

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



As plantas enteógenas em terapêutica

João Maria Meireles Simões Chorão Correia

Monografia orientada pela Professora Doutora Olga Maria Duarte Silva, Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e coorientada pelo Mestre Gonçalo Filipe Infante Caldeira, Assistente Convidado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



As plantas enteógenas em terapêutica

João Maria Meireles Simões Chorão Correia

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Olga Maria Duarte Silva, Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e coorientada pelo Mestre Gonçalo Filipe Infante Caldeira, Assistente Convidado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

2024

Agradecimentos

Esta monografia representa o culminar de um longo percurso, repleto de desafios e aprendizagens. Nada disso teria sido possível sem o apoio e a contribuição de diversas pessoas, a quem gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão.

À minha família, expresso um agradecimento especial, especialmente aos meus pais que sempre acreditaram em mim e incentivaram-me a seguir os meus sonhos. Agradeço pelo amor incondicional, pelo apoio financeiro e emocional, e por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis.

Um agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Olga Maria Duarte Silva, ao meu coorientador Mestre Gonçalo Filipe Infante Caldeira e à Mestre Maryam Malmir por me terem apoiado e orientado durante todos os estes meses. Foram fundamentais para a elaboração desta monografia.

Aos meus amigos, um sincero agradecimento. A vossa amizade, compreensão e incentivo foram fundamentais durante este percurso. Agradeço pelos diversos momentos de descontração que me ajudaram a manter o equilíbrio. Vocês tornaram esta jornada mais leve e prazerosa.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Cada um de vocês teve um papel importante nesta conquista e serei eternamente grato.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

As plantas enteógenas têm sido utilizadas tradicionalmente por culturas indígenas para fins religiosos e medicinais devido às suas propriedades psicadélicas, possuindo metabolitos secundários capazes de induzir estados alterados de consciência.

O estudo científico destas plantas tem crescido nas últimas décadas, revelando os seus potenciais benefícios terapêuticos, especialmente no tratamento de distúrbios do foro psicológico.

A presente monografia tem como objetivo averiguar se as plantas enteógenas podem ser utilizadas em terapêutica moderna. Para atingir estes objetivos, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Web of Science focando-se temporalmente nos últimos 14 anos (2010 até ao presente), seguindo a metodologia PRISMA. Os resultados obtidos permitiram a identificação de 16 artigos científicos, visando as espécies enteógenas com maior número de artigos disponíveis. Nomeadamente, *Mitragyna speciosa*, folha, *Tabernanthe iboga*, raiz, *Peganum harmala*, semente, *Banisteriopsis caapi*, casca e caule e *Psychotria viridis*, folha, constituindo a mistura das duas últimas a preparação à base de plantas denominada “ayahuasca”.

Verificou-se que as plantas estudadas apresentam potencial terapêutico, reforçado pelos estudos científicos realizados, principalmente no tratamento da dependência de substâncias como álcool, morfina e outros opióides, e no tratamento de distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade.

A ayahuasca (*Psychotria viridis*, folha e *Banisteriopsis caapi*, casca e caule) mostrou-se eficaz na redução da ansiedade e no tratamento da depressão resistente, enquanto que *Mitragyna speciosa*, folha apresentou propriedades analgésicas e antinociceptivas comparáveis às dos opióides convencionais, mas com menor potencial de dependência. Já *Peganum harmala*, semente mostrou ter potencial neuroprotetor e inibidor da monoamina oxidase. *Tabernanthe iboga*, raiz, demonstrou capacidade de reduzir os sintomas de abstinência e a compulsão por substâncias aditivas.

Constatou-se uma evidente escassez de estudos em humanos, além da existência de várias barreiras legais e culturais, o que provoca vários obstáculos aos avanços da investigação do uso terapêutico destas plantas.

Em suma, as espécies enteógenas demonstram ter potencial terapêutico para a medicina moderna oferecendo alternativas promissoras para o tratamento de dependências a substâncias como álcool, morfina e codeína, transtornos mentais e de outras condições de

saúde, sendo no entanto necessários mais estudos científicos que garantam a sua segurança, qualidade e eficácia.

Palavras-chave: enteógenos, *ayahuasca*, *Tabernanthe iboga*, *Mitragyna speciosa*, *Peganum harmala*

Abstract

Entheogenic plants have traditionally been used by indigenous cultures for religious and medicinal purposes due to their psychedelic properties, possessing secondary metabolites capable of inducing altered states of consciousness.

The scientific study of these plants has grown in recent decades, revealing their potential therapeutic benefits, especially in the treatment of psychological disorders.

The aim of this monograph is to find out whether entheogenic plants can be used in modern therapy. To achieve these objectives, a bibliographic search was carried out in the PubMed and Web of Science databases, on the last 14 years (2010 to the present), following the PRISMA methodology. The results obtained identified 16 scientific articles, targeting the entheogenic species with the highest number of articles available. Namely, *Mitragyna speciosa*, leaf, *Peganum harmala*, seeds, *Tabernanthe iboga*, root, *Banisteriopsis caapi*, bark and stem and *Psychotria viridis*, leaf, with the mixture of the last two constituting the herbal preparation known as "ayahuasca".

The plants studied were found to have therapeutic potential, reinforced by scientific studies, especially in the treatment of dependence on substances such as alcohol, morphine and other opioids, and in the treatment of psychological disorders such as depression and anxiety.

Ayahuasca (*Psychotria viridis*, leaf, and *Banisteriopsis caapi*, bark and stem) proved to be effective in reducing anxiety and treating resistant depression, while *Mitragyna speciosa*, leaf, showed analgesic and antinociceptive properties comparable to those of conventional opioids, but with less addictive potential. *Peganum harmala*, seed showed neuroprotective and monoamine oxidase inhibitory potential. *Tabernanthe iboga*, root, has been shown to reduce withdrawal symptoms and compulsion for addictive substances.

However, there is a clear scarcity of studies on humans, besides several legal and cultural barriers, which hinder research into the therapeutic use of these plants.

In short, entheogenic species have proven to have therapeutic potential for modern medicine, offering promising alternatives for the treatment of addictions to substances such as alcohol, morphine and codeine, mental disorders and other health conditions, although more scientific studies are needed to guarantee their safety, quality and efficacy.

Keywords: entheogens, ayahuasca, *Tabernanthe iboga*, *Mitragyna speciosa*, *Peganum harmala*

Índice

Índice de Figuras	9
Índice de Tabelas	9
Abreviaturas	10
1 Introdução	11
1.1 Principais espécies enteógenas	12
1.2 A importância de estudar as plantas enteógenas	14
1.3 Barreiras ao estudo das plantas enteógenas	15
2 Objetivos	16
3 Materiais e Métodos	16
4 Resultados e discussão	18
4.1 Mitragyna speciosa, folha	20
4.1.1 MG e 7-HMG	21
4.2 Peganum harmala, semente	22
4.2.1 Harmalina, harmina e tetrahydroharmina	24
4.3 Tabernanthe iboga, raiz	25
4.3.1 Ibogaína	26
4.4 Ayahuasca (<i>Banisteriopsis caapi</i>, casca e caule e <i>Psychotria viridis</i>, folha)	27
4.4.1 DMT, harmina, harmalina e tetrahydroharmina	29
4.5 Discussão dos resultados obtidos	39
4.5.1 Tratamento de dependência e abstinência de substâncias viciantes	39
4.5.2 Atividade antidepressiva e ansiolítica	45
4.5.3 Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva	46
4.5.4 Atividade neuroprotetora	48
4.5.5 Atividade antiparasitária	49
5 Potencial Futuro e Perspetivas	50
6 Conclusões	51
Referências bibliográficas	52

Índice de Figuras

Figura 1 – Seleção da bibliografia científica usando a metodologia PRISMA	17
Figura 2 - <i>Mitragyna speciosa</i>	21
Figura 3 - Estrutura química da mitraginina, constituinte de <i>Mitragyna speciosa</i> , folha.....	22
Figura 4 - Estrutura química da 7-HMG, constituinte de <i>Mitragyna speciosa</i>	22
Figura 5 - <i>Peganum harmala</i>	23
Figura 6 - Estrutura química da harmina, constituinte de <i>Peganum harmala</i> , folha e <i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule	24
Figura 7 - Estrutura química da harmalina, constituinte de <i>Peganum harmala</i> , folha e <i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule	25
Figura 8 - Estrutura química da tetrahydroharmina, constituinte de <i>Peganum harmala</i> , folha e <i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule	25
Figura 9 – <i>Tabernanthe iboga</i>	26
Figura 10 - Estrutura química da ibogaína, constituinte de <i>Tabernanthe iboga</i> , raiz	27
Figura 11 – <i>Banisteriopsis caapi</i>	29
Figura 12 – <i>Psychotria viridis</i>	29
Figura 13 - Estrutura química do DMT, constituinte de <i>Psychotria viridis</i> , folha	30

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Espécies enteógenas selecionadas.....	19
Tabela 2 – Estudos biológicos in vitro, in vivo e ensaios clínicos realizados com 5 plantas enteógenas e misturas destas	32

Abreviaturas

7-HMG - 7-hidroxitriptamina

BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro

CO₂ – dióxido de carbono

COX-2 - cicloxigenase-2

DA – dopamina

DMT - *N,N*-dimetiltriptamina

DOPAC - ácido 3,4-diidroxifenilacético

EAS - extração acelerada por solvente

HVA - ácido homovanílico

I.V. – intravenosa

IC₅₀ – concentração inibitória média

ISRS - inibidor seletivo da recaptção da serotonina

MAO - monoamina oxidase

METH – metanfetamina

MG - mitraginina

MOR – morfina

NMDA - N-metil-d-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PBP – preparação à base de plantas

PCL - teste de preferência condicionada por lugar

PTZ – pentylenetetrazol

ROS - espécie reativa de oxigênio

SPT - stress pós-traumático

1 Introdução

As plantas enteógenas, também conhecidas como plantas psicadélicas, são plantas utilizadas há milhares de anos com registros que datam da antiguidade, havendo provas da utilização mais antiga do peiote pelos nativos americanos, desde há 5 700 - 10.000 anos (1,2). Estas são utilizadas tradicionalmente por diversos povos indígenas em rituais religiosos, em meditação ou em práticas de cura para as mais diversas doenças, devido à sua capacidade de induzir alterações de consciência, de percepção e de humor (1), propriedades estas que permitem um autoconhecimento dos usuários (3). Maias e Astecas por exemplo, usavam estas plantas para facilitar a “comunicação” com os seus deuses (4). Olmecas e zapotecas, usavam peiote e cogumelos alucinogénicos, que contêm mescalina, psilocibina respetivamente (5). O uso das plantas enteógenas também está muito enraizado em várias tradições indígenas na Amazônia para práticas xamânicas, onde muitos praticantes relatam uma sensação de renovação espiritual e emocional (6).

Em termos gerais, diz-se que as práticas de cura indígenas normalmente baseiam-se em três pressupostos centrais (holismo, interconexão e harmonia/equilíbrio) e três abordagens primárias (forte dependência de redes comunitárias e familiares, uso de crenças e tradições espirituais e inclusão de xamãs). Além disto, a mente, o corpo, a comunidade, o espírito e a natureza tendem a ser vistos como uma entidade unificada, sendo que a vida quotidiana, a espiritualidade e a medicina também não são vistas como separadas. O desequilíbrio ou a separação entre estes elementos é frequentemente visto como uma fonte de doença (2).

As práticas de rituais com plantas enteógenas ocorrem normalmente em contexto comunitário com a presença de toda a tribo local. Estes rituais podem incluir cânticos, batuques de tambores e palmas, que reforçam os efeitos psicadélicos na produção de experiências de comunicação com divindades (7). Relatos etnográficos revelam características repetitivas associadas ao uso em ritual de substâncias psicadélicas em culturas de todo o mundo. Estas características incluem: indução de um sentido interno de presença espiritual, experiências de morte do ego seguidas de transformação pessoal ou renascimento e acesso a um mundo espiritual ou sobrenatural (7).

O termo enteógeno foi introduzido por Carl Ruck como uma alternativa aos termos considerados pejorativos, como "alucinógeno" e "psicadélico", e para incluir no termo as implicações teológicas inerentes a estas experiências espirituais e que deu a definição de: "qualquer substância que, quando ingerida, catalisa ou gera um estado alterado de consciência considerado como tendo um significado espiritual" (8). Este ponto de vista reflete-

se nas raízes etimológicas de "enteógeno", do grego *entheos*, que significa "o deus dentro de si" ou "manifestação interior do divino" (8).

As plantas enteógenas atualmente continuam a ser uma fonte de tradições religiosas, nomeadamente nas tradições de ayahuasca da América do Sul. Religiões brasileiras como União do Vegetal e Santo Daime, foram originalmente inspiradas nas práticas xamânicas com ayahuasca que sobrevivem até hoje no país (8).

Só nas últimas décadas é que se desenvolveu a maior parte do conhecimento químico sobre as plantas enteógenas. Este facto deve-se a três elementos fundamentais. Em primeiro lugar, só neste período é que se conseguiu a autenticação botânica de numerosas plantas psicadélicas. Em segundo lugar, a introdução de metodologias de investigação contemporâneas, nomeadamente métodos cromatográficos de maior resolução e eficiência e que requerem pequenas quantidades de material vegetal, facilitou a identificação dos principais constituintes marcadores das plantas. Por fim, tem havido uma procura urgente destes constituintes pelo seu potencial uso para tratamentos de doenças do foro psicológico (9).

1.1 Principais espécies enteógenas

Diversas são as espécies enteógenas utilizadas tradicionalmente tanto em rituais como em medicina. Os cogumelos (género *Psilocybe*) são encontrados em várias regiões do planeta, incluindo América, Europa e Ásia. Utilizados por culturas indígenas da Mesoamérica, como os antigos maias e astecas, estes cogumelos eram consumidos em rituais religiosos para induzir visões. Na era moderna, ganharam popularidade na década de 1960 durante o movimento psicadélico e continuam a ser estudados pelos seus efeitos terapêuticos no tratamento da depressão e ansiedade (10).

O peyote, *Lophophora williamsii* (Lem. ex Salm-Dyck) J.M.Coult. é um cato originário dos desertos do sudoeste dos Estados Unidos e do México. Mescalina é o seu principal metabolito secundário capaz de induzir estados alterados de consciência caracterizados por visões. Tribos americanas, como os Huichol e os Navajo têm usado este cato em cerimónias religiosas que visam conectar os participantes com o divino e em procurar orientação espiritual (11). A mescalina tem apresentado benefícios terapêuticos no tratamento de condições como depressão, ansiedade e dependência química (12).

Mitragyna speciosa (Korth.) Havil., é uma planta nativa do sudeste asiático, particularmente encontrada na Tailândia, Malásia e Indonésia. Tradicionalmente tem sido utilizada pelos

habitantes locais como um estimulante em baixas doses e como um sedativo em doses mais elevadas (13,14). Pesquisas indicam que pode ser eficaz no controlo da dor crónica, oferecendo uma alternativa potencial aos opioides convencionais, que apresentam altos riscos de dependência e sobredosagem (14). Além disso, alguns estudos sugerem que esta também é eficaz no controlo da dependência do uso de substâncias aditivas como álcool e algumas drogas (15).

Outra planta que tem uma expressão significativa é *Peganum harmala* L., que é frequentemente utilizada em misturas enteógenas, para potencializar os efeitos de outros compostos psicadélicos, como o *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (16). Em termos de uso terapêutico, esta planta apresenta um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo propriedades antitumorais, antimicrobianas, antidiabéticas e neuroprotetoras (16). Alguns estudos sugerem que os alcalóides presentes na planta, harmina, harmalina, tetrahydroharmina podem proteger as células nervosas contra danos oxidativos, mostrando um potencial para o tratamento de Alzheimer e Parkinson (17).

Uma das plantas enteógenas mais conhecidas atualmente é a *Cannabis sativa* L.. Esta possui uma história rica de uso medicinal e espiritual. Na China antiga, era utilizada pelas suas propriedades medicinais e pelo uso das suas fibras para a produção de tecidos e cordas. Na Índia, é usada em festivais religiosos, como o Holi, onde preparações como o bhang (preparação à base folhas de *Cannabis sativa*) são consumidas (18). Nos dias de hoje, a cannabis é amplamente cultivada e consumida tanto para fins recreativos quanto terapêuticos. Bastantes estudos têm vindo a ser feitos para investigar os seus principais compostos marcadores, os canabinóides que têm como principais efeitos terapêuticos o tratamento da epilepsia, das náuseas associadas à quimioterapia, o tratamento de dor crónica entre outras condições. A crescente aceitação do uso medicinal e recreativo está a caminhar para a regulamentação da sua legalização desta em várias partes do mundo (19).

Tabernanthe iboga Baill., nativa da África Central, é usada principalmente nos rituais da religião Bwiti no Gabão (20). Os rituais desta religião são considerados experiências transformadoras, onde os participantes enfrentam visões intensas que são interpretadas como encontros com espíritos ancestrais e divindades (21). Esta planta tem sido investigada pelas suas propriedades terapêuticas, especialmente no tratamento da dependência de opióides. Estudos demonstram que os seus compostos podem interromper os sintomas de abstinência e reduzir a compulsão por drogas (22).

A ayahuasca é a preparação à base de plantas tradicional da Amazónia, composta principalmente por duas plantas: *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V.Morton e *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. Os povos indígenas da Amazónia utilizam a ayahuasca há

milênios em rituais de cura e cerimônias espirituais, onde a bebida é consumida para induzir estados visionários e comunicação com entidades espirituais (23). Nos últimos anos, o uso da ayahuasca tem se espalhado globalmente, sendo adotado em contextos terapêuticos e espirituais fora da Amazônia. Estudos sugerem que a ayahuasca pode ter efeitos terapêuticos significativos, incluindo o tratamento de depressão, ansiedade e dependência química (24). Esta tem ganho popularidade em retiros espirituais, onde os participantes procuram um crescimento espiritual (25).

1.2 A importância de estudar as plantas enteógenas

O estudo de plantas enteógenas é essencial para ampliar o nosso conhecimento sobre alternativas de tratamento para doenças mentais, bem como para reformular paradigmas existentes na medicina contemporânea. Atualmente, os tratamentos para distúrbios como a depressão e o stress pós-traumático (SPT) incluem medicamentos antidepressivos e terapias comportamentais, mas esses métodos nem sempre funcionam para todos os pacientes (26,27). Por outro lado, as plantas enteógenas podem fornecer um tratamento mais abrangente ao apresentarem uma abordagem holística, fazendo os pacientes a passar por experiências de autoconhecimento e a mudar os seus comportamentos (27).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando mais de 264 milhões de pessoas. Muitos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, o que destaca a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas (28).

Os produtos naturais psicoativos, em particular, têm geralmente baixa toxicidade, respostas psicológicas seguras, baixo potencial de dependência e baixa probabilidade de défices neurológicos após o uso. Para além destas propriedades, produzem efeitos secundários menores em comparação com os antidepressivos habitualmente prescritos e apresentam efeitos terapêuticos mais rápidos. Isto não significa que estes sejam totalmente isentos de riscos. É de notar que existe toxicidade e potenciais de abuso sobretudo em contextos recreativos, mas estes variam entre os diferentes produtos naturais psicoativos (29).

A pesquisa sobre as plantas enteógenas também é relevante do ponto de vista social, pois a aceitação destas tem o potencial de criar formas de tratamentos mais personalizadas e eficazes. Adicionalmente, a compreensão e a incorporação destas plantas em tratamentos da medicina moderna podem fornecer alternativas mais naturais e menos agressivas em comparação com muitos medicamentos convencionais. Por fim, a integração das plantas

enteógenas na medicina moderna pode promover uma abordagem mais holística da saúde, considerando não apenas os aspectos biológicos, mas também os psicológicos e espirituais do ser humano (30).

1.3 Barreiras ao estudo das plantas enteógenas

As barreiras para o desenvolvimento de estudos sobre os efeitos terapêuticos das plantas enteógenas são variadas e complexas, integrando obstáculos legais, culturais e científicos.

Primeiramente as restrições legais são um dos impedimentos ao avanço investigação, já que em diversos países a posse, cultivo e uso destas plantas é proibido, o que dificulta a obtenção de amostras para estudos e a condução de pesquisas científicas. Devido a um crescimento, nas últimas décadas do reconhecimento dos benefícios terapêuticos de plantas enteógenas, o interesse para a investigação dos potenciais usos terapêuticos das diversas plantas tem aumentado, fazendo com que haja reformas políticas sobre o tema (31).

A Convenção das Nações Unidas sobre substâncias psicotrópicas de 1971 categorizou muitas substâncias psicadélicas como, dietilamida do ácido lisérgico, mescalina, psilocibina, e DMT, ao lado de drogas altamente viciantes, como a heroína e a cocaína, limitando severamente o seu uso, compra e venda (32). Estas foram classificadas neste grupo por demonstrarem potencial de abuso e risco de gerarem dependência. Durante os anos 60 e 70, o uso de substâncias psicoativas estava fortemente associado a movimentos contraculturais que desafiavam as normas sociais e políticas estabelecidas. Os governos, particularmente nos Estados Unidos, associaram estes movimentos ao uso de drogas, o que contribuiu para a criminalização destas substâncias como uma forma de controlar a dissidência social e política (33). A convenção também foi parte de um esforço para controlar o comércio internacional de drogas e reduzir o abuso de substâncias. Ao classificar as substâncias psicadélicas junto com outras drogas de alto risco, a Organização das Nações Unidas (ONU) criou um sistema global de regulamentação que facilita a cooperação internacional no combate ao tráfico de drogas (33).

Além das barreiras legais, há também um preconceito cultural associado ao uso de plantas enteógenas. Estas normalmente estão associadas ao uso recreativo como drogas de abuso levando a que haja uma marginalização dos estudos científicos, o que pode levar a que as Instituições desistam de se envolver neste campo de estudo, atendendo à dificuldade de obtenção de autorizações oficiais requeridas para o efeito (31).

Adicionalmente, a ausência de modelos animais apropriados para a pesquisa científica contribui negativamente de forma significativa para a lacuna no conhecimento de muitas plantas com propriedades psicoativas (34).

Em resumo, as principais causas para a falta de conhecimento científico sobre plantas enteógenas incluem a escassez de estudos farmacológicos e toxicológicos rigorosos correlacionando a atividade verificada com a sua composição química, a dificuldade de obtenção de financiamento, barreiras legais e a falta de apoio político.

2 Objetivos

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica da literatura sobre plantas enteógenas e a sua possível utilização na terapêutica moderna.

Para este efeito, pretende-se identificar plantas medicinais com maior número de estudos científicos e dar a conhecer as suas possíveis utilizações terapêuticas, apresentando os principais resultados desses estudos e explicando os mecanismos de ação dos seus principais constituintes marcadores, assim como fornecer contexto histórico envolvido no uso tradicional destas plantas.

3 Materiais e Métodos

Tendo como objetivo perceber se as plantas enteógenas têm efeitos terapêuticos comprovados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos publicados entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2024 nas bases de dados Pubmed e Web of Science. Para o efeito foram utilizados os seguintes termos em conjunto com o conector “AND”: “entheogen”, “psychedelic”, “psychoactive”, “plant”, excluindo os artigos que consistiam em revisões sistemáticas. Utilizou-se a metodologia PRISMA (figura 1) para a seleção dos artigos científicos. Após esta seleção foram eliminados os artigos duplicados, e foi apurada a frequência com que cada planta era mencionada, sendo posteriormente selecionadas as 10 plantas com maior frequência, tendo ainda dentro destas sido excluída a *Cannabis sativa* devido à existência de numerosos estudos, visando aspetos semelhantes aos que pretendemos abordar. Inicialmente as espécies selecionadas foram: *Atropa belladonna* L., *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V.Morton, *Catha edulis* (Vahl) Endl., *Lophophora williamsii* (Lem. ex Salm-Dyck) J.M.Coult,

Mitragyna speciosa (Korth.) Havil., *Peganum harmala* L., *Piper methysticum* G.Forst., *Psychotria viridis* Ruiz & Pav., *Salvia divinorum* Epling & Játiva e *Tabernanthe iboga* Baill.. Após a primeira leitura integral dos artigos científicos a estas respeitantes excluíram-se, tal como já referido, artigos de revisão e também os artigos focados em rituais religiosos, de sequenciação de genoma, de determinação dos compostos constituintes das plantas enteógenas, estudos fitoquímicos, estudos toxicológicos e de interação com medicamentos.

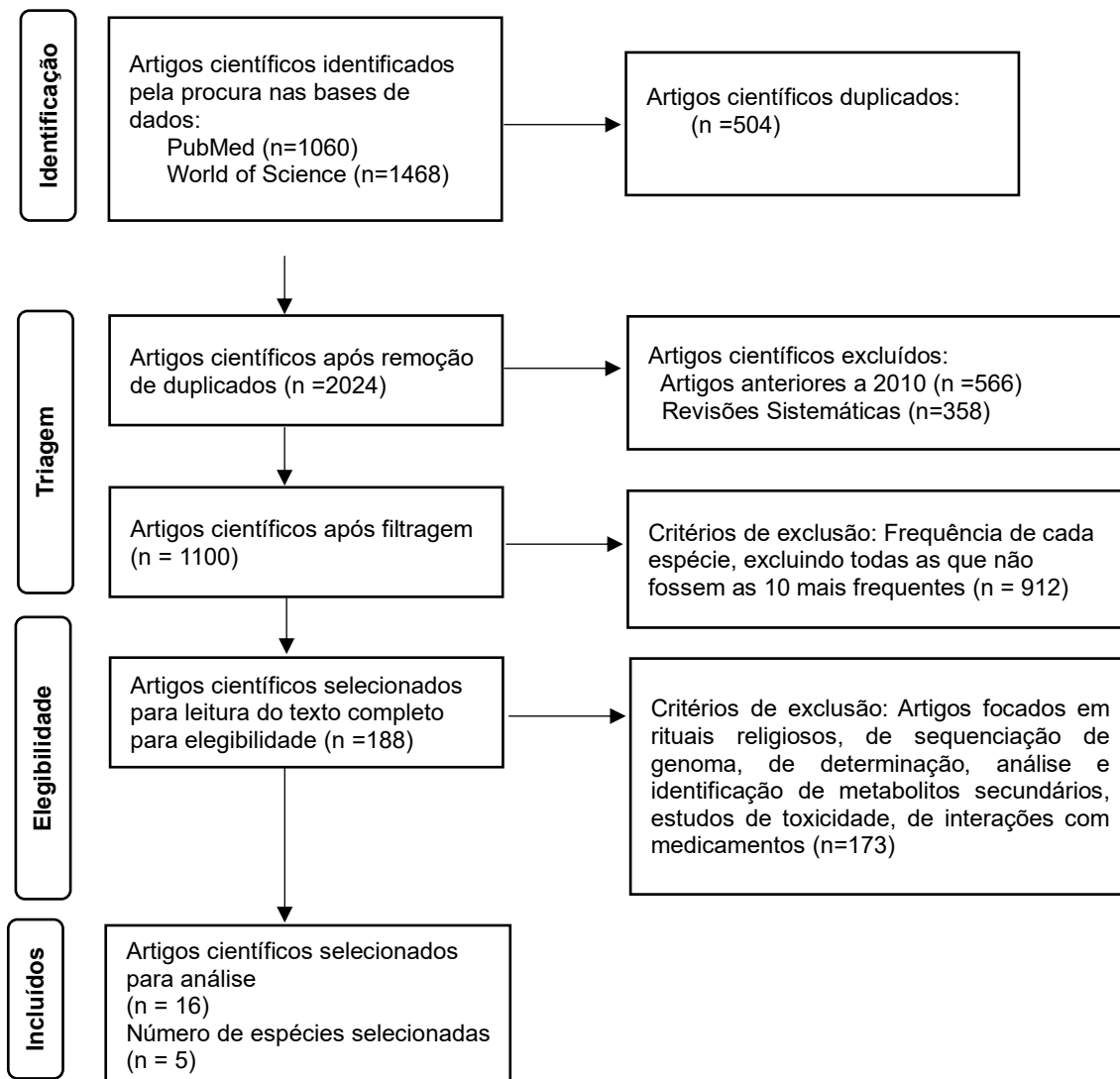


Figura 1 – Seleção da bibliografia científica usando a metodologia PRISMA

4 Resultados e discussão

Após a leitura integral dos artigos científicos sobre *Atropa belladonna*, *Catha edulis*, *Lophophora williamsii*, *Piper methysticum*, *Salvia divinorum*, foi observado que nenhum artigo sobre estas se focou em estudos sobre potencial terapêutico para uso em medicina moderna, para além de existir uma reduzida quantidade de artigos sobre estas. Por isso, decidiu-se focar nas restantes 5 plantas enteógenas, sendo estas: *Mitragyna speciosa*, folha, *Peganum harmala*, Semente, *Tabernanthe iboga*, raiz, *Banisteriopsis caapi*, casca e caule e *Psychotria viridis*, folha. Na tabela 1, são apresentadas as espécies enteógenas selecionadas, juntamente com o nome comum de cada planta enteógena, a sua família botânica, a parte da planta utilizada como planta enteógena, principais metabolitos secundários, classe química dos principais metabolitos secundários identificados e a região geográfica destas espécies.

Tabela 1 - Espécies enteógenas selecionadas

Espécie botânica	Nome comum da planta enteógena	Família botânica	Parte da planta usada como planta enteógena	Principais metabolitos secundários identificados	Classe química dos principais metabolitos secundários identificados	Origem geográfica
<i>Mitragyna speciosa</i> , folha	kratom	<i>Rubiaceae</i>	Folha	Mitraginina, 7-hidroxitriptamina	alcalóides indólicos	Sudeste Asiático (Tailândia, Indonésia, Malásia, Mianmar)
<i>Peganum harmala</i> , semente	harmal	<i>Tetradiclidaceae</i>	Semente	Harmina, harmalina, tetrahydroharmina	alcalóides harmanos	Norte de África, Médio Oriente, Ásia Central
<i>Tabernanthe iboga</i> , raiz	iboga	<i>Apocynaceae</i>	Raiz	Ibogaína	alcalóide indólico	África Central, (Gabão, República Democrática do Congo, República do Congo)
<i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule	yagé	<i>Malpighiaceae</i>	Casca e caule	Harmina, harmalina, tetrahydroharmina	alcalóides harmanos	Amazónia, Andes, Orinoquia
<i>Psychotria viridis</i> , folha	chacrona	<i>Rubiaceae</i>	Folha	<i>N,N</i> -dimetiltryptamina	alcalóide indólico	Amazónia, Andes, Guayana, Serranía de La Macarena, Orinoquia

Após a escolha das espécies enteógenas, foram identificados os principais metabolitos secundários para cada uma das 5 plantas enteógenas. *Mitragyna speciosa*, folha, tem na sua composição principalmente dois alcalóides indólicos, mitraginina (MG) (figura 3) e 7-hidroxitraginina (figura 4). *Peganum harmala*, semente e *Banisteriopsis caapi*, casca e caule são maioritariamente compostos pelos mesmos metabolitos secundários, harmina (figura 6), harmalina (figura 7) e tetrahydroharmina (figura 8) que pertencem à classe química dos alcalóides indólicos (alcalóides harmanos). Já *Tabernanthe iboga*, raiz destaca na sua composição a ibogaína (figura 10), um alcalóide indólico. Por último, outro alcalóide indólico foi identificado, o DMT (figura 13), que é o principal metabolito secundário da *Psychotria viridis*, folha.

De seguida são apresentadas as espécies enteógenas selecionadas bem como os seus principais metabolitos secundários.

4.1 *Mitragyna speciosa*, folha

Mitragyna speciosa (figura 2), também conhecida como kratom, é uma planta da família *Rubiaceae* originária do sudeste asiático, especialmente da Malásia e da Tailândia. Acredita-se que o nome “*Mitragyna*” foi dado pelo botânico holandês Korthals porque os estigmas e as folhas da planta se assemelham à mitra de um bispo (35).

Tradicionalmente tem sido utilizada por tribos indígenas do sul da Tailândia e norte da Malásia, com os primeiros registos do seu uso em 1836 (36), para vários fins, como aliviar dores, tratar casos de diarreia e reduzir a intensidade e a duração dos sintomas da abstinência de opióides (13,14,37). Em vários países do Sudeste Asiático, os trabalhadores rurais utilizam as folhas frescas ou secas para fazer chá ou mastigá-las, a fim de reduzir o cansaço e aumentar a produtividade (35).

Nos anos 40 na Tailândia, o kratom foi bastante utilizado para ajudar a aliviar os sintomas de abstinência dos opióides. Devido à Guerra do pacífico, o preço do ópio disparou e as receitas do ópio diminuíram. Como os preços aumentaram, a população procurou por alternativas mais baratas para tratar os sintomas de abstinência.

Os opióides são amplamente usados para tratar a dor intensa devido às suas propriedades sedativas e analgésicas. Porém, opióides como a morfina (MOR), codeína e metadona são muito viciantes, causando efeitos característicos de abstinência, o que normalmente leva ao abuso e dependência destas substâncias. Por esta razão tem havido um aumento na procura por novos medicamentos que possam substituir os opióides e a *Mitragyna speciosa*, folha,

tem ganho a sua devida atenção devido aos seus efeitos analgésicos semelhantes aos dos opióides e por ajudar na gestão da dependência (38).



Figura 2 - *Mitragyna speciosa*. [Imagem retirada de: <https://www.gbif.org/occurrence/4852215835>]

4.1.1 MG e 7-HMG

O seu principal alcalóide com propriedades farmacológicas é a MG, que normalmente está presente em 66% do extrato da folha da planta (1). Outros alcalóides estão presentes na folha para além da MG. Até à data, foram isolados e identificados com sucesso cerca de 54 alcalóides (39). 7-hidroxitraginina (7-HMG) é outro dos alcalóides identificados da *Mitragyna speciosa*, folha, presente em apenas 2% do extrato da folha (40). Tal como a MG, este também tem recebido atenção devido aos seus potenciais efeitos farmacológicos, tendo efeitos analgésicos 46 vezes mais fortes do que a MG (41).

O teor de mitraginina nas folhas de *Mitragyna speciosa*, folha, varia consideravelmente e é afetado por condições geográficas, climáticas e tipos de solo. Por exemplo, a folha da *Mitragyna speciosa*, oriunda da Malásia contém um teor entre 6,53% e 7,19% de mitraginina enquanto que na tailandesa está presente em 66% do extrato total de alcalóides (39).

As propriedades analgésicas e sedativas da *Mitragyna speciosa*, folha vêm do seu alcalóide MG que age predominantemente através da interação com os recetores opióides no cérebro, particularmente os recetores μ -opióides, δ -opióides e κ -opióides. Estes recetores estão envolvidos na regulação da dor, prazer e no controlo respiratório (39,42,43). A atividade sobre os recetores μ -opióides é responsável principalmente pelos efeitos analgésicos, sem causar depressão respiratória, que é um efeito adverso comum aos opióides tradicionais (44). Esta capacidade antinociceptiva poderá vir a ser útil como alternativa para os opióides tradicionais (39,42,43). Para além desta ação, a MG também demonstra inibir a recaptção de neurotransmissores como a serotonina e norepinefrina, o que lhe confere efeitos antidepressivos e ansiolíticos (45,46).

A MG é aproximadamente 13 vezes mais potente que a MOR no que diz respeito aos seus efeitos analgésicos (14).

7-HMG possui uma estrutura química semelhante à MG, atuando também, principalmente, como agonista dos recetores μ -opióides. Em comparação com a MG, esta é mais potente devido à sua maior afinidade e atividade nos recetores μ -opióides resultando numa maior eficácia na produção de analgesia (40,46).

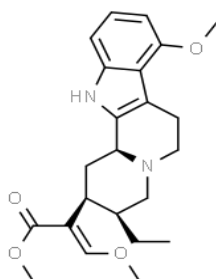


Figura 3 - Estrutura química da mitraginina, constituinte de *Mitragyna speciosa*, folha. [Imagem retirada de: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2298865.html?rid=fbcbb6-3ab0-4cf8-b673-e4cb81cc82d7&page_num=0]

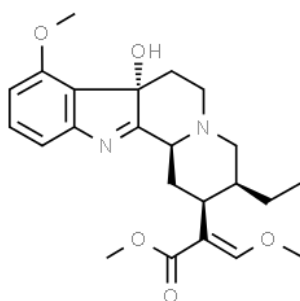


Figura 4 - Estrutura química da 7-HMG, constituinte de *Mitragyna speciosa*. [Imagem retirada de: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.23152144.html?rid=b290e3e8-2e22-4015-934f-7483a7c658ac>]

4.2 *Peganum harmala*, semente

Peganum harmala, semente (figura 5) é uma planta enteógena que pertence à família *Nitrariaceae*, que é normalmente encontrada em regiões áridas do norte de África, Oriente Médio e Ásia Central. A planta enteógena é utilizada há milhares de anos tradicionalmente por grupos turcos e persas com a finalidade de fazer purificações espirituais, rituais religiosos e feitiçaria. No noroeste da Índia e no oeste do Paquistão, as sementes de *Peganum harmala*, semente são colocadas numa fogueira de carvão deixando o fumo entrar nos quartos onde o bebé nasceu durante alguns dias, pois acredita-se que afasta espíritos. Também em

casamentos as sementes são queimadas (47). Na medicina tradicional tem sido utilizada para o tratamento de diversas doenças tais como sífilis, malária, parkinson, problemas gastrointestinais e asma.

Diversos estudos envolvendo *Peganum harmala*, semente relatam efeitos terapêuticos como redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica total, bradicardia, aumento da força contrátil cardíaca e efeitos vasodilatadores. As sementes possuem um sumo no seu interior que contém propriedades antiespasmódicas, anticolinérgicas, anti-histamínicas e antiadrenérgicas. A nível do sistema nervoso, os seus alcalóides, nomeadamente a harmina e a harmalina, têm, capacidade de inibir a monoamina oxidase (MAO), propriedades analgésicas, excitantes, antidepressivas e neuroprotetoras (48).

Os extratos desta planta enteógena têm demonstrado também atividade antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória, podendo no futuro ser úteis no tratamento de infeções (16,47). A atividade antibacteriana dos alcalóides harmanos é comparável à de alguns antibióticos do mercado. Diferentes espécies de bactérias como, *Proteus vulgaris* e *Bacillus subtilis* demonstraram ser muito sensíveis à harmina (17).

Para além de intensificar os efeitos alucinogénicos de outras plantas psicoativas, *Peganum harmala*, semente pode ser utilizada para substituir eficazmente a *Banisteriopsis caapi*, casca e caule na preparação de ayahuasca (49).



Figura 5 - *Peganum harmala*. [Imagem retirada de: <https://www.gbif.org/occurrence/4855390742>]

4.2.1 Harmalina, harmina e tetrahydroharmina

É principalmente nas sementes, mas também na raiz de *Peganum harmala*, que esta planta contém maior quantidade de alcalóides harmanos como a harmalina, harmina e tetrahydroharmina que, como referido anteriormente, são produtos naturais que atuam no sistema nervoso central, tendo a capacidade de inibir a enzima MAO-A (16,50). Estas enzimas são capazes de degradar a serotonina e a norepinefrina. Ao exibir ação inibitória sobre essas enzimas, estes alcalóides levam a um incremento do número de neurotransmissores, podendo servir como alternativas ao tratamento da depressão e de distúrbios neurológicos (17).

A harmina em doses elevadas (>10 mg/kg) aumenta o nível da proteína fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que está diminuído em situações de depressão (17,51). Estes efeitos demonstram que os alcalóides têm potencial para serem alternativas potentes aos medicamentos antidepressivos atuais (17,51).

A harmina tem sido estudada não só pelos seus efeitos psicoativos, mas também pelo seu potencial terapêutico no tratamento da diabetes tipo 2 através da regeneração de células beta pancreáticas (52). Esta também apresenta atividade anticancerígena, inibindo a atividade da quinase SphK1 e promovendo a apoptose em células de carcinoma pulmonar (53).

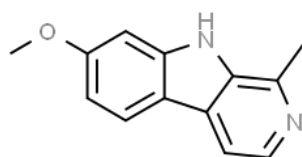


Figura 6 - Estrutura química da harmina, constituinte de *Peganum harmala*, folha e *Banisteriopsis caapi*, casca e caule. [Imagem retirada de: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444445.html?rid=9f2c84ff-c4f6-4a22-a45b-0c367e61c567>]

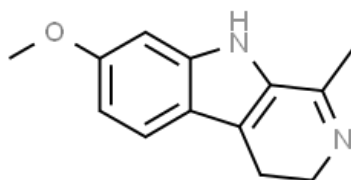


Figura 7 - Estrutura química da harmalina, constituinte de *Peganum harmala*, folha e *Banisteriopsis caapi*, casca e caule. [Imagem retirada de: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10211258.html?rid=e08f772c-e2b5-454d-a7c9-de62f1e3cf4f&page_num=0]

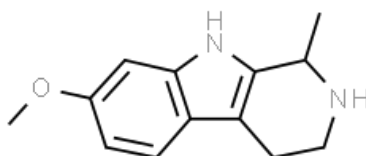


Figura 8 - Estrutura química da tetrahydroarmina, constituinte de *Peganum harmala*, folha e *Banisteriopsis caapi*, casca e caule. https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.140510.html?rid=461da5f7-57ae-4bd0-a51a-c7475a134502&page_num=0

4.3 *Tabernanthe iboga*, raiz

Tabernanthe iboga (figura 9), é um arbusto pertencente à família *Apocynaceae*, nativo da África Central, principalmente do Gabão, República Democrática do Congo e República do Congo (11). A sua raiz é usada desde 1890 por tribos africanas, da religião Bwiti, em rituais religiosos e cerimónias de cura e de iniciação à religião e à idade adulta (54,55). Durante os períodos do Natal e da Páscoa, os Bwiti consomem *Tabernanthe iboga*, raiz durante quatro dias como forma de comunhão, enquanto que os rituais de iniciação são realizados por indivíduos que desejam juntar-se aos Bwiti (56). Nestes rituais a casca da raiz é mastigada (22). Bwiti é considerada uma religião monoteísta acessível a qualquer pessoa que a aborde com humildade e respeito. Na sua crença, é a árvore do conhecimento do bem e do mal, tal como é descrita no antigo testamento da Bíblia (57,58). Utilizadores de *Tabernanthe iboga*, raiz relatam que após o seu consumo sentem propriedades estimulantes, afrodisíacas e aumento do estado de alerta (59).

Durante a década de 60, a ibogaína, foi introduzida como tratamento de desintoxicação de opióides e de diminuição de sintomas de abstinência (60). Este alcalóide é legal na maioria dos países, no entanto, na Suíça, Bélgica, Austrália, Suécia, França, Dinamarca e Estados Unidos da América, é ilegal (54,59). Vários estudos confirmaram a capacidade de reduzir os

sintomas de abstinência aos opióides, como também comprovaram ser eficazes no tratamento da dependência de cocaína, metanfetamina, nicotina e álcool (22).



Figura 9 – Tabernaemontana iboga [Imagem retirada de: <https://www.gbif.org/occurrence/4031803227>]

4.3.1 Ibogaína

O alcalóide indólico ibogaína, produto natural maioritário de *T. iboga*, é considerado responsável pelos seus efeitos psicadélicos da planta. Este, possui mecanismos de ação complexos, ainda não totalmente compreendidos. Apesar da estrutura da ibogaína ser semelhante à de outros compostos enteógenos, este tem um modo de ação diferente. A ibogaína interage com múltiplos recetores no sistema nervoso central. Sabe-se que é capaz de atuar como agonista dos recetores σ_2 , como antagonista dos recetores nicotínicos $\alpha_3\beta_4$ da acetilcolina e como antagonista dos recetores de glutamato do tipo N-metil-d-aspartato (NMDA) (8,11). A inibição dos recetores NMDA é crucial para a neuroplasticidade e pode contribuir para a interrupção de padrões de comportamento aditivo, ao promover a neurogênese (60).

Quando esta é administrada em pequenas doses (< 50 mg), atua como psicoestimulante, aumentando a sensação de euforia e diminuindo o apetite. Doses mais elevadas de ibogaína (100 mg - 1000 mg), podem causar ataxia, alteração da percepção do tempo e alucinações visuais e auditivas (22,56).

Também interage com os recetores dopaminérgicos, serotoninérgicos, nicotínicos e é agonista dos recetores k-opióides. A ibogaína é metabolizada pelo CYP450 em noribogaína, retendo a maioria das propriedades farmacológicas da ibogaína, que tem uma maior afinidade pelos recetores k-opióides, o que pode contribuir para os seus efeitos na modulação do sistema de recompensa e no controlo da dor, e explicar os seus efeitos na redução da abstinência e dos desejos associados à dependência de opióides (60,61). A noribogaína tem uma eliminação mais lenta, em parte, devido ao seu perfil lipofílico. Isto contribui para os efeitos terapêuticos

do tratamento com ibogaína, já que a noribogaína continua a atuar como um antidepressivo altamente eficaz para aliviar os desejos de substâncias aditivas mesmo após a ibogaína ter sido eliminada (56).

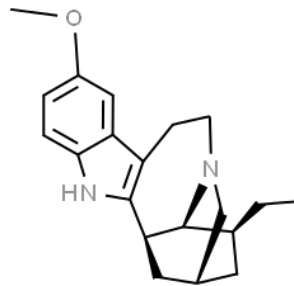


Figura 10 - Estrutura química da ibogaína, constituinte de *Tabernanthe iboga*, raiz. [Imagem retirada de: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.170667.html?rid=84bc96f5-c03e-4f89-9fb1-96ab2045dcf6>]

4.4 Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*, casca e caule e *Psychotria viridis*, folha)

A ayahuasca é uma das misturas de plantas enteógenas mais conhecidas. Trata-se de uma preparação à base de plantas tradicionalmente preparada a partir de *Banisteriopsis caapi*, casca e caule (figura 11), que pertence à família *Rubiaceae* e *Psychotria viridis*, folha (figura 12), pertencente à família *Malpighiaceae*. Tradicionalmente é usada por povos indígenas da amazônia, da Bolívia, da Colômbia e do Peru, como sendo parte da cultura, de crenças espirituais e utilizada como cura para várias doenças. Evidências arqueológicas datam o uso da ayahuasca há mais de 1.000 anos (23,62). As práticas tradicionais envolvem normalmente um xamã que facilita a experiência aos indivíduos (63).

A palavra ayahuasca, da língua Quechua, utilizada por povos indígenas do Equador e do Peru, é dividida em 2 termos, "aya" e "huasca" que significam "espírito" ou "morto" e "liana" ou "corda", respectivamente, resultando em nomes como "vinho dos espíritos" (64).

No começo do século passado, a ayahuasca era usada em cultos que integravam crenças xamânicas com rituais cristãos. Estas igrejas espalharam-se pelas zonas urbanas da Amazónia no início do século XX e, nos últimos 30 anos, por todo o mundo (62).

A popularidade da ayahuasca aumentou drasticamente desde o começo dos anos 2000, com um número crescente de turistas a visitar as tribos amazônicas à procura dos seus efeitos terapêuticos, espirituais ou de desenvolvimento pessoal (25).

Quando ingerida, os efeitos subjetivos começam a aparecer após cerca de 40 minutos. Os utilizadores relatam alterações na consciência, um forte sentimento de autoconfiança, uma nova perspectiva e reinterpretação de conflitos internos. Alguns utilizadores chegam a revelar verdades íntimas, podendo ser poderosa para facilitar a psicoterapia (23). Os efeitos são reconhecidos como uma expansão da consciência, podendo ocorrer alucinações ou encontros com entidades divinas (24).

Esta preparação à base de plantas nem sempre é produzida com as mesmas plantas enteógenas. Cada cultura amazónica, acrescenta diferentes plantas à mistura, com base no uso pretendido da decocção. *Mimosa hostilis* Benth, *Diplopterys cabrerana* (Cuatrec.) B.Gates, *Tetrapteryx mucronata* Cav., *Peganum harmala* e *Lophophora williamsii* (Lem. ex Salm-Dyck) J.M.Coult. são algumas das espécies que podem ser encontradas nesta mistura (65). De acordo com pesquisas etnográficas, existem mais de 5.000 métodos distintos para preparar a ayahuasca, todos eles com base em *Banisteriopsis caapi*, casca e caule (62).

Para a ayahuasca estão descritas diversas aplicações terapêuticas, tais como: o tratamento da depressão resistente ao tratamento convencional (50), redução da ansiedade, especialmente em pessoas com ansiedade social (22,66), tratamentos para dependência de substâncias como álcool, cocaína e anfetaminas ajudando a reduzir o uso e promover a abstinência (31). Há também evidências científicas preliminares que sugerem que a ayahuasca pode ser útil no tratamento do SPT, aliviando os sintomas e permitindo que os indivíduos enfrentem e processem as memórias traumáticas de forma mais direta (23,67). Estes efeitos terapêuticos são atribuídos não apenas aos efeitos farmacológicos, mas também às experiências subjetivas intensas que facilitam resolução de traumas emocionais que podem ajudar os indivíduos a superar os padrões do comportamento aditivo.

A ayahuasca é usada há muito tempo em medicina tradicional, e o seu uso para fins religiosos está bem estabelecido e permitido no Brasil. Estes fatores levaram a que fosse considerada como Património Cultural do Peru em 2008. Algumas religiões nos Estados Unidos e no Canadá também receberam autorização para usar a ayahuasca para fins religiosos (62).

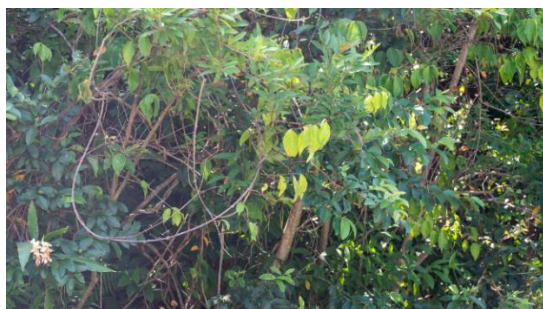


Figura 11 – *Banisteriopsis caapi*. [Imagem retirada de: <https://www.gbif.org/occurrence/4405074818>]



Figura 12 – *Psychotria viridis*. [Imagem retirada de: <https://www.gbif.org/occurrence/4138214869>]

4.4.1 DMT, harmina, harmalina e tetrahydroharmina

Os efeitos psicotrópicos provocados pela ingestão desta preparação à base de plantas (PBP) advém do DMT que está presente nas folhas de *Psychotria viridis*, folha e dos alcalóides harmina, harmalina e tetrahydroharmina, presentes na casca e no caule de *Banisteriopsis caapi*, casca e caule (24). Estes estão presentes em diferentes quantidades: harmina: 64.5%, tetrahydroharmina: 22,1%, harmalina: 5.7% e DMT: 8.3% (68,69).

O DMT exerce o seu efeito por ser uma molécula parecida à serotonina, funcionando como agonista dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} que estão associados a efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Porém o DMT quando consumido oralmente é rapidamente metabolizado pela MAO, enzima responsável pela degradação da serotonina e da dopamina (DA). Deste modo, é necessária a utilização de alcalóides tipo harmina e harmalina, já que, como referido anteriormente, possuem a capacidade de inibir a atividade da MAO permitindo ao DMT atuar (29,70). Esta inibição evita que o DMT administrado oralmente seja degradado no trato gastrointestinal e se torne ativo no sistema nervoso central, levando ao aumento das concentrações de monoaminas na sinapse, contribuindo para os efeitos antidepressivos e ansiolíticos (23).

Por outro lado, o DMT é agonista dos recetores σ -1 que desempenham papel fundamental no tratamento da dependência, além de estarem envolvidos na cura de memórias traumáticas, na plasticidade sináptica e na regeneração celular (25).

No que diz respeito aos alcalóides presentes em *Banisteriopsis caapi*, casca e caule, a tetrahydroarmina é um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), aumentando ainda mais os níveis sinápticos de serotonina potencializando os efeitos do DMT, enquanto a harmina apresenta efeitos relativamente à proliferação de células progenitoras neurais humanas, bem como a efeitos antidepressivos e anti-inflamatórios. As propriedades psicotrópicas destes alcalóides têm sido objeto de discussão desde as primeiras investigações sobre drogas psicadélicas. Estes têm diversas atividades biológicas, incluindo a interação com recetores de benzodiazepinas e de 5-hidroxi-serotonina, demonstrando atividades sedativas, ansiolíticas, hipnóticas e anticonvulsivantes (16,50).

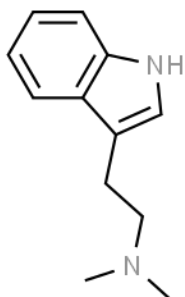


Figura 13 - Estrutura química do DMT, constituinte de *Psychotria viridis*, folha. [Imagem retirada de: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5864.html?rid=445a7ba4-5ee4-4488-9325-dea3a3aad63>]

Os artigos científicos selecionados para serem analisados estão descritos na tabela 2, onde são apresentados os objetivos do estudo, os metabólitos secundários testados ou mistura, a metodologia utilizada, os parâmetros medidos e os principais resultados. Os principais resultados destes demonstraram que as plantas enteógenas têm potencial terapêutico em diversas áreas, nomeadamente no tratamento de dependências de substâncias como o álcool, a MOR, cannabis e opióides. Destacam-se também propriedades antidepressivas e ansiolíticas em teste *in vivo* com ratinhos

Tabela 2 – Estudos biológicos in vitro, in vivo e ensaios clínicos realizados com 5 plantas enteógenas e misturas destas

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
<i>Mitragyna speciosa</i> , folha Kratom	Ensaio <i>in vivo</i> (71)	Avaliar o potencial de tratamento da dependência de opióides pela MG e 7-hidroxitraginina em comparação com a MOR	MG ,7-HMG, MOR	Ratinhos foram treinados a autoadministrar MOR, seguido por testes de substituição com MG e 7-HMG. Os efeitos de antagonistas de recetores μ e δ opióides foram avaliados na autoadministração de 7-HMG e MOR.	Taxa de autoadministração, efeitos de antagonistas de recetores opióides	A 7-HMG, mas não a MG, foi autoadministrada substituindo a MOR. 7-HMG mostrou potencial de abuso significativo, enquanto a MG reduziu a autoadministração de MOR
	Ensaio <i>in vivo</i> (37)	Investigar se a abstinência de MG precipitada por naloxona produz estímulos semelhantes ao pentylenetetrazol (PTZ)	MG, MOR, naloxona, PTZ	Ratinhos foram administrados com MG (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg) ou com MOR (0,16 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 5,0 mg/kg), com posterior precipitação de abstinência após administração de naloxona. Os ratinhos foram testados ao estímulo de PTZ em diferentes intervalos de tempo.	Seleção de uma alavanca referente à administração de PTZ ou de solução de controlo após abstinência	A abstinência de MG não produziu estímulos semelhantes ao PTZ e não apresentou efeitos de ansiedade, ao contrário da MOR que mostrou semelhanças ao estímulo de PTZ

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
(Cont.)	Ensaio <i>in vivo</i> (72)	Investigar os efeitos da MG na atividade extracelular da dopamina (DA) e dos seus metabolitos no cérebro comparando com os efeitos da MOR e da metanfetamina	MG, MOR, METH	Microdiálise <i>in vivo</i> em ratinhos após administração de MG, MOR, METH	Níveis extracelulares de DA, de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA) no córtex pré-frontal e núcleo accumbens	A MG não aumentou os níveis extracelulares de DA em comparação com a MOR e a METH, mas aumentou significativamente os níveis de DOPAC e HVA, sugerindo um efeito forte e prolongado na síntese/metabolismo de DA
	Ensaio <i>in vivo</i> (73)	Investigar as propriedades de segurança e farmacocinéticas (biodisponibilidade oral, absorção, volume de distribuição) da MG em cães de raça Beagle fêmeas	MG, 7-hidroximitraginina	Administração de dose única oral (5 mg/kg) e intravenosa (0,1 mg/kg) realizados em cães Beagle fêmeas. As concentrações plasmáticas foram medidas usando cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas em tandem (UPLC-MS/MS)	Parâmetros farmacocinéticos (C _{max} , T _{max} , AUC, Cl, V _d , T _{1/2}), sinais vitais, exames físicos	A MG mostrou um grande volume de distribuição e alta depuração. A biodisponibilidade oral absoluta de MG foi de 69,6%. A administração de MG foi bem tolerada, com leve sedação e efeitos ansiolíticos observados

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
(Cont.)	Ensaio <i>in vivo</i> (74)	Avaliar a concentração dos alcalóides presentes em diferentes estirpes de <i>Mitragyna speciosa</i> , folha, a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória	MG, 7-hidroxitmitraginina, Speciociliatina, Specioginina, Paynantheine	A atividade antinociceptiva foi avaliada pelo teste <i>hot plate</i> . Atividade anti-inflamatória avaliada recorrendo ao teste de edema da pata induzido por carragenina em ratinhos	Concentração de alcalóides, atividade antinociceptiva, atividade anti-inflamatória	A espécie Green Malay mostrou a maior concentração de MG (59,7%) e apresentou significativa atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em testes com ratinhos numa dose de 10 ml/kg
	Ensaio <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> (75)	Avaliar a citotoxicidade e a atividade antinociceptiva dos extratos das folhas de <i>Mitragyna speciosa</i> , folha	Extrato Metanólico (0,4314 mg de MG) Extrato Etanólico (0,3918 mg de MG) Extrato Aquoso (0,1098 mg de MG)	A citotoxicidade foi avaliada em células HEK-293 e HeLa Chang. Atividade antinociceptiva foi testada em ratinhos recorrendo a testes <i>hot plate</i> e <i>tail flick</i>	Concentração de MG, citotoxicidade, atividade antinociceptiva (teste <i>hot plate</i> e <i>tail flick</i>)	Os extratos etanólicos das folhas de kratom mostraram semelhante atividade antinociceptiva quando comparada com a MOR e não foram citotóxicos para células HEK-293 e HeLa Chang
<i>Peganum harmala</i> , semente Harmal	Ensaio <i>in vivo</i> (76)	Investigar o efeito neuroprotetor e o potencial tratamento de distúrbios cognitivos dos extratos das sementes contendo harmina	Harmina	Ratinhos foram tratados com harmina e expostos a hipóxia induzida por nitrito de sódio. Foram realizados testes bioquímicos e histológicos, além de testes comportamentais para avaliar os efeitos neuroprotetores dos extratos	Mortalidade, atividade locomotora, níveis de Acetilcolinesterase, glutatona e atividade da MAO-A no cérebro	Coordenação motora não foi prejudicada, indicando ausência de neurotoxicidade, atividade psicoativa observada com aumento da atividade locomotora, reversão dos déficits de memória induzidos por nitrito de sódio e etanol, inibição da atividade da MAO-A e prevenção da fragmentação do DNA.

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
(Cont.)	Ensaio <i>in vitro</i> (50)	Investigar a inibição da MAO-A e MAO-B pelos alcaloides harmanos	Harmalina, harmina, harmalol, harmol, tetrahydroharmina	Incubação dos extratos vegetais com MAO-A ou MAO-B e posterior avaliação da sua inibição	IC ₅₀ para inibição da MAO-A e MAO-B	As sementes e raízes contêm altas concentrações de alcaloides indólicos com forte inibição da MAO-A (IC ₅₀ - 27,6 µg/l) e fraca inibição da MAO-B (IC ₅₀ - 416 mg/L)
<i>Tabernanthe iboga</i> , raiz Iboga	Ensaio <i>in vivo</i> (77)	Investigar os efeitos do tratamento com ibogaína sobre a reinstalação da PCL induzida por álcool	Ibogaína, álcool	Ratinhos foram administrados com álcool (1.8 g/kg, i.v.) ou com uma solução salina durante 8 dias. Após esta fase, foram tratados com ibogaína (10 mg/kg e 30 mg/kg, oralmente) durante 8 dias. Posteriormente, foram submetidos a testes de reinstalação induzidos por administração de álcool	Tempo dispensado em cada compartimento, distância total percorrida num aparelho de dois compartimentos	Álcool induziu PCL. Bloqueio da reinstalação da PCL induzida por álcool pela ibogaína

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
(Cont.)	Ensaio <i>in vitro</i> (78)	Investigar o efeito da ibogaína no metabolismo energético e no sistema antioxidante recorrendo à levedura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> como modelo experimental	Ibogaína	A levedura foi incubada com várias concentrações de ibogaína (0, 1, 4 e 20 mg/l). Produção de CO ₂ medida por cromatografia gasosa. Viabilidade celular medida através de testes de viabilidade de membrana	Taxa de produção de CO ₂ , carga oxidativa total, atividade antioxidante <i>in vitro</i> , viabilidade celular	A produção de CO ₂ aumentou temporariamente de forma dose-dependente. A carga oxidativa total diminuiu significativamente. A ibogaína não demonstrou efeitos adversos diretos na viabilidade celular.
	Ensaio observacional em humanos (79)	Compreender os aspetos psicológicos subjacentes ao uso de ibogaína para o tratamento dos sintomas de abstinência a diferentes substâncias como álcool, opióides e cannabis.	Ibogaína	Entrevistas realizadas via Skype a 13 participantes de várias partes do mundo questionando os participantes se sentiram algum efeito da ibogaína dos relatados na literatura, posteriormente foi pedido que relatassem as experiências sentidas	Efeitos físicos agudos, efeitos psicológicos agudos, experiências autobiográficas, experiências interpessoais e transpessoais, efeitos pós-tratamento	Os participantes revelaram redução dos sintomas de abstinência, eliminação dos desejos de consumo de outras substâncias aditivas e relataram experiências místicas e transpessoais, sentimentos de conexão e autocompreensão

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
<p><i>Banisteriopsis caapi</i>, casca e caule e <i>Psychotria viridis</i>, folha</p> <p>Ayahuasca (mistura de chacrona e yagé)</p>	<p><i>Ensaio in vivo</i></p> <p>(66)</p>	<p>Investigar a toxicidade aguda e impacto da infusão de ayahuasca no comportamento de ratinhos e potencial neurotóxico</p>	<p>Ayahuasca</p>	<p>Ratinhos tratados com uma infusão de ayahuasca em doses 15X, 30X e 50X a usada em rituais. Foram realizados testes comportamentais (campo aberto, labirinto elevado, natação forçada) uma hora após administração oral</p>	<p>Funções comportamentais (campo aberto, labirinto elevado, natação forçada), ativação neuronal (neurónios marcados com c-fos), toxicidade (marcação com Fluoro-Jade B e coloração de Nissl/Cresyl)</p>	<p>Diminuição na locomoção e no comportamento exploratório, aumento da atividade neuronal em áreas do cérebro envolvidas na neurotransmissão serotoninérgica, propriedades antidepressivas e indutoras de ansiedade da ayahuasca</p>
	<p><i>Ensaio in vivo</i></p> <p>(70)</p>	<p>Analisar mudanças comportamentais em peixes-zebra ao longo do tempo após a administração de ayahuasca</p>	<p>Ayahuasca</p>	<p>Peixes-Zebra foram administrados com 5 concentrações diferentes de ayahuasca (0, 0.1, 0.5, 1 e 3 ml/L). Os comportamentos foram registados durante 60 minutos e analisados usando um software específico para rastreamento comportamental</p>	<p>Velocidade de natação, distância total percorrida, comportamento de congelamento, permanência no fundo do tanque</p>	<p>Baixas concentrações de ayahuasca reduziram comportamentos de ansiedade, enquanto que altas concentrações aumentaram comportamentos ansiosos, exibiram maior comportamento de imobilização e reduziram a locomoção dos animais</p>
	<p><i>Ensaio in vivo</i></p> <p>(80)</p>	<p>Investigar o perfil farmacológico da ayahuasca e os seus efeitos sobre a preferência condicionada por lugar (PCL)</p>	<p>Ayahuasca</p>	<p>Foram realizados testes comportamentais após administração de ayahuasca para avaliar a PCL</p>	<p>Atividade motora, coordenação motora, PCL</p>	<p>A ayahuasca bloqueou a PCL induzida por álcool, não apresentou toxicidade aguda significativa em doses elevadas orais (5000 mg/kg)</p>

Planta ou mistura testada	Tipo de ensaio Referência bibliográfica (nº)	Objetivo do estudo	Metabolito secundário testado ou mistura	Metodologia	Parâmetros medidos	Principais resultados
(Cont.)	Ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (81)	Avaliar a capacidade da ayahuasca e dos seus principais metabolitos secundários em matar o parasita <i>Trypanosoma cruzi</i>	DMT, harmina, ayahuasca (<i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule) e <i>Psychotria viridis</i> , folha)	Os ensaios <i>in vitro</i> foram realizados com culturas de <i>Trypanosoma cruzi</i> infectados. Os ensaios <i>in vivo</i> envolveram infecção de ratinhos com <i>Trypanosoma cruzi</i> , seguido de administração de ayahuasca (10 mg/kg de harmina e 10mg/kg de DMT), harmina (10 mg/kg e 100 mg/kg), DMT (10 mg/kg e 100 mg/kg)	Níveis de parasitêmia, <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> , toxicidade	Harmina apresentou a maior capacidade de matar parasitas <i>in vitro</i> (IC ₅₀ 6.37 µg/mL), ayahuasca e a combinação de harmina e DMT aumentaram a parasitêmia em comparação ao grupo de controlo. Harmina quando administrada isoladamente reduziu significativamente a parasitêmia. Sem hepatotoxicidade significativa
	Ensaio <i>in vitro</i> (82)	Isolar compostos conhecidos e não conhecidos da <i>Banisteriopsis caapi</i> , casca e caule e avaliar a sua atividade biológica, especialmente os efeitos anti-inflamatórios em células BV-2 microgliais	Harmina, harmalina, Tetrahydroharmina e outros compostos alcalóides não identificados (F1-F5)	Viabilidade celular avaliada por ATP, apoptose/necrose, contagem de citocinas	Viabilidade celular, apoptose/necrose, produção de ROS, produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-17, TNF e/ou IFN-γ) e citocinas anti-inflamatórias (IL-4 ou IL-10)	Não foi demonstrado impacto significativo na viabilidade celular. Produção de ROS pela harmina. Harmalina, tetrahydroharmina, F4 e F5 reduziram significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias

7-HMG - 7-hidroxitriptamina; CO₂ - dióxido de carbono; DA – dopamina; DMT - *N,N*-dimetiltryptamina; DOPAC - ácido 3,4-dihidroxiacetilfenilacético; HVA - ácido homovanílico; IC₅₀ - concentração inibitória média; MAO - monoamina oxidase; METH – metanfetamina; MG- mitraginina; MOR – morfina; PCL - teste de preferência condicionada por lugar; PTZ – pentylentetrazol

4.5 Discussão dos resultados obtidos

Esta monografia teve como objetivo investigar os potenciais benefícios terapêuticos de 5 plantas enteógenas, nomeadamente *Mitragyna speciosa*, folha, *Peganum harmala*, semente *Tabernanthe iboga*, raiz e na preparação à base de *Banisteriopsis caapi*, casca e caule e de *Psychotria viridis*, folha designada de ayahuasca. Os resultados sugerem que estas plantas podem ter aplicações significativas no tratamento de dependências, transtornos mentais e outras condições de saúde.

Para a elaboração desta monografia, seguindo a metodologia PRISMA presente na figura 1, foram identificados 2528 artigos, tendo sido selecionados para análise integral 188.

A maioria dos artigos analisados tinha como foco principal a determinação e análise dos metabolitos secundários destas, muitos deles no âmbito de estudos forenses.

A metodologia utilizada, nomeadamente os critérios de inclusão de exclusão, permitiu a identificação de 16 artigos considerados como úteis para realizar a discussão dos resultados que foram divididos pelas suas atividades terapêuticas evidenciadas. Estas são: tratamento de dependência e abstinência de substâncias viciantes, atividade antidepressiva e ansiolítica, atividade anti-inflamatória e antinociceptiva, atividade neuroprotetora e atividade antiparasitária.

4.5.1 Tratamento de dependência e abstinência de substâncias viciantes

Ao analisar os artigos científicos selecionados é possível observar que 4 das 5 plantas enteógenas escolhidas apresentam potencial terapêutico para tratar pacientes com problemas de dependência a substância viciantes, como álcool, MOR, cocaína e opióides. Os efeitos farmacológicos evidenciam que estas podem ajudar a aliviar os sintomas de abstinência aos opióides, ajudando os pacientes a passarem pelo período de desintoxicação com menos desconforto.

Em relação à MG, num estudo *in vivo* elaborado por Scott E. Hemby et al (71) foi possível demonstrar que esta apresenta características desejáveis para o tratamento da dependência de opióides.

No estudo *in vivo*, os efeitos da autoadministração intravenosa de MG e 7-HMG em ratinhos, foram comparados com os da MOR. Após autoadministração de MOR, os animais, em diferentes grupos, receberam doses de MG (25 µg, 50 µg, 100 µg e 150 µg) e de 7-HMG (2.5,

5, 10 e 20 µg) tendo posteriormente tido acesso a MOR de modo a avaliar se havia autoadministração com a mesma (71).

A administração de MG mostrou capacidade em diminuir a autoadministração de MOR, indicando que a MG não tem potencial de abuso significativo, características promissoras para terapêuticas para o tratamento da dependência de opióides. Em contraste, o 7-HMG foi capaz de substituir a administração de MOR, tendo ocorrido, após o término do tratamento com 7-HMG, um aumento do consumo de MOR, mostrando um claro potencial de abuso e devendo ser visto como um composto com sérias implicações para a saúde que poderá levar à intensificação do consumo de outros opióides (71).

Do mesmo modo, num estudo levado a cabo por Illa S. Johari et al (37) foi também possível demonstrar que a MG é um candidato a ser usado como alternativa aos opióides tradicionais no tratamento da dependência de substâncias opioides.

Ratinhos foram ensinados a pressionar uma alavanca após serem administrados com pentylenetetrazol (PTZ), usado com o intuito de provocar efeitos de ansiedade. Após esta preparação foram divididos em 3 grupos em que foi administrado via intraperitoneal com MOR (0,16 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 5,0 mg/kg), MG (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg) ou uma solução salina. Para induzir a abstinência, os animais receberam também uma injeção de naloxona (37).

Os ratinhos do grupo da MG mostraram baixos níveis de seleção da alavanca do PTZ (20,8% em 2 horas, 18,2% em 8 horas e 8,0% em 24 horas após a última dose). Já os animais aos quais foi administrada a MOR apresentaram níveis significativos de seleção da alavanca do PTZ durante a abstinência precipitada por naloxona (83,5% em 2 horas, 90,2% em 8 horas e 73,3% em 24 horas após a última dose) (37).

É possível constatar que a abstinência de MOR induz efeitos de ansiedade substituindo o estímulo provocado pelo PTZ. A MG, ao não provocar estes efeitos tem potencial para ser usado em alternativa aos opióides tradicionais no tratamento da dependência de substâncias opióides, devido à sua falta de associação com sintomas de ansiedade durante a abstinência (37).

Estudos sobre os efeitos da MG revelaram que, ao contrário da MOR e metanfetamina, a MG aumenta os níveis de metabolitos da DA sem elevar os níveis extracelulares da mesma, sugerindo um menor potencial de dependência quando comparado com essas substâncias. Num estudo levado a cabo por Nurul H.M. Yusoff et al (72) foi possível demonstrar que apesar da MG afetar a síntese e o metabolismo da DA, ela não aumenta os níveis extracelulares de DA, o que limita o seu potencial de adição.

Ratinhos foram administrados por via intraperitoneal com MG (10 mg/kg), MOR (10 mg/kg) e metanfetamina (1 mg/kg). Posteriormente os níveis basais de DA, ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA) foram medidos no córtex pré-frontal e núcleo accumbens através de microdiálise *in vivo*. Foi observado um grande aumento dos níveis extracelulares de DA nas regiões do cérebro estudadas aquando da administração de MOR e metanfetamina. Por outro lado, a MG provocou um aumento nos níveis extracelulares do DOPAC e intravenosa (i.v) sem provocar um aumento nos níveis extracelulares de DA. Isto indica que a MG possui efeito na síntese e no metabolismo da DA (72).

A MG apresenta um potencial menor de dependência do que a MOR e a metanfetamina, embora esta seja capaz de aumentar a síntese e o metabolismo da DA, não afeta a libertação de DA no espaço extracelular, sugerindo que os mecanismos de recompensa no cérebro são menos pronunciados do que as outras substâncias opióides estudadas. Isto é relevante para o uso terapêutico da MG como uma substância analgésica e para tratar a abstinência de opióides com menor risco de desenvolvimento de dependência (72).

Num estudo realizado por Elizabeth A. Maxwell et al. (73) foi demonstrado que a administração de MG em cães Beagle fêmeas é segura e bem tolerada, apenas com alguns efeitos adversos observados como uma leve sedação e efeitos ansiolíticos transitórios.

Após administração de MG via oral (5 mg/kg) e intravenosa (0,1 mg/kg) observou-se que esta apresentou uma biodisponibilidade oral considerável (69.6%) e um perfil farmacocinético favorável. Após a ingestão oral, a absorção foi muito rápida. Foi demonstrada também uma alta taxa de depuração ($1,8 \pm 0,4$ L/h/kg) e um grande volume de distribuição ($6,3 \pm 0,6$ L/kg) que sugerem uma ampla distribuição extravascular e rápida eliminação da MG no organismo dos cães (73).

A alta biodisponibilidade oral e a rápida absorção da MG, em conjunto com a boa tolerabilidade observada, demonstra que a MG poderá ser desenvolvida como um tratamento para a dor e para os sintomas de abstinência de opióides. Estes dados obtidos são essenciais para planear estudos clínicos em humanos (73).

No que diz respeito à ibogaína, ao ter atividade sobre os recetores opióides ajuda a mitigar os sintomas da abstinência ao álcool, e inibindo os recetores NMDA, reduz a neuroplasticidade associada à dependência, que é crucial para a recuperação dos pacientes (83). Ao nível do sistema serotoninérgico, a ibogaína aumenta a libertação de serotonina, contribuindo para uma sensação de bem-estar e redução da ansiedade (84).

Num estudo levado a cabo por Gabrielle M. Henriques et al. (77) foi demonstrado que em estudos *in vivo* com ratinhos, a ibogaína não apenas bloqueou a preferência condicionada por lugar induzida pelo álcool, mas também reduziu a motivação para o seu consumo.

No estudo *in vivo*, os animais foram submetidos a um teste de preferência condicionada por lugar (PCL), utilizando um aparelho com dois compartimentos conectados por um compartimento central. Os animais separados em grupos, foram administrados ou com uma solução salina (controlo), ou com álcool (1.8 g/kg, i.v.) ou com ibogaína (10 mg/kg e 30 mg/kg, oralmente) (77).

Após serem condicionados a um dos compartimentos, foi demonstrado que o álcool induziu PCL nos ratinhos, indicando que este tem propriedades de reforço positivas. Já a ibogaína não induziu PCL, pois os animais não demonstraram preferência pelo compartimento associado à ibogaína, indicando que a ibogaína não tem efeito de recompensa (77).

No mesmo teste, após serem administrados com álcool, foram administrados com ibogaína, resultando no bloqueio da reinstalação da PCL induzida pelo álcool, ou seja, os animais não demonstraram preferência pelo compartimento associado ao álcool (77).

Estes resultados demonstram que a ibogaína, apesar de não apresentar um efeito de recompensa próprio, tem potencial terapêutico no tratamento da dependência de álcool, ao reduzir o desejo para o seu consumo, mesmo quando os estímulos ambientais ou a presença do álcool estão presentes.

Já num estudo *in vitro* levado a cabo por Roman Paskulin et al. (78) foi demonstrado o efeito da ibogaína no metabolismo energético recorrendo à levedura *Saccharomyces cerevisiae* como modelo experimental. A escolha da *Saccharomyces cerevisiae* deve-se à sua utilidade como modelo para estudar processos celulares e metabólicos, dadas as suas similaridades com células humanas em termos de vias metabólicas.

Estas leveduras foram incubadas com ibogaína em concentrações de 0, 1, 4 e 20 mg/l para avaliação da produção de dióxido de carbono (CO₂) que foi medida como um indicador do metabolismo energético. Foi observado que as concentrações de ibogaína testadas (1, 4 e 20 mg/l) resultaram em aumentos significativos na produção de CO₂, com valores máximos relativos ao controlo de 16%, 67% e 142%, respetivamente (78).

A carga oxidativa total foi também medida, através da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Esta apresentou uma redução significativa em concentrações de 1, 4 e 20 mg/l, tendo reduzido a carga oxidativa total em 24%, 23% e 57%, respetivamente, em comparação com o controlo. Esta redução ocorreu apesar do aumento na produção de CO₂,

sugerindo que a ibogaína pode melhorar os sistemas de defesa contra o stress oxidativo fisiológico (78).

A viabilidade celular foi avaliada através da integridade da membrana celular, e os resultados mostraram que a ibogaína não apresentou toxicidade em nenhuma das concentrações testadas. As células tratadas mantiveram a sua morfologia e a sua capacidade de crescimento normais, indicando que a ibogaína não teve efeitos adversos diretos na viabilidade celular (78).

Os resultados confirmam que a ibogaína provoca uma aceleração temporária no metabolismo energético, evidenciada pelo aumento da produção de CO₂ nas células da levedura quando tratadas com diferentes concentrações (1, 4 e 20 mg/l). Este aumento inicial na produção de CO₂ sugere um aumento na taxa de catabolismo oxidativo, indicando um aumento no consumo de energia. Este aumento está associado à indução de enzimas relacionadas ao metabolismo energético e ao sistema antioxidante, resultando na remodelação do metabolismo celular que leva a um novo equilíbrio metabólico que economiza energia e melhora a eficiência dos sistemas antioxidantes fisiológicos, proporcionando benefícios potenciais para a recuperação após doenças e no tratamento de síndromes de dependência de cocaína, opióides e álcool, onde a demanda energética é elevada (78).

No entanto, a utilização da ibogaína deve ser cuidadosamente controlada, especialmente em concentrações mais elevadas (>4 mg/l), devido ao risco de sobrecarga energética (78).

Para além dos potenciais farmacológicos, as plantas enteógenas ao induzirem estados alterados de consciência permitem aos usuários refletir sobre a sua própria vida e ajudá-los a compreender as raízes da sua dependência encontrando motivação para a recuperação e para a cessação do uso de drogas. Num estudo levado a cabo por Borja J. Rodríguez-Cano et al. (79) foi possível constatar, a partir de entrevistas qualitativas sobre os efeitos agudos subjetivos, que o uso de ibogaína tem potencial para diminuir os sintomas de abstinência a álcool, a opióides e a cannabis.

As entrevistas realizadas com 13 participantes, focaram-se nos efeitos agudos subjetivos da ibogaína. A maioria consumiu ibogaína na sua própria casa enquanto que outros consumiram em clínicas especializadas. Após 3 meses foram realizadas as entrevistas. A principal motivação para o tratamento com ibogaína era o tratamento dos sintomas de abstinência a diferentes substâncias como álcool, opióides e cannabis (79).

Os participantes relataram ter passado por uma revisão profunda das suas memórias autobiográficas e uma melhor compreensão das raízes dos seus comportamentos de vício em substâncias, levando à compreensão de como este comportamento afeta tanto a si como aos

que os rodeiam. Estas visões desempenham um papel crucial no tratamento e poderão ser integradas numa diferente abordagem para o tratamento da abstinência pelo uso de substâncias viciantes (79).

Relatam ainda que após os efeitos da ibogaína atenuarem sentem-se como pessoas novas e com outras perspetivas para mudarem a sua vida. Estas experiências incluíram visões místicas e sensações de conexão com o universo, o que ajudou a modificar padrões de pensamento e comportamento, promovendo uma mudança pessoal duradoura. Estas foram úteis para ajudar a reduzir os sintomas de abstinência, levando a um menor desejo de consumir outras substâncias após o tratamento com ibogaína. Porém é de ressaltar a importância de frequentar sessões de terapia e de motivação pessoal, sendo estes fatores chave para a recuperação completa (79).

Como referido anteriormente, a ayahuasca também tem como um dos seus potenciais terapêuticos o tratamento de dependência a substâncias como álcool, cocaína e anfetaminas. Num estudo elaborado por Bruno Gianfratti et al (80) foi demonstrado através de PCL que a ayahuasca pode bloquear os efeitos recompensadores do álcool.

Os ratinhos no estudo *in vivo* foram divididos em 4 grupos. O grupo de controlo recebeu uma solução salina, o grupo do álcool recebeu veículo seguido de álcool, o grupo da ayahuasca recebeu ayahuasca seguido de veículo, e o grupo ayahuasca + álcool recebeu ayahuasca seguido de álcool. A dose de ayahuasca administrada foi de 500 mg/kg. Utilizando um aparelho com dois compartimentos conectados por um corredor central, os ratinhos foram habituados a estar num dos compartimentos após a administração de cada uma das substâncias. No dia seguinte, os animais foram colocados no compartimento central e foi avaliado o tempo de permanência em cada um dos compartimentos (80).

Os resultados mostram que os grupos da ayahuasca e do álcool passaram mais tempo no compartimento associado a essa substância, indicando uma preferência por esse compartimento. O grupo ayahuasca + álcool não mostrou preferência pelo compartimento associado ao álcool, sugerindo que a ayahuasca bloqueou a PCL induzida pelo álcool (80).

Logo, a administração de 500 mg/kg de ayahuasca, dose comparável à utilizada em contextos religiosos, possui propriedades farmacológicas que podem contribuir para o tratamento da dependência pelo uso de álcool, devido ao bloqueio do seu efeito de recompensa. O facto de a ayahuasca ter mostrado que também possui um efeito de recompensa próprio evidencia a necessidade de realização de mais estudos que confirmem estes efeitos farmacológicos e os seus mecanismos de ação (80).

4.5.2 Atividade antidepressiva e ansiolítica

Os alcalóides harmanos presentes em *Banisteriopsis caapi*, casca e caule e *Peganum harmala*, semente, como referido anteriormente, possuem a capacidade de inibir a MAO. Esta ao ser inibida provoca um aumento dos níveis de neurotransmissores (serotonina, DA e noradrenalina) levando a uma maior disponibilidade destes nas sinapses. Esta atividade está associada a efeitos antidepressivos. O aumento da serotonina é crucial para a regulação do humor e para a redução de ansiedade (17).

Num estudo levado a cabo por T. Herraiz et al. (50) foi demonstrado que os extratos de *Peganum harmala*, semente, têm atividade inibitória significativa da MAO-A devido à presença de harmina e harmalina. Extratos das sementes e das raízes mostraram-se potentes inibidores reversíveis da MAO-A, com um valor de concentração inibitória média (IC₅₀) de 27,6 µg/L. A inibição da MAO-A foi atribuída à presença de harmalina e harmina, responsáveis por aproximadamente 87% da inibição. Os mesmos extratos não exibiram inibição significativa da MAO-B, com um valor IC₅₀ de 416 mg/L, indicando uma seletividade clara para a MAO-A (50).

Estes resultados sugerem que a inibição da MAO-A pelos extratos de sementes contribui para as potenciais ações antidepressivas. É de ressaltar que para além dos potenciais benefícios, o estudo aponta para que existam sérios riscos de toxicidade associados ao uso de *Peganum harmala*, semente. A sua atividade inibitória da MAO-A, pode levar a interações indesejadas com alimentos que contêm tiramina (queijos envelhecidos, carnes curadas, bananas, abacates, etc.), podendo ocorrer efeitos adversos sérios, intoxicações e crises hipertensivas (50).

Em ensaios com ratinhos constatou-se que a ayahuasca pode reduzir a ansiedade em doses baixas, enquanto em doses mais altas podem provocar comportamentos de ansiedade. Num estudo elaborado por Aline Pic-Taylor et al. (66) foi demonstrado que, por administração de ayahuasca numa dose de 15 vezes e 30 vezes a utilizada durante um ritual religioso, no modelo de natação forçada em ratinhos, os animais apresentaram comportamentos indicativos de redução de ansiedade nas dose mais baixa (15 vezes a utilizada durante um ritual religioso), tendo uma redução significativa na imobilidade e um aumento na atividade de natação, o que corrobora a hipótese de que a ayahuasca pode ter propriedades ansiolíticas. As doses para os animais foram calculadas com base na dose tomada durante um ritual religioso (1X), que corresponde a 150 mL para uma pessoa de 70 kg, sendo que a PBP era composta por aproximadamente 21,15 mg de DMT, 234 mg de harmina e 18,3 mg de harmalina (66).

No entanto, em testes de campo aberto e de labirinto em cruz elevado, após administração de doses elevadas (30X a utilizada durante um ritual religiosos), os ratinhos mostraram redução significativa na atividade locomotora e exploratória, o que é indicativo de aumento de ansiedade (66).

Recorrendo a outro modelo animal, num estudo levado a cabo por Robson Savoldi et al. (70) utilizando peixes zebra, foi demonstrado também que doses elevadas de ayahuasca provocam efeitos de ansiedade e doses reduzidas um efeito ansiolítico. Utilizando concentrações de 0,0, 0,1, 0,5, 1,0 e 3,0 ml/L de ayahuasca contendo 0,36 mg/mL de DMT, 1,86 mg/mL de harmina, 0,24 mg/mL de harmalina e 1,20 mg/mL de tetrahydroharmina, os animais foram colocados em tanques com água onde foi observado que em concentrações mais elevadas de ayahuasca (1,0 e 3,0 ml/L) houve uma diminuição significativa na velocidade de natação e na distância total percorrida em comparação com aqueles expostos a concentrações mais baixas (0 e 0,1 ml/L) (70).

Além disso, os animais expostos a concentrações elevadas (1 e 3 ml/L) exibiram mais comportamentos de imobilização e uma maior permanência no fundo do tanque, ambos indicadores de comportamentos ansiosos. Em contraste, uma concentração muito baixa de ayahuasca (0,1 ml/L) reduziu o tempo que os peixes passaram no fundo do tanque, sugerindo um efeito calmante e ansiolítico por administração desta PBP (70).

Estes resultados deixam evidência de que estes alcalóides têm atividade antidepressiva significativa e que mediante a realização de mais estudo poderão vir a ser considerados como alternativa aos medicamentos antidepressivos disponíveis atualmente.

4.5.3 Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva

Ao interferirem nas vias de sinalização celular, os alcalóides harmanos reduzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias conferindo a sua atividade anti-inflamatória (82). Por outro lado, ao inibirem a MAO, há um conseqüente aumento dos níveis de serotonina, contribuindo para a sua atividade antinociceptiva (85).

Num estudo levado a cabo por Beatriz Werneck Lopes Santos et al. foi demonstrado que harmalina, a tetrahydroharmina e dois compostos alcalóides ainda não identificados reduziram significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentaram a produção de citocinas anti-inflamatórias (82).

Utilizando células microgliciais BV-2 tratadas com extrato de *Banisteriopsis caapi*, casca e caule (4 a 512 µg/mL), harmina (8 a 25 µg/mL), harmalina (8 a 25 µg/mL) e tetrahydroharmina (8 a 25 µg/mL) avaliou-se o potencial anti-inflamatório destes compostos medindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pelas mesmas. A maioria dos compostos exibiu atividade anti-inflamatória, com redução na liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-17, TNF e/ou IFN-γ) e aumento na liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 ou IL-10). As frações F4 e F5, bem como a harmalina e a tetrahydroharmina, foram especialmente eficazes em reduzir a inflamação nas células BV-2, demonstrando capacidade de redução de liberação das citocinas pró-inflamatórias (82).

Estes resultados sugerem que os metabolitos secundários de *Banisteriopsis caapi*, casca e caule, têm potencial anti-inflamatório significativo, e pode ser explorado no desenvolvimento de tratamentos para doenças como Alzheimer e Parkinson, através do controlo da inflamação a nível do sistema nervoso central, retardando ou prevenindo a progressão destas doenças neurodegenerativas (82).

A MG também apresenta potencial atividade antinociceptiva através da ativação dos recetores µ-opioides, δ-opioides e κ-opioides. Estudos mostraram que, a MG prolonga o tempo que ratinhos demoram a responder a estímulos dolorosos em ensaios *in vivo*, indicando que os seus efeitos antinociceptivos são mediados por estes recetores. Este também atua como inibidor da ciclooxigenase-2 (COX-2) e da formação da prostaglandina E2. A COX-2 é uma enzima que desempenha um papel crucial na síntese de prostaglandinas, moléculas envolvidas na resposta inflamatória e na sensação de dor; a sua inibição leva à diminuição da produção de prostaglandinas, diminuindo a inflamação e aliviando a dor (86).

Num estudo levado a cabo por Yong Sean Goh et al. foi possível demonstrar a capacidade antinociceptiva do extrato etanólico de *Mitragyna speciosa*, folha, obtido pela técnica de extração acelerada por solvente (EAS), quando comparado com a MOR. Testes *hot plate* e *tail-flick* foram utilizados para medir a atividade analgésica, tendo ratinhos sido administrados com o extrato etanólico (200 mg/kg, composto por cerca de 6,55% de MG) ou MOR (5 mg/kg) (75).

Os resultados destes testes demonstraram que o extrato possui efeitos antinociceptivos com eficácia semelhante à da MOR, particularmente no teste de *tail-flick*. No teste *hot plate*, o extrato etanólico apresentou um início de ação mais lento (60 minutos) e uma curta duração de efeito antinociceptivo (30 minutos) (75).

Num estudo elaborado por Luisa Boffa et al. também foi possível demonstrar que a MG possui potentes propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias, recorrendo à estirpe Green Malay da *Mitragyna speciosa*, folha, que foi selecionada devido ao seu teor elevado de MG. Ratinhos

foram administrados oralmente com 10 ml/kg do extrato de Green Malay (contendo 20 mg/kg de MG) e posteriormente sujeitos a testes *hot plate* onde foi possível observar uma atividade antinociceptiva notável. Além disto, o extrato de Green Malay demonstrou uma atividade anti-inflamatória evidente no teste de edema da pata induzido por carragenina, reduzindo o desenvolvimento do edema (74).

Os resultados comprovaram que a Green Malay, com elevada concentração de MG, foi capaz de reduzir a dor em testes *hot plate*, e de diminuir o edema induzido por carragenina. A atividade antinociceptiva e anti-inflamatória da MG sugere que *Mitragyna speciosa*, folha pode ser uma alternativa promissora aos analgésicos opióides tradicionais, possuindo capacidade de fornecer alívio da dor de forma semelhante à MOR (74).

4.5.4 Atividade neuroprotetora

Num estudo *in vivo* com ratinhos levado a cabo por Biradar SM et al., foi demonstrado o potencial neuroprotetor do extrato de *Peganum Harmala*, semente. O estudo avaliou a capacidade deste em amenizar os efeitos da neurodegeneração induzida pelo álcool em ratinhos (76).

Os resultados mostraram que o extrato (50 mg/kg) não causou neurotoxicidade, pois não prejudicou a coordenação motora dos ratos. Em testes de memória foi demonstrada uma reversão dos déficits de memória induzidos por nitrito de sódio e etanol, sugerindo um efeito neuroprotetor em doses de 5 mg/kg, 2.5 mg/kg e 1.25 mg/kg administradas oralmente. Houve uma redução da atividade da acetilcolinesterase e um aumento dos níveis de glutathione para além do extrato ter inibido a atividade da MAO-A, o que resultou em níveis aumentados de adrenalina e outras monoaminas, melhorando a aprendizagem e a memória (76).

Neste estudo foi demonstrado que o extrato de *Peganum Harmala*, semente tem potencial como agente neuroprotetor, mostrando-se promissor para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (76).

4.5.5 Atividade antiparasitária

A indução de produção de ROS pelos alcalóides harmina, harmalina e tetrahydroharmina, dentro de parasitas leva a que ocorram danos significativos nas células dos mesmos, evidenciando potencial uso como antiparasitário. Estes danos incluem a oxidação de lipídios da membrana celular, de proteínas e do DNA, o que compromete a integridade celular do parasita. Estes alcalóides também danificam as membranas celulares dos parasitas, levando à lise celular. Além dos danos diretos à membrana celular, causam espessamento da parede celular e desorganização do citoplasma, o que leva à disfunção celular e consequente morte (87).

Num estudo levado a cabo por Albert Katchborian Neto et al. (81) foi demonstrado que a ayahuasca apresenta potencial em reduzir os níveis de parasitemia do *Trypanosoma cruzi*, agente causador da Doença de Chagas. Recorrendo a testes de atividade antiparasitária *in vitro* e *in vivo*, determinaram os efeitos imunomoduladores da ayahuasca e dos seus principais alcaloides, harmina e DMT, e a sua capacidade de matar parasitas.

No teste de atividade antiparasitária *in vitro*, os parasitas foram adquiridos a partir de uma cultura celular de cardiomiócitos infetados e posteriormente foram suspensos num meio de cultura e colocados em 96 poços, onde foram adicionados os compostos em diferentes concentrações sendo que, a concentração máxima testada foi de 200 µg/mL. A ayahuasca demonstrou uma atividade moderada contra o parasita, com um valor de IC₅₀ de 95,78 µg/mL, enquanto o DMT isolado apresentou um IC₅₀ de 21,02 µg/mL. Já quando os parasitas foram incubados apenas com harmina, uma atividade ainda maior foi demonstrada, com um IC₅₀ de 6,37 µg/mL, indicando ser o composto mais promissor entre os que foram testados (81).

No teste de atividade antiparasitária *in vivo*, ratinhos foram inoculados com parasitas e durante 4 dias foram administrados com diferentes doses de ayahuasca (10 mg/kg de harmina e 10mg/kg de DMT), de harmina (10 mg/kg e 100 mg/kg) e de DMT (10 mg/kg e 100 mg/kg). A harmina demonstrou a maior atividade, reduzindo significativamente os níveis de parasitemia em ratinhos. Curiosamente, a combinação de harmina e DMT aumentou os níveis de parasitemia, sugerindo um efeito modulador da resposta imunológica por parte do DMT interferindo na eficácia da harmina (81).

Combinando os resultados dos testes de atividade antiparasitária *in vitro* e *in vivo*, há evidências de que a ayahuasca e especialmente harmina, possuem potencial para o tratamento da Doença de Chagas. A harmina destacou-se ao mostrar maior atividade redutora da parasitemia e ser moduladora positiva da resposta imunológica. Estes resultados enfatizam a necessidade de mais estudos para entender melhor os mecanismos de ação destas

substâncias de forma a melhor aferir da sua utilidade concreta no tratamento da Doença de Chagas (81).

5 Potencial Futuro e Perspetivas

As plantas enteógenas cada vez mais têm ganho atenção da ciência e dos investigadores, pois pesquisas recentes têm demonstrado resultados positivos. De facto, estas têm mostrado ser eficazes em tratar distúrbios mentais como é o exemplo da mistura ayahuasca. Para além dos seus potenciais farmacológicos, estas plantas são capazes de proporcionar aos seus usuários experiências de introspeção, podendo ajudá-los a enfrentar os seus traumas (3).

Além das aplicações médicas, há um crescente interesse na integração em práticas de bem-estar e desenvolvimento pessoal. Sessões terapêuticas utilizando psilocibina e outras plantas enteógenas estão a ser exploradas para melhorar a criatividade e facilitar a resolução de traumas emocionais. A legalização e a regulamentação destes tratamentos em alguns locais, como no estado de Oregon nos Estados Unidos e na cidade de Denver, Colorado, estão a abrir caminho para que no futuro estas terapias sejam regulamentadas no resto do mundo e que possam chegar mais pacientes (88,89).

A crescente aceitação dos enteógenos está a impulsionar investimentos significativos em pesquisas. Universidades como Johns Hopkins no Estados Unidos e Imperial College em Londres têm centros dedicados para a investigação de plantas psicadélicas onde efetuam ensaios clínicos rigorosos para entender melhor as suas propriedades (90,91).

A investigação de plantas enteógenas tem um futuro promissor. Novas descobertas têm o objetivo de ampliar as aplicações terapêuticas e a compreensão dos seus mecanismos de ação.

6 Conclusões

A presente monografia permitiu identificar 5 plantas com potencial uso tradicional em terapêutica moderna. Porém verificou-se a existência de um número reduzido de artigos com estudos que comprovassem os efeitos terapêuticos das plantas selecionadas. Em humanos foi identificado apenas um estudo observacional, sendo esta uma limitação significativa.

Uma das razões para o baixo número de artigos selecionados será o facto da procura pela literatura ter sido reduzida temporalmente, procurando apenas por publicações a partir do ano de 2010 até ao ano de 2024. 26% dos artigos analisados foram classificados como artigos que se focavam na determinação, análise e identificação dos constituintes das plantas. Vários deles foram elaborados para permitir a sua melhor identificação por laboratórios forenses.

Com base nos resultados obtidos e na revisão da literatura, fica evidente que o uso terapêutico das plantas enteógenas apresenta um potencial terapêutico, especialmente nas áreas onde os tratamentos convencionais muitas vezes falham, como no tratamento de dependências e transtornos mentais. Observou-se que 4 das 5 plantas estudadas apresentam possíveis capacidades de tratamento para dependência de substâncias, como álcool, MOR e outros opióides. Isto mostra que no futuro, estas plantas enteógenas poderão vir a ser consideradas como uma opção terapêutica para tratar tais transtornos.

O futuro da investigação sobre plantas enteógenas é promissor, com um crescente interesse científico e público, mas é necessário reconhecer que ainda existem poucos estudos que investiguem e determinem a eficácia e segurança das plantas enteógenas em humanos de forma fiável.

Além disto, barreiras culturais e legais impedem pesquisas mais abrangentes, o que enfatiza a necessidade de mudanças políticas baseadas em evidências científicas.

Em conclusão, as plantas enteógenas aparentam ter potencial para revolucionar tratamentos médicos, especialmente nas áreas onde os métodos convencionais falham. É necessário então que se realize um maior número de ensaios clínicos, para garantir a segurança, qualidade e eficácia, já que o uso destas plantas ainda é feito, maior parte das vezes, baseado apenas no seu uso tradicional e nos estudos *in vivo* existentes.

Referências bibliográficas

1. Feng LY, Battulga A, Han E, Chung H, Li JH. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. Vol. 25, *Journal of Food and Drug Analysis*. Elsevier Taiwan LLC; 2017. p. 461–71.
2. Bathje GJ, Majeski E, Kudowor M. Psychedelic integration: An analysis of the concept and its practice. *Front Psychol*. 2022 Aug 4;13.
3. Betânia M, Albuquerque B. RELIGIÃO E EDUCAÇÃO: OS SABERES DA AYAHUASCA NO SANTO DAIME 1 [Internet]. Available from: <http://www.dhi.uem.br/gtreligiao>
4. Metzner R. Entheogenic rituals, shamanism and green psychology. Vol. 4, *European Journal of Ecopsychology*. 2013.
5. Carod-Artal FJ. Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas. Vol. 30, *Neurología*. Spanish Society of Neurology; 2015. p. 42–9.
6. Tupper K. Entheogenic healing: The spiritual effects and therapeutic potential of ceremonial ayahuasca use [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/307968674>
7. Winkelman M. Introduction: Evidence for entheogen use in prehistory and world religions. *J Psychedelic Stud*. 2019 Sep 13;3(2):43–62.
8. Winkelman MJ. Hallucinogens and Entheogens [Internet]. 2015. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/313869589>
9. Farnsworth NR. Hallucinogenic Plants Various chemical substances are known to be the active hallucinogenic principles in many plants.
10. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The therapeutic potential of psilocybin. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
11. Bowden HW, Stewart OC. Peyote Religion: A History. *Am Hist Rev*. 1989 Oct;94(4):1164.
12. Doesburg-van Kleffens M, Zimmermann-Klemd AM, Gründemann C. An Overview on the Hallucinogenic Peyote and Its Alkaloid Mescaline: The Importance of Context, Ceremony and Culture. *Molecules*. 2023 Dec 5;28(24):7942.
13. Swogger MT, Walsh Z. Kratom use and mental health: A systematic review. Vol. 183, *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 134–40.
14. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. Vol. 130, *International Journal of Legal Medicine*. Springer Verlag; 2016. p. 127–38.
15. Mastinu A, Anyanwu M, Carone M, Abate G, Bonini SA, Peron G, et al. The Bright Side of Psychedelics: Latest Advances and Challenges in Neuropharmacology. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
16. Herraiz T, Guillén H, Arán VJ, Salgado A. Identification, occurrence and activity of quinazoline alkaloids in *Peganum harmala*. *Food and Chemical Toxicology*. 2017 May 1;103:261–9.

17. Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari M, Shayegh J. Pharmacological and Therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids. Vol. 7, Pharmacognosy Reviews. 2013. p. 199–212.
18. Russo EB. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. Chem Biodivers. 2007 Aug 21;4(8):1614–48.
19. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. Pharmacology. 2022;107(3–4):131–49.
20. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. Exp Clin Psychopharmacol. 2016 Aug 1;24(4):229–68.
21. Alper KR, Lotsof HS, Kaplan CD. The ibogaine medical subculture. J Ethnopharmacol. 2008 Jan;115(1):9–24.
22. Mosca A, Chiappini S, Miuli A, Mancusi G, Santovito MC, Di Carlo F, et al. Ibogaine/Noribogaine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review of the Current Literature. Curr Neuropharmacol. 2022 Oct 20;21(11):2178–94.
23. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. Curr Neuropharmacol. 2019 Jan 7;17(2):108–28.
24. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. A Systematic Review on the Therapeutic Effects of Ayahuasca. Vol. 12, Plants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
25. White E, Kennedy T, Ruffell S, Perkins D, Sarris J. Ayahuasca and Dimethyltryptamine Adverse Events and Toxicity Analysis: A Systematic Thematic Review. Int J Toxicol. 2024 Jun 16;43(3):327–39.
26. Nielson JL, Megler JD. Ayahuasca as a Candidate Therapy for PTSD. In: The Therapeutic Use of Ayahuasca. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. C1–C1.
27. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. Neuropsychopharmacology. 2017 Oct 1;42(11):2105–13.
28. Depressive disorder (depression) [Internet]. [cited 2024 Jun 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
29. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L, et al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. Molecules. 2022 Apr 14;27(8):2520.
30. Rosa WE, Hope S, Matzo M. Palliative Nursing and Sacred Medicine: A Holistic Stance on Entheogens, Healing, and Spiritual Care. Journal of Holistic Nursing. 2019 Mar 18;37(1):100–6.
31. Blainey MG. Forbidden Therapies: Santo Daime, Ayahuasca, and the Prohibition of Entheogens in Western Society. J Relig Health. 2015 Feb 1;54(1):287–302.
32. UNODC. Drogas: marco legal [Internet]. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>

33. UC Berkeley BCSP. Psychedelics, the Law and Politics [Internet]. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://psychedelics.berkeley.edu/law/>
34. Schultes RE. Psychoactive plants in need of chemical and pharmacological study. Vol. 93, Proc. Indian Acad. Sci. (Plant Sci.). 1984.
35. Cinosi E, Martinotti G, Simonato P, Singh D, Demetrovics Z, Roman-Urrestarazu A, et al. Following “the Roots” of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
36. Hassan Z, Muzaimi M, Navaratnam V, Yusoff NHM, Suhaimi FW, Vadivelu R, et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Feb;37(2):138–51.
37. Johari IS, Harun N, Sofian ZM, Shoaib M. Pentylene-tetrazol-like stimulus is not produced following naloxone-precipitated mitragynine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 Nov 1;238(11):3183–91.
38. Harun N, Kamaruzaman NA, Mohamed Sofian Z, Hassan Z. Mini review: Potential therapeutic values of mitragynine as an opioid substitution therapy. Vol. 773, *Neuroscience Letters.* Elsevier Ireland Ltd; 2022.
39. Karunakaran T, Ngew KZ, Zailan AAD, Mian Jong VY, Abu Bakar MH. The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 24;13.
40. Kerrigan S, Basiliere S. Kratom: A systematic review of toxicological issues. *WIREs Forensic Science.* 2022 Jan 6;4(1).
41. Hossain R, Sultana A, Nuinoon M, Noonong K, Tangpong J, Hossain KH, et al. A Critical Review of the Neuropharmacological Effects of Kratom: An Insight from the Functional Array of Identified Natural Compounds. Vol. 28, *Molecules.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
42. Meireles V, Rosado T, Barroso M, Soares S, Gonçalves J, Luís Â, et al. *Mitragyna speciosa*: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples. *Medicines.* 2019 Mar 4;6(1):35.
43. Preve E, Kuypers KPC, Theunissen EL, Esposito G, Ramaekers JG, Pasquini M, et al. Clinical Implications of Kratom (*Mitragyna speciosa*) Use: a Literature Review. *Curr Addict Rep.* 2023 May 12;10(2):317–34.
44. Prozialeck WC, Avery BA, Boyer EW, Grundmann O, Henningfield JE, Kruegel AC, et al. Kratom policy: The challenge of balancing therapeutic potential with public safety. *International Journal of Drug Policy.* 2019 Aug;70:70–7.
45. Mohamad Aris Mohd Moklas, Noor Azuin Suliman, Che Norma Mat Taib, Mohamad Taufik Hidayat Baharuldin. Sedative, Cognitive Impairment and Anxiolytic Effects of Acute *Mitragyna Speciosa* in Rodents. *J US China Med Sci.* 2013 Mar 28;10(1).
46. Kruegel AC, Grundmann O. The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology.* 2018 May;134:108–20.

47. Aslam N, Wani AA, Nawchoo IA, Bhat MA. Distribution and Medicinal importance of *Peganum harmala*-A review [Internet]. Vol. 2, International Journal of Advanced Research. 2014. Available from: <http://www.journalijar.com>
48. Niroumand MC, Farzaei MH, Amin G. Medicinal properties of *Peganum harmala* L. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy: a review. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2015 Feb;35(1):104–9.
49. Anstis DG, Liyu J, Davison EK, Sperry J. Alkaloids from the entheogenic plant *Peganum harmala*. *Aust J Chem*. 2023 May 4;76(5):264–78.
50. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. β -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*. 2010 Mar;48(3):839–45.
51. Fortunato JJ, Réus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Stertz L, Kapczinski F, et al. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov;33(8):1425–30.
52. Wang P, Karakose E, Liu H, Swartz E, Ackeifi C, Zlatanovic V, et al. Combined Inhibition of DYRK1A, SMAD, and Trithorax Pathways Synergizes to Induce Robust Replication in Adult Human Beta Cells. *Cell Metab*. 2019 Mar;29(3):638-652.e5.
53. Roy S, Mohammad T, Gupta P, Dahiya R, Parveen S, Luqman S, et al. Discovery of Harmaline as a Potent Inhibitor of Sphingosine Kinase-1: A Chemopreventive Role in Lung Cancer. *ACS Omega*. 2020 Sep 1;5(34):21550–60.
54. Alper KR, Stajčić M, Gill JR. Fatalities Temporally Associated with the Ingestion of Ibogaine. *J Forensic Sci*. 2012 Mar 23;57(2):398–412.
55. Cleversley K. *Tabernanthe iboga - Iboga* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 29]. Available from: <https://entheology.com/plants/tabernatnthe-iboga-iboga/>
56. Underwood MS, Bright SJ, Les Lancaster B. A narrative review of the pharmacological, cultural and psychological literature on ibogaine. *J Psychedelic Stud*. 2021 May 11;5(1):44–54.
57. Samorini G. The Bwiti religion and the psychoactive plant *Tabernanthe iboga* (Equatorial Africa) [Internet]. 1995 [cited 2024 Jun 29]. Available from: https://www.samorini.it/doc1/sam/bui_int.htm
58. Samorini G. Adam, Eve and Iboga [Internet]. [cited 2024 Jun 29]. Available from: https://www.yumpu.com/en/document/read/25973702/adam-eve-and-iboga-giorgio-samorini-network#google_vignette
59. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. Psychoactive Substances of Natural Origin: Toxicological Aspects, Therapeutic Properties and Analysis in Biological Samples. *Molecules*. 2021 Mar 5;26(5):1397.
60. Graziano S, Orsolini L, Rotolo MC, Tittarelli R, Schifano F, Pichini S. Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Jun 15;15(5).

61. Glick SD, Maisonneuve IM, Szumlinski KK. Chapter 2 Mechanisms of action of ibogaine: Relevance to putative therapeutic effects and development of a safer iboga alkaloid congener. In 2001. p. 39–53.
62. Bouso JC, dos santos RG. Ayahuasca - Technical Report 2021.
63. Ruffell S, Netzband N, Bird C, Young AH, Juruena MF. The pharmacological interaction of compounds in ayahuasca: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020 Dec;42(6):646–56.
64. Ruffell SGD, Crosland-Wood M, Palmer R, Netzband N, Tsang W, Weiss B, et al. Ayahuasca: A review of historical, pharmacological, and therapeutic aspects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports*. 2023 Dec 2;2(4).
65. Estrella-Parra EA, Almanza-Pérez JC, Alarcón-Aguilar FJ. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. Vol. 9, *Natural Products and Bioprospecting*. Springer; 2019. p. 251–65.
66. Pic-Taylor A, da Motta LG, de Moraes JA, Junior WM, Santos A de FA, Campos LA, et al. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*. 2015 Sep 1;118:102–10.
67. Silva J. Tese acadêmica - Efeitos terapêuticos da ayahuasca em indivíduos com sintomas de stress pós-traumático. 2018;
68. Kaasik H, Souza RCZ, Zandonadi FS, Tófoli LF, Sussulini A. Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *J Psychoactive Drugs*. 2021;53(1):65–75.
69. Valêncio LF. Estudo analisa a composição química de amostras de ayahuasca [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.cienciapsicodelica.com.br/post/estudo-analisa-composicao-quimica-de-ayahuasca>
70. Savoldi R, Polari D, Pinheiro-da-silva J, Silva PF, Lobao-Soares B, Yonamine M, et al. Behavioral changes over time following ayahuasca exposure in zebrafish. *Front Behav Neurosci*. 2017 Jul 28;11.
71. Hemby SE, McIntosh S, Leon F, Cutler SJ, McCurdy CR. Abuse liability and therapeutic potential of the *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids mitragynine and 7-hydroxymitragynine. *Addiction Biology*. 2019;24(5):874–85.
72. Yusoff NHM, Hassan Z, Murugaiyah V, Müller CP. The effect of mitragynine on extracellular activity of brain dopamine and its metabolites. *Brain Res Bull*. 2022 Jan 1;178:1–8.
73. Maxwell EA, King TI, Kamble SH, Raju KSR, Berthold EC, León F, et al. Pharmacokinetics and Safety of Mitragynine in Beagle Dogs. *Planta Med*. 2020 Nov 1;86(17):1278–85.
74. Boffa L, Ghè C, Barge A, Muccioli G, Cravotto G. Alkaloid Profiles and Activity in Different *Mitragyna speciosa* Strains.
75. Goh YS, Karunakaran T, Murugaiyah V, Santhanam R, Abu Bakar MH, Ramanathan S. Accelerated solvent extractions (Ase) of mitragynine from *Mitragyna speciosa* korth. (kratom) leaves: Evaluation of its cytotoxicity and antinociceptive activity. *Molecules*. 2021 Jun 2;26(12).

76. Biradar SM, Joshi H, Tarak KC. Cerebroprotective Effect of Isolated Harmine Alkaloids Extracts of Seeds of *Peganum harmala* L. on Sodium Nitrite-induced Hypoxia and Ethanol-induced Neurodegeneration in Young Mice. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013 Nov 15;16(23):1687–97.
77. Henriques GM, Anjos-Santos A, Rodrigues IRS, Nascimento-Rocha V, Reis HS, Libarino-Santos M, et al. Ibogaine Blocks Cue- and Drug-Induced Reinstatement of Conditioned Place Preference to Ethanol in Male Mice. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 21;12.
78. Paškulin R, Jamnik P, Danevčič T, Koželj G, Krašovec R, Krstić-Milošević D, et al. Metabolic plasticity and the energy economizing effect of ibogaine, the principal alkaloid of *Tabernanthe iboga*. *J Ethnopharmacol*. 2012 Aug 30;143(1):319–24.
79. Rodríguez-Cano BJ, Kohek M, Ona G, Alcázar-Córcoles MÁ, dos Santos RG, Hallak JEC, et al. Underground ibogaine use for the treatment of substance use disorders: A qualitative analysis of subjective experiences. *Drug Alcohol Rev*. 2023 Feb 1;42(2):401–14.
80. Gianfratti B, Tabach R, Sakalem ME, Stessuk T, Maia LO, Carlini EA. Ayahuasca blocks ethanol preference in an animal model of dependence and shows no acute toxicity. *J Ethnopharmacol*. 2022 Mar 1;285.
81. Katchborian-Neto A, Santos MFC, Vilas-Boas DF, dos Santos EG, Veloso MP, Bueno PCP, et al. Immunological Modulation and Control of Parasitaemia by Ayahuasca Compounds: Therapeutic Potential for Chagas's Disease. *Chem Biodivers*. 2022 Oct 1;19(10).
82. Santos BWL, Moreira DC, Borges TKDS, Caldas ED. Components of *Banisteriopsis caapi*, a Plant Used in the Preparation of the Psychoactive Ayahuasca, Induce Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *Molecules*. 2022 Apr 1;27(8).
83. Mash DC. IUPHAR – invited review - Ibogaine – A legacy within the current renaissance of psychedelic therapy. *Pharmacol Res*. 2023 Apr;190:106620.
84. Winkelman M. Psychedelics as Medicines for Substance Abuse Rehabilitation: Evaluating Treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Curr Drug Abuse Rev*. 2015 Jan 27;7(2):101–16.
85. Alijanpour S, Jafaripour S, Ghasemzadeh Z, Khakpai F, Zarrindast MR. Harmaline potentiates morphine-induced antinociception via affecting the ventral hippocampal GABA-A receptors in mice. *Eur J Pharmacol*. 2021 Feb 15;893.
86. Annuar NAK, Azlan UK, Mediani A, Tong X, Han R, Al-Olayan E, et al. An insight review on the neuropharmacological effects, mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity of mitragynine. Vol. 171, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2024.
87. Zhu Z, Zhao S, Wang C. Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Antiparasitic Activities of *Peganum harmala* and Its Ingredients: A Review. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
88. Oregon's legal psilocybin clinics draw hundreds – mostly from out of state • Oregon Capital Chronicle [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://oregoncapitalchronicle.com/2023/11/28/8851/>
89. Kuta S. Adults Can Now Use Magic Mushrooms With Supervision in Oregon | Smithsonian [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.smithsonianmag.com/smart-news/adults-can-now-use-magic-mushrooms-with-supervision-in-oregon-180981386/>

90. Publications | Research groups | Imperial College London [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/psychedelic-research-centre/research/publications/>
91. Johns Hopkins Center for Psychedelic and Consciousness Research [Internet]. [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/research/psychedelics-research>