente no que tange as doenças mentais refratárias.

O problema qual se pretende responder e que norteia esta revisão é se o uso terapêutico da substância *DMT* (N, N-dimetiltriptanina) tem potencial de eficiência no tratamento dos transtornos mentais relatados. E considerando hipoteticamente que sim, quais dados científicos que demonstram tal eficácia, e de que forma o uso terapêutico pode beneficiar a população que sofre desses males.

As bases de dados utilizadas para seleção dos artigos da presente revisão foram PubMed e Scielo. Na base de dados PubMed as palavras pesquisadas foram (ayahuasca[Title]) AND (depression[Title/Abstract]) Filters: Free full text, from 2016 – 2020, sem restrição de idioma, foram encontrados 19 (dezenove) artigos relacionados, dos quais foram selecionados 7 (sete) após leitura do resumo e identificação de relevância direta com o tema abordado. Os critérios que levaram à exclusão de alguns estudos foram: i) não terem relação com ayahuasca ou seus alcaloides ou ii) não terem relação com o uso terapêutico no tratamento de depressão ou ansiedade. Na base de dados Scielo foram pesquisadas as palavras Ayahuasca [Title words] and depression [Abstract], sem restrição de idioma e período

de publicação, foram encontrados 4 (quatro) artigos, em sobreposição com os artigos já selecionados foram descartados os duplicados e sobraram 2 (dois) que entraram para esta revisão.

Desde o início da década de noventa os estudos que buscam entender sobre ação da ayahuasca no âmbito terapêutico vêm se intensificando, também existem muitos estudos publicados trazendo informações sobre outros aspectos desta bebida, como por exemplo; o etnobotânico, antropológico, social, cultural, espiritual, etc. Porém, devido ao objetivo deste artigo e a complexidade das informações capturadas pelo processo de seleção, este artigo se limita em revisar apenas os dados quais têm relação direta entre a ayahuasca e o uso terapêutico para depressão e ansiedade, que foram publicados nos últimos cinco anos nas bases de dados previamente mencionadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A partir dos nove artigos selecionados para a revisão, provenientes da pesquisa que considerou critérios de inclusão e exclusão específicos, previamente citados, foi elaborada uma tabela com o resumo dos dados coletados, tendo por objetivo facilitar ao leitor a identificação a respeito dos principais pontos de cada estudo. Adiante, serão detalhadas as informações extraídas de cada artigo.

Título	Autor	Ano	Journal	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
1) Rapid Antidepressant Effects of the Psychedelic Ayahuasca in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Placebo-Controlled Trial	Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al.	2018	Psychological Medicine (Cambridge University Press)	Testar os efeitos antidepressivos da ayahuasca.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com braço paralelo, controlado por placebo.	Efeitos antidepressivos significativos da ayahuasca quando comparados ao placebo em todos os momentos.	Evidências que apóiam o valor terapêutico e de segurança da ayahuasca, administrado em um ambiente apropriado.
2) Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression.	da Silva FS, Silva EAS, Sousa GM Jr, et al.	2019	Revista Brasileira de Psiquiatria	Avaliar os potenciais efeitos antidepressivos da ayahuasca em um modelo juvenil de depressão de primatas não humanos.	Procedimento experimental em laboratório, tratamento farmacológico, observação e análise.	Melhora de comportamentos depressivos e alterações no peso corporal e no cortisol com uma dose única de ayahuasca. Melhorias comportamentais e fisiológicas rápidas e duradouras.	Evidências significativas dos efeitos benéficos da ayahuasca para a depressão em um modelo comum de sagui, que é filogeneticamente mais próximo dos seres humanos do que dos roedores.

Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

3) Sub-acute and Long-Term Effects of Ayahuasca on Affect and Cognitive Thinking Style and Their Association With Ego Dissolution	Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, et al.	2018	Psychopharmacology (Berl)	Obj.1 - Avaliar os efeitos subagudos e de longo prazo da ayahuasca no bem-estar e no estilo de pensamento cognitivo, Obj. 2 – Se esses dependem do grau de dissolução do ego que foi experimentado após o consumo.	Estudo observacional, composto de questionários e um teste psicométrico. Análise laboratorial da composição das amostras de ayahuasca.	Melhora aguda e de longo prazo da depressão, estresse e pensamento convergente. Melhora aguda de satisfação com a vida e atenção plena. As mudanças têm relação com o nível de dissolução do ego experimentado com ayahuasca.	A ayahuasca produz melhorias subagudas e de longo prazo no estilo de afetividade e pensamento cognitivo. Potencial terapêutico para tratamento de depressão.
4) Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies.	Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Hallak JE.	2016	Revista Brasileira de Psiquiatria	Realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos com animais e humanos que relatam efeitos ansiolíticos ou antidepressivos da ayahuasca ou de alguns de seus alcalóides isolados (dimetiltryptamina, harmina, tetrahydroharmina e harmaline).	Análise sistemática de artigos publicados nas bases: PubMed, LILACS e SciELO até abril de 2015.	Em animais: efeitos ansiolíticos da harmalina, efeitos antidepressivos da harmina e ayahuasca. Em humanos: efeitos antidepressivos, ansiolíticos, aumento do humor positivo com ayahuasca, DMT e outras substâncias psicodélicas.	Efeitos ansiolíticos e antidepressivos da ayahuasca e seus alcalóides relativamente constantes em roedores, voluntários saudáveis e pacientes deprimidos.
5) Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls.	Galvão ACM, de Almeida RN, Silva EADS, et al.	2018	Frontiers of Psychiatry	Explorar os efeitos da ayahuasca na resposta do cortisol salivar e no cortisol plasmático ao despertar, em pacientes com depressão resistente	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, usando um desenho de braço paralelo.	Resposta embotada do cortisol salivar ao despertar e hipocortisolemia, em relação aos controles saudáveis. Aumentos maiores para C e MD que ingeriram ayahuasca do	Novas evidências sobre a modulação dos níveis de cortisol salivar em decorrência de uma sessão de ayahuasca. O uso da ayahuasca como

Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

				ao tratamento e em indivíduos saudáveis.		que placebo. Após 48 horas, cortisol salivar ao despertar é semelhante dos grupos e cortisol plasmático 48 horas sem mudanças significativas.	antidepressivo deve ser investigado mais detalhadamente.
6) Translational evidence for ayahuasca as an antidepressant: what's next?	Dos Santos RG, Bouso JC.	2019	Revista Brasileira de Psiquiatria	Apresentar evidências translacionais do uso terapêutico de ayahuasca.	[editorial] Narração de resultados encontrados em estudos anteriores.	Grande números de evidências em estudos preliminares. Necessidade de estudos maiores.	No caso de comprovação científica em estudos mais amplos, o autor sugere inserção no sistema de saúde brasileiro.
7) Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression.	Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE, Olson DE.	2018	ACS Chemical Neuroscience	Investigar os efeitos de uma dose alucinógena de DMT em testes comportamentais de roedores relevantes para ansiedade, TEPT e depressão.	Procedimentos experimentais, laboratoriais e observacionais em roedores.	Os resultados demonstram que o DMT produz efeitos comportamentais antidepressivos e ansiolíticos em roedores.	Fortalecem as evidências crescentes de que os psicodélicos serotoninérgicos clássicos podem servir como antidepressivos e ansiolíticos de ação rápida.
8) Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up.	OSORIO, Flávia de Lima and HALLAK, Jaime EC.	2018	Arquivos de Psiquiatria Clínica (São Paulo)	Investigar efeito duradouro nos pacientes que participaram de experimento com ayahuasca.	Entrevistas com 4 a 7 anos após a ingestão de ayahuasca.	Os resultados sugerem que a ayahuasca foi bem tolerada e associado a efeitos antidepressivos. As reduções dos sintomas foram limitadas a algumas semanas.	Sugestão de estudos futuros com mais voluntários, doses diferentes e também com dosagem repetida e acompanhada por períodos mais longos.
9) Antidepressant	Osório,	2015	Revista Brasileira de	Avaliar os efeitos de	Ensaio aberto	Reduções estatisticamente	sugerem que o AYA

effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report.	Flávia de L. et al.		Psiquiatria	uma dose única de ayahuasca em seis voluntários com um episódio depressivo atual.	realizado em uma unidade psiquiátrica de internação.	significativas de até 82% nos escores depressivos entre a linha de base e 1, 7 e 21 dias após a administração da ayahuasca.	tem efeitos ansiolíticos e antidepressivos de ação rápida em pacientes com transtorno depressivo.
--	---------------------	--	-------------	---	--	---	---

2.1. *Rapid Antidepressant Effects of the Psychedelic Ayahuasca in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Placebo-Controlled Trial*

Este estudo concentrou esforços em testar rápido efeito antidepressivo da ayahuasca em pacientes com depressão refratária. O diferencial do estudo está em sua característica inédita – até onde sabem os autores – em controlar o efeito placebo “que pode ser notavelmente alto em ensaios clínicos para depressão, atingindo 30-40% dos pacientes”. (Sonawalla e Rosenbaum, 2002 apud Palhano-Fontes F. et al. 2018). O fato de ser duplo-cego e randomizado também o torna um estudo com qualidade considerada ideal entre os estudos científicos realizados com medicamentos pois, ajuda a evitar vieses nos relatórios, coleta, avaliação e classificação dos dados. (Furberg CD, Soliman EZ. 2008).

Os autores adotaram rígidos parâmetros de exclusão para selecionar os participantes do estudo como; incluir somente os pacientes que atendiam os critérios para transtorno depressivo maior, diagnosticado por Entrevista Clínica Estruturada para o Eixo I (DSM-IV), resistentes a intervenções medicamentosas tradicionais, entre outros requisitos relacionados à história clínica e familiar. Ao final, foram considerados 29 (vinte e nove) pacientes, entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos para a análise dos resultados obtidos.

Para avaliar a gravidade da depressão e posteriormente analisar os resultados, foi aplicada a Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) no dia anterior à administração da ayahuasca, no primeiro dia (D1), no segundo dia (D2) e no sétimo e dia após a sessão com ayahuasca (D7), e a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) que foi utilizada apenas no dia anterior e sete dias após a sessão (D7).

No dia de administração da ayahuasca os pacientes receberam uma dose única de placebo de 1ml/kg ou ayahuasca contendo 0,36mg/kg de N, N-DMT no D1 e foram acompanhados pelos pesquisadores durante um período de oito horas em ambiente controlado, porém, com características que o tornava confortável para a realização da experiência.

Durante o período da sessão “os efeitos agudos foram avaliados com a Escala de Estados Dissociativos Administrados por Clínicos (CADSS) (Bremner *et al.* , 1998), a Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Crippa *et al.* , 2001) e a Young Mania Rating Scale (YMRS) (Vilela *et al.* , 2005), aplicado a -10 min, +1: 40 h, +2: 40 h e +4: 00 h após a ingestão.” (Palhano-Fontes F. *et al.*, 2018). Também foram utilizados outros dois questionários logo após a cessação dos efeitos agudos, são eles: Hallucinogenic Rating Scale (HRS) (Strassman *et al.* , 1994) e ao Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) (MacLean *et al.* , 2012).

Resumidamente, com base na (MADRS) os resultados mostraram alta taxa de resposta nos dois grupos no (D1) e (D2) com exceção do (D7) onde foram 64% respondentes no grupo ayahuasca e 27% no placebo. Com relação à remissão de sintomas depressivos, de acordo com a mesma escala, os resultados mostraram taxas ligeiramente maiores para o grupo placebo no (D1) e (D2), mas significativa diferença entre os remetentes no (D7), com taxa de 36% no grupo ayahuasca e 7% no placebo. Os autores justificam o efeito placebo encontrado nos resultados indicando fatores quais geralmente são preditores deste efeito, como o baixo nível sócioeconômico (Sonawalla e Rosenbaum, 2002 *apud* Palhano-Fontes F. *et al.*,

2018) e pacientes com transtornos de personalidade comórbidos (Ripoll, 2013 *apud* Palhano-Fontes F. *et al.*, 2018), qual também era o caso da amostra de pacientes estudada.

Ainda com relação aos resultados, os autores, baseados em referências de outros estudos com fenômenos semelhantes, referem que os efeitos antidepressivos observados podem se dar também presença da MAOI na bebida ayahuasca. E por fim, sugerem novos ensaios clínicos nos mesmos moldes, porém, com populações maiores.

2.2. *Acute Effects of Ayahuasca in juvenile non-human primate model of depression*

Neste estudo os autores avaliaram os efeitos antidepressivos da ayahuasca em primatas não-humanos, mais especificamente, um grupo heterogêneo de 15 (quinze) sagüis (*Callithrix jacchus*) jovens, selecionados com variação genética. O foco principal do estudo ao considerar um modelo de depressão juvenil em primatas não-humanos se justifica por principalmente dois motivos; primeiramente, os estudos têm utilizado mais modelos de roedores adultos com depressão para experimentos com ayahuasca, porém, estes são filogeneticamente mais distantes dos seres humanos que os escolhidos para este estudo, e em segundo lugar, em humanos “a influência dos esteróides sexuais nessa idade abre uma importante janela biológica de plasticidade no sistema nervoso, o que torna o cérebro particularmente suscetível às influências ambientais” (DA SILVA FS, *et al* 2019). Isto entre outros fatores, tornaria os adolescentes potencial grupo de risco para o desenvolvimento de depressão nesta fase e na vida adulta.

Foi realizado procedimento experimental de isolamento social composto por várias fases para induzir a depressão no grupo de sagüis. Tanto o laboratório quanto os procedimentos estavam em conformidade com padrões internacionais e nacionais de manutenção animal, durante o estudo os animais foram acompanhados com todos os cuidados de saúde e veterinários necessários.

Os protocolos de acompanhamento, tratamento e monitoramento (tPE) para posterior análise foram os seguintes: Quatro semanas de observação do comportamento durante convívio social (BL), oito semanas de contexto social isolado (CI), seleção aleatória dos sagüis para tratamento com veículo salino (VE) e posterior dosagem de ayahuasca (HP). Os selecionados receberam uma dose única de ayahuasca de 1,67ml / 300g de peso corporal. Após 24 e 48 horas da administração de (VE) e (HP) foram investigados marcadores comportamentais e fisiológicos relacionados à etiologia da depressão.

Dentre os diversos dados coletados, observação e análise dos resultados, se pode dizer que, diferente do placebo administrado uma semana antes, a ayahuasca contribuiu para a diminuição de comportamentos de risco e depressão, aumentou a taxa de alimentação e restaurou o peso corporal perdido durante o período de isolamento social, bem como o nível de cortisol aos padrões adequados.

Apontam a contribuição e ação da ayahuasca no sistema serotoninérgico como inibidor da MAOI, transportador de serotonina e agonista do receptor de serotonina tipo 2 como possíveis efeitos farmacológicos antidepressivos. Associam a ação agonista do DMT nos receptores 5-HT₂ e σ 1R como estimulantes de eventos

moleculares e celulares envolvidos na plasticidade neural e sináptica, compatíveis com ação antidepressiva.

Os autores referem que este estudo é o primeiro a considerar o valor terapêutico da ayahuasca para depressão em jovens utilizando um modelo animal, porém, ressaltam a necessidade de amostras maiores, bem como maior controle no protocolo de preparação do chá, qual foi preparado artesanalmente por grupo ayahuasqueiro do nordeste brasileiro e cedido para utilização neste estudo científico.

2.3. *Sub-acute and Long-Term Effects of Ayahuasca on Affect and Cognitive Thinking Style and Their Association With Ego Dissolution*

O que distingue este estudo de outros é o fato dos autores dedicaram a atenção em abordar não só efeitos agudos e subagudos da ayahuasca, mas também os efeitos de longo prazo, com foco no afeto e no pensamento criativo. E verificar se os efeitos duradouros dependem do grau de dissolução do ego experimentado após a administração da bebida. Outro diferencial do estudo é o ambiente escolhido para avaliar tais questões; diferente da maioria dos estudos revisados, este qualifica o uso terapêutico a partir de participantes quais tiveram suas suas experiências com a ayahuasca no ambiente ritualístico, em cerimônias na Holanda, na Europa e Colômbia, na América do Sul.

Com base em outros estudos (Frecska *et al.* 2016; Forgeard e Elstein 2014; Sampedro *et al.* 2017; Viol *et al.* 2017 apud Uthaug MV, van Oorsouw K, *et al.*) os autores inferem que, consumidores regulares de ayahuasca são menos asiosos, mais otimistas e autoconfiantes. Que a utilização da bebida poderia ser eficaz se atrelada à psicoterapia, visto sua capacidade em promover reflexões pessoais sobre atitudes e crenças, porém, que esta eficácia depende do nível de integração das experiências ao cotidiano. Também que a ayahuasca aumenta o pensamento divergente, responsável por flexibilidade psicológica e estilos de enfrentamento adaptativos. E que neuroimagens mostram maior atenção plena, associadas ao aumento da conectividade funcional do cérebro.

Os participantes do estudo foram homens e mulheres de diversos continentes do mundo, com predominância quantitativa de nativos dos continentes onde ocorreram as cerimônias. Todos foram convidados no local da cerimônia e consentiram participar voluntariamente do estudo. O critério de exclusão foi a não fluência em espanhol, holandês ou inglês. Os autores dividiram os resultados e as análises em dois grupos, sendo; Grupo 1 a amostra holandesa, com 30 (trinta) pessoas e Grupo 2 a amostra colombiana, com 27 (vinte e sete) pessoas.

Os procedimentos avaliativos deste estudo observacional consistiram em três etapas separadas: A linha de base (pré cerimônia com ayahuasca, porém, no mesmo dia), um dia após e quatro semanas após a cerimônia. Foi aplicada uma bateria de testes nestes três momentos, além de um questionário de dissolução do ego. Ao todo 57 (cinquenta e sete) pessoas completaram a bateria de teste na linha e base e dia seguinte e desses, 31 (trinta e um) – equivalente à 54% dos participantes – completaram a bateria de testes após quatro semanas, de forma online.

Para responder aos objetivos da pesquisa, foram aplicadas: tarefa de conceito de imagem (PCT) com estímulos da Escala de Inteligência Wechsler e outros questionários como; Depression, Anxiety, and Stress Scale-21 (DASS-21), a

Satisfaction with Life Scale (SWLS), o Five Facets Mindfulness Questionnaire (FFMQ) e o Ego Dissolution Inventory (EDI). Versões em inglês foram utilizadas traduções validadas em espanhol e holandeses. Os resultados foram apresentados a partir da análise dos dados coletados e análise estatística.

Os resultados mostraram que houve diminuição significativa nas classificações de estresse – 36% e depressão – 46%, e melhora do pensamento convergente, resultados estes que se mantiveram por pelo menos quatro semanas. No quesito satisfação com a vida e atenção plena, verificaram que, houve melhora no dia seguinte à cerimônia porém, os efeitos não se mantiveram significativos nas quatro semanas seguintes. Pode-se também constatar que mudanças no afeto e satisfação com a vida estavam relacionadas ao nível de dissolução do ego obtido com a experiência com ayahuasca. Os resultados relativos ao estresse e depressão sugerem que, o uso da ayahuasca pode trazer mudanças que duram um período maior de tempo. Resultados como estes eram esperados devido ao conhecimento das propriedades “alcaloides da β -carbolina que atuam como inibidores da MAO-A, conhecidos por suas ações antidepressivas” (Finberg e Rabey 2016 *apud* Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, *et al.* 2018) e a sugestão de que a bebida tenha a capacidade de produzir “atividade antidepressiva através da neurogênese do hipocampo” (Farzin e Mansouri 2006; Fortunato *et al.* 2010 *apud* Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, *et al.* 2018) e outros referindo esta potência aos efeitos da harmina, tetrahydroarmina e harmalina e cetamina (Morales-Garcia *et al.* 2017; Duman e Aghajanian; Ma *et al.* 2017 *apud* Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, *et al.* 2018). Os autores também citam efeitos subagudos demonstrado em outro estudo, realizado com usuários regulares de ayahuasca, e outro qual apresentou redução de até 82% nos escores depressivos de pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior ou recorrente.

Os autores sugerem que a inserção de um grupo placebo seria interessante, a fim de controlar o viés da expectativa dos participantes na influência aos resultados, entretanto, ponderam a dificuldade nesta ação, visto que as observações se derivam de ambiente e contexto naturalista.

Em suma, concluiu-se que classificações mais altas de dissoluções do ego estão associadas à maiores reduções nos sintomas de depressão e estresse, melhora na atenção plena e satisfação com a vida. E destacam o potencial terapêutico para tratamento de distúrbios mentais, dando ênfase à depressão pois, foi onde puderam observar maiores resultados positivos na redução de sintomas.

2.4. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies.

Esta pesquisa vem a ser uma revisão sistemática de estudos publicados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO até Abril de 2015 sobre os efeitos ansiolíticos ou antidepressivos da ayahuasca ou seus alcaloides isolados – dimetiltriptamina, harmina, tetrahydroharmina e harmalina.

A revisão coletou dados de acordo com as diretrizes de Itens Preferidos para Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA), com critérios de elegibilidade alinhados com o objetivo da revisão e, após todas as etapas de triagem foram incluídos 21 (vinte e um) estudos, quais foram classificados de acordo com espécies (animal, humana), composto (ayahuasca, DMT, harmina, THH, harmalina) e comportamento ou sintoma (ansiolítico, antidepressivo).

Em estudos realizados com roedores os autores encontraram evidências de efeitos

ansiolíticos da harmalina e antidepressivos da harmina, em doses controladas das respectivas substâncias. Estudos realizados com ayahuasca com a dosagem exata de 5 mg/kg (cinco miligramas por kilo de peso corporal) demonstraram efeitos antidepressivos, dosagens mais baixas ou mais altas não demonstraram efeitos significativos.

Estudos realizados com humanos, utilizando a substância DMT (dimetiltriptamina) os autores encontraram efeitos agudos de relaxamento e aumento do humor positivo. E uma série de outros estudos apresentados na revisão com o uso da ayahuasca que avaliaram a saúde mental dos indivíduos participantes levam os autores a afirmar que; consumidores de ayahuasca apresentam função cognitiva normal ou melhor, bem estar e espiritualidade aumentados e psicopatologia de ansiedade e depressão reduzidos, e que a substância DMT (dimetiltriptamina) demonstra ter propriedades ansiolíticas. Os mesmos autores citam outro estudo – o primeiro ensaio clínico envolvendo administração de ayahuasca – realizado pelos mesmos no qual os “resultados sugerem efeitos ansiolíticos e antidepressivos de ação rápida da ayahuasca em pacientes com transtorno depressivo” (DOS SANTOS, R.G. *et al*, 2016).

Na discussão deste artigo os autores relevam que mecanismos relacionados às ações ansiolíticas e antidepressivas da harmina e harmalina não são completamente compreendidos, mas sugerem que estes são independentes dos serotoninérgicos, como o efeito inibidor da MAO. Referem que estão aparentemente mais relacionados com a regulação da homeostase da energia celular, funções mitocondriais e estresse oxidativo, bem como modulação do BDNF (proteína endógena envolvida na neuroplasticidade cerebral e sintomas depressivos).

Também expõem estudos que apontam quanto aos efeitos ansiolíticos e antidepressivos de antagonistas do receptor 5-HT 1A / 2A / 2C, efeito atribuído ao DMT e outras substâncias como psilocibina e dietilamida do ácido lisérgico (LSD), fazendo referência aos inúmeros estudos dos anos 1950 e 1960 quais já estudavam esses efeitos, porém, com grandes limitações metodológicas e estudos mais recentes quais associam processos inflamatórios aos sintomas de ansiedade e depressão e inferem propriedades anti-inflamatórias às substâncias antagonistas do receptor 5-HT 1A / 2A / 2C. Especificamente quanto à ayahuasca, além dos efeitos já citados, sugerem que os efeitos antidepressivos podem estar relacionados também à alterações na DMN (Default Mode Network), a Rede de modo padrão, um grupo de área envolvidas na introspecção, estados meditativos, devaneios, imaginação e divagações.

Os autores salientam sobre as limitações da revisão quanto ao pequeno número de estudos analisados e a natureza heterogenea dos mesmos, o fato da maioria ter sido realizada com roedores, e os que foram realizados com humanos possuem uma pequena amostra não projetada especificamente para avaliar os efeitos ansiolíticos ou antidepressivos, além da dificuldade em se isolar as influências dos resultados e se comprovar evidências de causalidade. Assim, sugerem que os estudos são preliminares e recomendam fortemente a replicação dos estudos de forma ampliada.

Ao final da revisão sustentam que a ayahuasca e seus alcalóides possuem propriedades ansiolíticas e antidepressivas quais merecem ser melhor investigadas visando o uso terapêutico, visto que o tempo médio para início da ação terapêutica com antidepressivos atualmente é de duas semanas e em comparação à investigação realizada, a ayahuasca e seus compostos poderiam fornecer uma nova

alternativa terapêutica de ação rápida para pacientes com depressão e ansiedade.

2.5. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls.

Este estudo teve por objetivo entender o efeito da ayahuasca no cortisol plasmático e no despertar da resposta do cortisol salivar. O interesse por este viés de análise se justifica pois, identificam o cortisol como um hormônio capaz de gerar respostas específicas ao estresse, bem como fornecer às células glicose suficiente para diminuir e limitar inflamações agudas. Sendo assim, o excesso ou redução do cortisol teria um papel importante na depressão, visto a associação de evidências de hipercortisolismo em estudos relacionados à depressão (Bremner MA, 2007; Vreeburg SA, 2013; Miller Stetler C, 2005 *apud* Galvão A., de Almeida *et al*, 2018) e outras doenças que apresentam “sintomas inespecíficos, como mal-estar geral, fraqueza, pressão arterial baixa, fraqueza muscular, perda de apetite e peso, queixas gastrointestinais e disfunção imunológica” (Castro M, Elias LL, 2003 *apud* Galvão A., de Almeida *et al*, 2018). Este estudo trás em sua discussão inúmeras referências que mostram evidências do papel do cortisol e outros biomarcadores na etiologia da depressão.

A metodologia aplicada segue um alto padrão de qualidade, pois é um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, usando desenho de braço paralelo. Dois grupos foram avaliados, um com 28 (vinte e oito) pessoas, formado por pacientes com depressão resistente ao tratamento (DM) e outro com 43 (quarenta e três) voluntários saudáveis (C). Diversos critérios foram aplicados para garantir a condição e exclusão de participação destes participantes na pesquisa. Entre eles, foi utilizada a escala Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D \geq 17) para triar os pacientes (DM) selecionados, e a Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) para monitorar os sintomas de ambos os grupos (DM) e (C) no primeiro dia após a dosagem da ayahuasca (D1) e no segundo dia após a dosagem (D2).

Foi realizada dose única de 1 ml / kg de ayahuasca ajustada para conter 0,36 mg / kg de N, N-DMT ou 1 ml / kg de placebo. As alterações agudas do cortisol salivar foram avaliadas em dois momentos; imediatamente antes da dosagem e aproximadamente 1h40min após a dosagem única (D1). Também foram coletadas amostras 48 horas após a dosagem (D2) logo após o despertar e uma hora após o despertar foram coletadas amostras de sangue para avaliar o cortisol plasmático. Neste último momento de coleta também foi aplicada a escala de depressão MADRS.

Os resultados se basearam em análises estatísticas, das amostras de saliva e de sangue, além dos escores obtidos nas escalas aplicadas.

Para a análise neste estudo foi considerado 10 mcg / dL como valor de referência de corte para hipocortisolemia verdadeira. Assim, se pode observar que 61% dos pacientes apresentaram hipocortisolemia relativa (<15 mcg / dL) e 22% hipocortisolemia verdadeira (<10 mcg / dL).

Os níveis de cortisol no plasma foram correlacionados positivamente com os níveis salivares de cortisol na linha de base para os controles (C), mas não para os pacientes (DM). Os autores levantam a hipótese deste resultado de ausência de correlação nos pacientes (DM) pois, pode haver um mau funcionamento do eixo HPA, ou por alterações na concentração de proteína transportadora no plasma.

Explicam que, alguns antidepressivos inibem ou estimulam a produção de cortisol, e isto vai depender do tipo e da duração do tratamento, ressaltam que os efeitos a longo prazo destas medicações são opostos aos efeitos agudos de sua utilização e que o uso crônico de antidepressivos em pacientes resistentes ao tratamento pode induzir à hipocortisolemia.

Após 48 horas da dosagem (D2), não foram observadas alterações nos níveis de cortisol em comparação com os níveis basais, dentro de cada grupo e entre os tratamentos. A análise individual mostrou grande variabilidade. No entanto, foram encontradas semelhanças entre resposta ao cortisol salivar ao despertar dos pacientes (DM) que ingeriram ayahuasca, e não do placebo, com o grupo de voluntários saudáveis (C) que ingeriu a ayahuasca, e estas semelhanças sinalizam modulações benéficas da ayahuasca em resposta ao cortisol salivar ao despertar, de acordo com os autores, alguns estudos tem considerado este biomarcador mais confiável do que plasma.

Ao final do estudo, reforçam que a normalização função do eixo HPA é fundamental para a melhora na depressão e que a modulação do cortisol também está envolvida na fisiopatologia da doença, porém, a hipótese traçada anteriormente foi refutada através dos resultados pois, “as alterações nos níveis de cortisol induzidos pela ayahuasca não foram correlacionadas com a melhora nos sintomas depressivos observados em pacientes com depressão” (GALVÃO A., DE ALMEIDA *et al*, 2018). Assim, sugerem que ayahuasca deve ser mais investigada levando em consideração os achados no estudo clínico, apoiando o uso de psicodélicos naturais para o tratamento de transtornos mentais.

2.6. *Translational evidence for ayahuasca as an antidepressant: what's next?*

Neste artigo o autor concentra-se em apresentar evidências translacionais para o uso terapêutico da ayahuasca, ou seja, apresentar aplicações práticas do conhecimento aprendido através de pesquisas científicas já publicadas.

Em forma de um breve editorial, este artigo se propõe narrar os resultados mais relevantes de estudos que evidenciam os benefícios encontrados no uso da ayahuasca para o tratamento de depressão ansiedade preenchendo o vácuo existente entre pesquisa básica e aplicação nos campos práticos da clínica, ou sugestões de como isso poderia ser feito. O autor evidencia a necessidade de tradução destes novos conhecimentos obtidos pelas avanços da ciência, para uma prática onde possa privilegiar novas possibilidades de tratamento para determinados problemas de saúde mental.

A mensagem mais importante deste artigo aponta para além dos resultados promissores encontrados nas pesquisas citadas, onde reconhece que estes resultados não são evidências conclusivas, mas sugerem maior aprofundamento. O autor sugere mais estudos, com doses e amostras maiores que possam avaliar a eficácia e segurança da ayahuasca a longo prazo, avaliar vantagens e desvantagens em relação aos antidepressivos tradicionais, bem como os efeitos em pacientes que respondem aos tratamentos convencionais, visto que a maioria das pesquisas realizadas até o momento focam nos pacientes refratários (que não respondem aos tratamentos convencionalmente estabelecidos). Outra sugestão refere-se à realização de estudos naturalistas, que observem grupos de usuários regulares de ayahuasca considerando que nestes espaços há o fator social, onde laços da comunidade podem influenciar nos resultados por ser um fator protetivo de

saúde mental.

Por fim, o autor afirma que, se os novos resultados – relativos às necessidades apontadas – se mostrarem positivos, será possível pensar a inclusão da ayahuasca no sistema de saúde brasileiro, considerando seus usos tradicionais, com objetivo de melhorar a saúde no Brasil e em outros países.

2.7. *Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression.*

Este estudo clínico traz uma peculiaridade, pois, diferente dos outros que utilizam a bebida ayahuasca em si, para analisar possíveis resultados terapêuticos, este, investiga os efeitos da substância *N, N*-dimetiltryptamina (DMT) em sua forma sintética. Essa triptamina é o componente alucinogênico da planta *Psychotria viridis*, contida na ayahuasca.

As justificativas apresentadas pelos autores para esta abordagem foram; primeiramente, a ineficácia dos tratamentos atuais para transtornos de humor e ansiedade, com aproximadamente 30% (trinta por cento) dos pacientes resistentes aos tratamentos convencionais e a necessidade de conhecer com maior profundidade os efeitos da *N, N*-dimetiltryptamina (DMT), visto que outros alcaloides do composto ayahuasca receberam maior atenção até agora, no caso, a harmina e harmalina e tetra-hidroharmina (Cameron, Lindsay P *et al.* 2018).

Os objetivos foram investigar os efeitos de uma dose DMT em ratos machos, e avaliar os comportamentos relevantes para ansiedade, TEPT (transtorno de estresse pós-traumático) e depressão. Os testes realizados para avaliar estes comportamentos foram; Locomoção Induzida por Novidade (NIL), Labirinto Elevado tipo “Plus” (EPM), Condicionamento ao Medo (FC), Extinção do Medo, Extinção do Medo Contextual e Teste de Natação Forçada.

De acordo com os autores, foi administrada uma dose intraperitoneal de 10mg/kg de DMT, cujo tem uma meia-vida de 5 (cinco) a 15 (quinze) minutos e após 30 (trinta) minutos os ratos começaram a se comportar indistinguívelmente do grupo controle, tratados com veículo. Todos os testes foram realizados uma hora após a administração da dosagem, a fim de evitar confusão entre efeitos persistentes e efeitos agudos da substância.

Com a análise dos testes iniciais para avaliar efeitos na ansiedade, se observou que uma dose aguda de DMT poder ter efeitos ansiogênicos. Este resultado se apóia no comportamento de exploratório reduzido, diminuição da locomoção e velocidade média, comportamentos observados neste, e em outros estudos. Os resultados relacionados à memória de medo contextual avaliaram que não houve impacto duradouro na memória do medo, pois não apresentou distinção entre ratos do grupo tratado com DMT e controle, e a hipótese utilizada pelos autores para este resultado foi que, talvez, os efeitos no condicionamento do medo devam-se às outras substâncias contidas na mistura da ayahuasca, ao invés do DMT isolado.

Entretanto, observou-se resultado significativo na extinção do medo quando comparado ao grupo controle, segundo os autores, este resultado também foi observado com psilocibina e o metilenodioximetanfetamina (MDMA) em estudos anteriores. Referem que, “pacientes com TEPT exibem déficits no recall de extinção do medo, e, portanto, compostos capazes de melhorar a aprendizagem / memória da extinção do medo podem se provar terapêuticos eficazes” (GARFINKEL SN, *et al*

2014 *apud* CAMERON, LINDSAY P *et al.* 2018).

Em outro teste, o de natação forçada, observou-se que o DMT diminuiu significativamente a quantidade de tempo de imóvel e aumento o tempo de natação, não houve diferença do comportamento de escalada. Compreendeu-se que o DMT possui propriedades antidepressivas, a partir destes resultados.

Assim, os autores refletem sobre os efeitos ansiogênicos da substância em determinadas situações e seus efeitos antidepressivos em outras, apontando a questão qual a interação com os outros alcalóides contidos na ayahuasca podem contribuir para os efeitos antidepressivos mais consistentes apontados em outras estudos. Sugerem estudos que possam apresentar resultados que vão além da conhecida capacidade das β -carbolinas em aumentar a biodisponibilidade do DMT através da inibição da MAO.

Os autores comparam os efeitos relatados neste estudo com o uso do DMT com efeitos conhecidos da cetamina e inferem semelhanças muito grandes, explicam que, embora sejam substâncias que mobilizam receptores diferentes (NMDA e 5-HT, respectivamente) há indicação para que se investigue se o DMT, assim como cetamina, produz efeitos duradouros e plasticidade estrutural e funcional em neurónios do córtex pré-frontal.

Concluem que o estudo é uma contribuição para melhor compreensão dos papéis do DMT endógeno na regulação do humor e da ansiedade, demonstrando como um psicodélico serotoninérgico clássico pode facilitar o aprendizado da extinção do medo e produzir efeitos antidepressivos de ação rápida.

2.8. *Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up.*

Este estudo apresenta resultados do acompanhamento de longo prazo com uma amostra clínica de pacientes com diagnóstico de depressão maior resistente ao tratamento que participaram de um ensaio clínico com uma única dose de ayahuasca, realizado cinco anos atrás desta análise qualitativa ser publicada.

O método utilizado para coleta de dados acerca dos resultados a longo prazo foram contatos via telefone porém, apenas uma parte da amostra inicial foi encontrada, totalizando 8 (oito) participantes. Foram realizadas perguntas relacionadas à experiência, mudanças na vida pós-experiência e no diagnóstico, também foi solicitado aos participantes que classificassem na posição de 1 (um) a 10 (dez) o nível de importante dessa experiência em suas vidas.

Os autores encontram resultados nos quais, 6 (seis) participantes classificaram a experiência entre as 10 (dez) mais importantes e 4 (quatro) participantes classificaram a experiência como as 5 (cinco) mais importantes de suas vidas. Entretanto, a maioria da amostra relatou efeitos neutros e que os sintomas ou medicações permaneceram inalterados, também foram relatados efeitos positivos mas, estes tiveram duração de curto prazo. Apenas 1 (um) relatou efeito positivo na forma de ver o mundo e a natureza e 3 (três) relataram melhora no relacionamento interpessoal e familiar. Os efeitos negativos relacionaram-se com náuseas e vômitos, que podem ocorrer durante a experiência com ayahuasca.

Os autores argumentam que outros estudos observacionais demonstraram

potenciais efeitos antidepressivos e ansiolíticos em usuários regulares de ayahuasca (Santos RG, Landeira-Fernandez J, et al 2007; Dos Santos RG, Balthazar FM et al, 2006 *apud* SANTOS, Rafael G. Dos et al, 2018) e referem que as limitações desse acompanhamento são relacionados ao longo tempo decorrido desde a realização do estudo e a dificuldade na contatação de toda a amostra inicial. Mas ressaltam que, até onde sabem este é o primeiro estudo de acompanhamento de longo prazo realizado com pacientes deprimidos que foram tratados com ayahuasca.

Avaliam que a ayahuasca foi bem tolerada e auxiliou nos sintomas depressivos, mesmo que com menor duração de tempo. Sugerem que sejam realizados novos estudos com uma amostra maior de voluntários, com diferentes dosagens de ayahuasca e que se possa acompanhar com maior periodicidade os resultados a longo prazo.

2.9. *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report.*

Este estudo realizado em uma unidade psiquiátrica de internação teve como objetivo avaliar possíveis efeitos antidepressivos da ayahuasca em pacientes que passavam por episódios de depressão.

Foram avaliados 6 (seis) voluntários, entre os quais 2 (dois) estavam em episódio depressivo leve, 3 (três) moderado e (1) um episódio depressivo grave. Todos foram admitidos em internação em unidade psiquiátrica com 2 (duas) semanas de antecedência à administração da ayahuasca, estavam sem uso de nenhum medicamento, aguardando o tempo de intervalo necessário para iniciar nova introdução medicamentosa, e não apresentavam resposta terapêutica à medicação anterior. Entre os critérios de exclusão estavam algumas doenças psiquiátricas preexistentes, utilização de drogas ilícitas ou ayahuasca. Foram realizados exames físicos e laboratoriais na triagem, e aplicados diversos instrumentos psicométricos para avaliação e coleta de dados.

Os instrumentos foram: Entrevista clínica estruturada para DSM-IV (SCID-IV), Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), Escala de Mania de Young (YMRS), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). Além disso, foi realizada Avaliação de tolerabilidade durante e pós a administração da ayahuasca.

Os resultados encontrados com as escalas que avaliaram a depressão foram muito similares e o resultado da escala que avalia o sintoma de mania dos pacientes ficou em níveis bastante baixos. No geral, a partir da análise dos resultados os autores avaliam que “os resultados da presente investigação demonstram que a ayahuasca tem efeitos antidepressivos agudos significativos e bastante impressionantes” (OSORIO, Flávia de L. et al. 2015).

Foram observadas reduções da pontuação nas escalas em todos os pacientes nos dias subsequentes à experiência com ayahuasca, o que indica diminuição dos sintomas depressivos. O acompanhamento durou 21 (vinte e um) dias, e se pode observar que os sintomas tiveram reduções e aumentos. Embora aumentados e apesar de pouca diferença com os níveis basais, os escores permaneceram 45% (quarenta e cinco por cento) abaixo das pontuações iniciais.

Além de efeitos antidepressivos, os autores apontam para efeitos ansiolíticos da ayahuasca, encontrados na avaliação de uma subescala aplicada além de estudo prévio (DOS SANTOS RG, et al, 2007) que encontrou os mesmo resultados.

Ressaltam entre os efeitos relatados pelos pacientes não foram observadas significativas mudanças sensoriais, cognitivas e afetivas, provavelmente devido ao lote de ayahuasca utilizado neste estudo possuir concentração de DMT menor (0,08mg/ml) ao comumente utilizado em outros estudos com ayahuasca (0,53mg/ml), por este motivo acreditam que os efeitos psicodélicos talvez não sejam essenciais para alcançar os efeitos terapêuticos desejados.

Durante a experiência com ayahuasca os pacientes foram acolhidos em ambiente confortável e seguro, com baixa luz, em poltrona reclinável, mínima interferência dos pesquisadores, mas com todo apoio médico e psicológico necessário, os autores acreditam que este ambiente pode ter auxílio na redução de reações disfóricas. Apesar de não ter sido considerado pelos participantes como causador de grande desconforto; 50% (cinquenta por cento) relatou vômito, ainda assim, estavam cientes que este efeito poderia decorrer da ingestão da ayahuasca. Os autores sugerem que sejam realizados estudos que minimizem este efeito com pré-medicações, utilizando de cautela com relação à interações medicamentosas negativas ou utilização de ayahuasca liofilizada para mitigar o efeito de náuseas e vômito, entretanto, apontam que em contexto ritual esse efeito pode ser visto como positivo e purificador.

Apontam também as limitações deste estudo preliminar que se relacionam com a pequena amostra estudada, a ausência de grupo controle e placebo e investigação sistemática de outros possíveis efeitos colaterais utilizando-se de outros parâmetros avaliativos.

E por fim, ressaltam os potenciais efeitos antidepressivos e ansiolíticos da ayahuasca encontrada neste estudo preliminar e outros que encontrados de maneira crescente na literatura científica. Apontam a importância da investigação da ayahuasca como uma substância poderosa no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos em comparação aos medicamentos existentes, e afirmam a necessidade de outros estudos para replicar e ampliar os resultados apontados.

RESULTADOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos deste trabalho, qual se propôs a responder se evidências científicas recentes sustentam o uso terapêutico da substância psicodélica N, N-dimetiltriptanina (DMT) e se essa substância seria eficaz no tratamento de transtornos como depressão e ansiedade, a partir da revisão narrativa apresentada é possível dizer que, não apenas a substância *DMT* como os outros alcalóides presentes na bebida ayahuasca podem exercer papel ansilítico e antidepressivo, como também ser ansiogênico a depender da dose. (Cameron LP, Benson CJ *et al.* 2018). O *DMT* não é ativo oralmente, portanto, para avaliar seus efeitos os ensaios clínicos o utilizam da forma intravenosa, intramuscular, fumada ou da maneira qual foi dada ênfase nesta análise; no composto *chá de ayahuasca*.

Foi apresentado anteriormente quais são os ingredientes que compõem o chá: uma espécie de folha (*Psychotria Viridis*) qual contém a triptamina *DMT* e uma espécie de cipó (*Banisteriopsis Caapi*) qual contém diferentes tipos de beta carbolinas. O processo bioquímico facilitador de ativação da *DMT* no cérebro é explicado da seguinte forma; se ingerida oralmente o organismo humano degrada a substância *DMT* no intestino e no fígado, por meio de uma enzima chamada monoaminaoxidase (MAO), no entanto, as outras substâncias presentes no cipó (beta carbolinas) são inibidoras desta enzima (iMAO) e protegem dessa degradação, aumentando o tempo de residência na fenda sináptica, fazendo assim com que a bebida ganhe as conhecidas características psicodélicas. (da Silva FS, Silva EAS, *et al.* 2019). Essas outras substâncias são principalmente a harmina, a harmalina e a tetrahydroharmina, alcalóides que de acordo com os estudos revisados, desempenham papel importante nos efeitos ansiolíticos e antidepressivos obtidos, portanto, devem ser considerados quando abordamos o uso terapêutico da ayahuasca para tratamento de depressão e ansiedade. (Dos Santos RG, Osório FL *et al.* 2016).

Analisando os estudos se percebe uma grande diversidade entre a forma de apresentação e uso das substâncias psicoativas presentes na ayahuasca (vegetal, sintética, liofilizada; utilizada de forma oral, intravenosa, fumada, etc), mas a maior diferença está na variação de concentração dos alcalóides e dosagem das substâncias, em alguns casos essas diferenças são relevantes ao ponto de dificultar o estabelecimento de paralelo entre eles, como demonstra a tabela abaixo:

Concentração de alcaloides das amostras				
Título	N, N-DMT (mg)	Harmina (mg)	Harmalina (mg)	Tetra-hidroharmina (mg)
2.1. Rapid Antidepressant Effects of the Psychedelic Ayahuasca in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Placebo-Controlled Trial	0,36 ± 0,01 mg/ml	1,86 ± 0,11 mg/ml	0,24 ± 0,03 mg/ml	1,20 ± 0,05 mg/ml
2.2. Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression.	0,36 ± 0,01 mg/ml	1,86 ± 0,11 mg/ml	0,24 ± 0,03 mg/ml	0,20 ± 0,05 mg/ml
2.3. Sub-acute and Long-Term Effects of Ayahuasca on Affect and Cognitive Thinking Style and Their Association With Ego Dissolution				
1ª. Amostra Holanda	1,85 mg/ml	2,42 mg/ml	4,46 mg/ml	Não informado
2ª. Amostra Holanda	4,57 mg/ml	4,85 mg/ml	0,19 mg/ml	Não informado
1ª. Amostra Colômbia	0,94 mg/ml	6,30 mg/ml	0,34 mg/ml	Não informado
2ª. Amostra Colômbia	2,50 mg/ml	4,13 mg/ml	0,28 mg/ml	Não informado
2.4. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies.				
Estudos em animais (camundongos) Farzin D, Mansouri N. 2006		5-15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Fortunato JJ, 2009		10-15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Fortunato JJ, 2010		5-15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Fortunato JJ, 2010		15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Réus GZ, 2010		5-15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Réus GZ, 2012		5-15 mg/kg		
Estudos em animais (ratos) Abelaira HM, 2013		15 mg/kg		
Estudo com humanos, (DMT intramuscular) Gillin JC. et al, 1976	0,7 mg / kg			
Estudo com humanos, (DMT intravenosa) Strassman RJ, et al, 1994	0,04-0,4 mg / kg			
Estudo com humanos, (DMT oral e fumado) Riba J. et al, 2015	25 mg			
2.5. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls.	0,36 ± 0,01 mg/ml	1,86 ± 0,11 mg/ml	0,24 ± 0,03 mg/ml	1,20 ± 0,05 mg/ml
2.6. Translational evidence for ayahuasca as an antidepressant: what's next?				
2.7. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression.	10mg/kg			
2.8. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up.	0,8 mg/ml	0,21 mg/ml		
2.9. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report.	0,8 mg/ml	0,21 mg/ml		

Os estudos com ayahuasca analisados levantam diversos questionamentos interessantes sobre como atuam os componentes do chá de forma individual, na medida do possível, visto a dificuldade em isolar ou inferir um efeito específico a apenas uma substância sem considerar a interação das mesmas, e demonstram também de forma mais abrangente resultados obtidos a partir do composto em si, considerando-o como alternativa medicamentosa potencial para tratamento de alguns transtornos mentais. Os também apresentam referências e acompanhamentos de usuários frequentes da ayahuasca a partir de dados coletados de outros estudos ou questionários, e demonstram resultados positivos no humor, na cognição, nos afetos, na satisfação com a vida e aspectos envolvidos com redução da depressão e ansiedade, outros resultados reforçam o elo entre inflamação e depressão e alterações do cortisol. (Dos Santos RG, Osório FL *et al.* 2016; Galvão-Coelho NL, Galvão ACM, Almeida RN, *et al.*)

É importante salientar que um estudo realizado com usuários altamente ativos demonstrou que o uso ritual de ayahuasca “não parece estar associado com os efeitos psicossociais deletérios normalmente causados por outras drogas de abuso.” (FÁBREGAS JM, GONZÁLEZ D, FONDEVILA S, *ET AL.* 2010). Apesar disso, junto com outras substâncias psicodélicas, o chá da ayahuasca ainda gera desconfiança em relação à seus benefícios terapêuticos. Há algumas décadas diversos estudos com substâncias psicodélicas foram interrompidos devido o uso impudente dessas substâncias e o conceito equivocado da sociedade e de parte da comunidade científica, resultando em tragédias num campo que até então prosperava (Doblin, 2019). O preconceito e a exposição de experiências distorcidas e sensacionalistas divulgadas pela mídia da época propagou o medo, e a lacuna de conhecimento científico sobre seus efeitos e consequências forçou governos de vários países a legitimar a proibição da maioria das substâncias psicodélicas, sem considerar os avanços e/ou a necessidade de estudos mais aprofundados sobre as mesmas. (Johnson, MW *et al.* 2008)

A maioria dos estudos apresentados nesta revisão trazem resultados preliminares, muitos são ensaios pré-clínicos (realizados com animais) o que deixa margem para questionamentos e dúvidas, as amostras também são geralmente muito reduzidas e apenas um estudo revisado foi realizado de maneira randomizada, com duplo-cego, controlado por placebo. Entretanto, é necessário considerar que esta breve revisão narrativa se utiliza de apenas alguns estudos disponíveis na literatura científica recente – nos últimos 5 (cinco) anos – relacionando especificamente ayahuasca, depressão e ansiedade, havendo assim, diversas outras referências que embasam os dados obtidos e que em sua grande maioria apresentaram resultados positivos quanto ao potencial terapêutico e de efeitos rápidos da ayahuasca, reforçando a ideia de que a investigação científica mais aprofundada deve ser continuada.

3. RELEVÂNCIA E IMPACTO SOCIAL

Apesar do uso de psicodélicos ainda gerar controvérsias tanto na população em geral quanto no meio acadêmico, e o uso terapêutico regulamentado dessas substâncias ainda ser pequeno em todo o mundo comparado ao uso dos medicamentos tradicionais, um número crescente de pesquisas científicas apontam benefícios que tem o potencial de revolucionar os tratamentos na psiquiatria e psicologia para diversos tipos de transtornos. Talvez a resistência da comunidade científica em entrar em contato com tais pesquisas seja relacionada ao receio quanto aos riscos e toxicidade, infelizmente muitas vezes esse medo é baseado em informações superficiais ou equivocadas e que consideram apenas o uso recreativo destas substâncias, no entanto, de acordo com dados recentes os riscos de toxicidade atrelados ao uso dos psicodélicos é baixo se comparado à outras substâncias lícitas (Johnson, MW et al. 2008). Contrariando o senso comum, podemos observar que os psicodélicos podem trazer benefícios à saúde mental dos indivíduos se nos empenharmos em estudar mais profundamente sobre o assunto.

O fato dos riscos serem baixos no uso de psicodélicos, não quer dizer que eles não existem, a principal preocupação com relação à isso são os riscos psicológicos, que vão desde sofrimento psicológico agudo com uma série de efeitos sensoriais, somáticos e cognitivos que podem ser percebidos como angustiantes até o gatilho de crises psicóticas (Johnson, MW et al. 2008), por isso é fundamental o estabelecimento de um critério de exclusão, considerando os pacientes do grupo de risco. No caso de psicodélicos, indivíduos com transtornos psicóticos ou com antecedentes familiares próximos que tenham essas doenças, indivíduos com problemas cerebrais, epilepsia, traumatismo craniano, histórico de acidente vascular cerebral, tumores, doenças degenerativas ou que fazem uso de alguns medicamentos específicos fazem parte do grupo de risco, portanto, há contra indicação para o uso de psicodélicos.

É importante lembrar que aqui tratamos da utilidade clínica dos psicodélicos e que, como um campo de pesquisa em ressurgimento, diversas pesquisas recentes foram realizadas com diferentes substâncias psicodélicas, entre elas a dietilamida de ácido lisérgico (LSD) e 12-Metoxibogamina (ibogaína, de tabernanthe iboga), entretanto algumas umas se destacam devido aos resultados já avançados e a alta taxa de eficácia em pacientes com diversos transtornos. As principais utilizam a cetamina, um anestésico usado na medicina há décadas que em doses menores apresenta características psicodélicas; a psilocibina, uma substância agonista do receptor de serotonina que ocorre naturalmente em algumas espécies de cogumelos (Carhart-Harris, RL, Boldridge, M et al. 2016) e o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) investigado em diversos estudos fase 2 para tratar ansiedade social em adultos autistas, ansiedade existencial, abuso do uso de álcool e promissor para o tratamento de pacientes com transtorno do estresse-pós traumático resistente ao tratamento (Schenberg, EE. 2018; Mithoefer, M.C., Feduccia, A.A., Jerome, L. et al. 2019).

Com relação ao MDMA é importante destacar que este não pode ser comparado a mesma substância conhecida como “*ecstasy*” ou outros nomes populares, “essa

terminologia vaga cria uma confusão infeliz sobre a segurança do MDMA” (AMOROSO, 2016 apud SCHENBERG, EE. 2019), que em contexto clínico é utilizado em sua forma mais pura, diferente das substâncias obtidas no mercado ilícito que frequentemente não contêm o *MDMA*, apenas adulterantes.

Pesquisas realizadas nos Estados Unidos pelo grupo Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) de psicoterapia assistida por MDMA para o tratamento de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) estão entre as mais avançadas do mundo. Mais recentemente, a agência regulatória dos Estados Unidos – Food and Drug Administration (FDA), após revisar os estudos disponíveis concedeu a “Breakthrough Therapy Designation” em 2017, designando a psicoterapia assistida por MDMA como “*terapia inovadora*”, e aprovou os projetos de dois estudos de fase 3 que começaram em 2018 (Mithoefer, M.C., Feduccia, A.A., Jerome, L. et al. 2019). De acordo com o grupo MAPS, os testes da fase 3 e a aprovação do tratamento pode ocorrer até o final de 2022 ou início de 2023, o que tornará o tratamento disponível para a população americana. (MAPS, 2020)

No Brasil, há um grupo de pesquisadores parceiros do grupo americano que trouxeram para o país o mesmo protocolo e realizaram o primeiro estudo piloto aberto de psicoterapia assistida por MDMA para vítimas de abuso sexual com transtorno de estresse pós-traumático grave. De acordo com os autores, obtiveram “uma melhora pequena, mas clinicamente significativa no resultado primário (...) o tamanho do efeito ($r=0,92$) foi grande, mas isso deve ser interpretado com cuidado devido ao pequeno tamanho da amostra.” (JARDIM AV, JARDIM DV, et al. 2020)

Na visão do líder da pesquisa científica de terapia assistida por psicodélicos no Brasil, os transtornos mentais estão aumentando, mas não existem outras alternativas no que se refere a novos medicamentos psiquiátricos, desta forma, a psicoterapia psicodélica assistida (PAP) pode ser considerada uma inovação radical com implicações não só no eixo terapêutico como diagnóstico e por isso merece atenção de médicos, psicólogos e psiquiatras (EE Schenberg, 2018).

Visto esse o contexto de saúde mental no Brasil e seus entraves, principalmente o cenário de medicamentos convencionais para tratamento de depressão e ansiedade fica evidente a necessidade de novas alternativas para o enfrentamento desses problemas mentais e emocionais.

Com relação à ayahuasca percebo diversas barreiras para torná-la um medicamento viável; como a necessidade de pesquisas com mais aprofundamento, controladas por placebo, duplo ou triplo-cego e randomizadas, realizadas em humanos (o que parece ter se iniciado apenas recentemente no Brasil), maior amostra de voluntários para pesquisas, etc. Porém, a dificuldade que apresenta maior obstáculo parece mesmo ser a de transformar um composto carregado de significado ancestral, utilizando de forma artesanal há milhares de anos (Melanie JM. et al. 2019), cujo seu uso ritual está sendo inventariado pelo Instituto do Patrimônio Histórico e Artístico Nacional (IPHAN) a fim do reconhecimento como Patrimônio Cultural Imaterial do Brasil⁵ em algo passível de ser sintetizado e comercializado na indústria farmacêutica.

Felizmente essa barreira não foi transposta desta forma, pois esvaziar de significado ou apagar o histórico cultural e originário da bebida, e os contextos rituais quais ela é conhecida atualmente, seria uma tragédia para a cultura de povos amazônicos e ameríndios e para a cultura brasileira como um todo.

Ainda assim, acredito que seja possível se criar protocolos, oportunizando espaços onde indivíduos que sofrem de problemas emocionais como ansiedade e depressão

tenham a chance de experimentar os benefícios terapêuticos de tais plantas, se assim desejarem, em um contexto clínico amigável que considere os aspectos culturais e antropológicos da bebida e dos pacientes, utilizando a ayahuasca de forma inovadora como um recurso alternativo para os tratamentos atuais que não funcionam para uma porcentagem significativa da população.

Considerando a necessidade de novos medicamentos que produzam menos efeitos adversos e sejam mais efetivos na redução da sintomatologia de ansiedade e depressão, o uso terapêutico da ayahuasca e outros psicodélicos devem ser melhor investigados e aplicados, desde acompanhados de uma regulamentação, como alternativa clínica terapêutica.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

CAMERON LP, BENSON CJ, DUNLAP LE, OLSON DE. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. ACS Chem. Neuroscience, 9(7):1582-1590, 2018.

CARHART-HARRIS, RL, BOLDTRIDGE, M, RUCKER J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. The Lancet Psychiatry, 2016.

DA SILVA FS, SILVA EAS, SOUSA GM JR, et al. Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression. Braz J Psychiatry, 41(4):280-288, 2019.

DE OLIVEIRA CABRAL, C. R., DINIZ, J. C., DE MORAIS, J. N., COSTA, M. D. A., & PEREIRA, R. C. O. O cérebro durante a depressão. Fórum de Integração Ensino, Pesquisa, Extensão e Inovação Tecnológica do IFRR, 2019.

DE SOUZA, P.A. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos "estados alterados da consciência" induzido por alucinógenos. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, 13(3),349-358, 2011.

DOS SANTOS RG. Ayahuasca: neuroquímica e farmacologia. SMAD. Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas, 3(1), 00, 2007.

DOS SANTOS RG, BOUSO JC. Translational evidence for ayahuasca as an antidepressant: what's next? Braz J Psychiatry, 41(4):275-276, 2019.

DOS SANTOS RG, OSÓRIO FL, CRIPPA JA, HALLAK JE. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. Braz J Psychiatry, 38(1):65-72, 2016.

FÁBREGAS JM, GONZÁLEZ D, FONDEVILA S, et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. Drug Alcohol Depend, 111(3):257-261, 2010.

FURBERG CD, SOLIMAN EZ. Double-blindness protects scientific validity. J Thromb Haemost, 6(2):230-231, 2008.

GALVÃO ACM, DE ALMEIDA RN, SILVA EADS, et al. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. Front Psychiatry, 9:185, May 2018.

GALVÃO-COELHO NL, GALVÃO ACM, ALMEIDA RN, et al. Changes in inflammatory

biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology*. 1–9, 2020.

JARDIM AV, JARDIM DV, CHAVES BR, STEGLICH M, G. MO, MITHOEFER MC, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. *Braz J Psychiatry*, 2020.

JOHNSON, M., RICHARDS, W., & GRIFFITHS, R. Pesquisa de alucinógenos humanos: diretrizes para segurança. *Journal of psychopharmacology*. Oxford, 22 (6), 603–620, 2008.

MELANIE JM, A-JORDAN JUAN, MOORE C, CAPRILES J. M. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (23) 11207-11212, Jun 2019.

MITHOEFER, M.C., FEDUCCIA, A.A., JEROME, L. et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 236, 2735–2745, 2019.

MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHODELIC STUDIES (MAPS). Terapia assistida por MDMA. Estados Unidos, 2020. Disponível em: <https://maps.org/research/mdma>. Acesso em: 19 Ago. 2020.

NICHOLS DE, JOHNSON MW, NICHOLS CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin. Pharmacol Ther*, 101(2):209-219, 2017.

OSÓRIO, FLÁVIA DE L., SANCHES, RAFAEL F., MACEDO, LIGIA R., DOS SANTOS, RAFAEL G., MAIA-DE-OLIVEIRA, JOÃO P., WICHERT-ANA, LAURO, DE ARAUJO, DRAULIO B., RIBA, JORDI, CRIPPA, JOSÉ A., & HALLAK, JAIME E. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37(1), 13-20, 2015.

PALHANO-FONTES F, BARRETO D, ONIAS H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*, 49(4):655-663, 2019.

PALHANO-FONTES, FERNANDA & ALCHIERI, JOAO & MAIA-DE-OLIVEIRA, JOÃO & BL, SOARES & JEC, HALLAK & GALVÃO-COELHO, NICOLE & DE ARAUJO, DRAULIO. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca in the Treatment of Depression, 2013.

SANTOS, RAFAEL G. DOS, SANCHES, RAFAEL FARIA, OSÓRIO, FLÁVIA DE LIMA, & HALLAK, JAIME E. C. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2018;45(1), 22-24. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000149>

SPOTIFY. Podcast: Uma molécula que vale conhecer, DMT! O que é? Para que serve? Existe ciência do chá de Ayahuasca? Com Neurocientista Eduardo Schenberg #98. [Locução de]: Dr. Rodrigo Duprat. [S. l.]: 30 jan. 2020. Disponível em: <https://open.spotify.com/episode/2FJcWWqozQ6PqhobaDnlG>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

SCHENBERG, E. E. Psychedelic drugs as new tools in psychiatric therapeutics. Braz. J. Psychiatry, June 2020.

SCHENBERG, E. E. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. Front. Pharmacol, 2018.

TED. DOUBLIN, R. The future of psychedelic-assisted psychotherapy. Estados Unidos, 2019. Disponível em: https://www.ted.com/talks/rick_doblin_the_future_of Psychedelic_Assisted_Psychotherapy#t-82803. Acesso em: 01 Jun. 2020.

UTHAUG MV, VAN OORSOUW K, KUYPERS KPC, et al. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. Psychopharmacology, 235(10):2979-2989, 2018.

NOTAS

¹ Resolução do CONAD que regulamenta o uso de ayahuasca no Brasil. Disponível em: https://www.normasbrasil.com.br/norma/resolucao-1-2010_113527.html acesso em 02 de Junho de 2020.

² Mais informações sobre depressão disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095 acesso em 29 de maio de 2020.

³ Mais informações sobre suicídio disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839. acesso em 29 de maio de 2020.

⁴ Relatório Global da OMS: “Depression and other common mental disorders: global health estimates” <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=07ED5562865D3B9E5172EAA499B49DEF?sequence=1>. acesso em 29 de maio de 2020.

⁵ Página do Instituto do Patrimônio Histórico e Artístico Nacional (IPHAN), que se refere ao Inventário Nacional de Referências Culturais (INRC) da ayahuasca: <http://portal.iphan.gov.br/pagina/detalhes/520/> acesso em 18 de agosto de 2020.