

***Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir e *Anadenanthera colubrina* como alternativas no tratamento da adicção às drogas**

Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir and *Anadenanthera colubrina* as alternatives in drug addiction treatment

Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir y *Anadenanthera colubrina* como alternativas en el tratamiento de la adicción a las drogas

Recebido: 25/03/2021 | Revisado: 03/04/2021 | Aceito: 08/04/2021 | Publicado: 18/04/2021

Patrícia Caroline Machado de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-7235>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: patricia_caroline4@outlook.com

Italo Nunes Arrais de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9072-9844>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: italonunes@alu.ufc.br

Lucas Luan Lima Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7235-6650>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: lucasluanhbkg@gmail.com

André Luiz Ozorio Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8345-8273>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ozorioandre6@gmail.com

Jôslanne dos Santos Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-5847>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: joslannesoes@hotmail.com

Karina Aparecida da Silva Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-9858>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: karina_as@outlook.com.br

Melquisedeque da Rocha Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-4925>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: melqueviana15@hotmail.com

Maurício Pires de Moura do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3762-6712>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: maur.moura@ufpi.edu.br

Resumo

A adicção às drogas é considerada um problema de saúde pública a nível mundial. Há poucas opções farmacoterapêuticas eficazes para o tratamento desta condição. Contudo, o uso de moléculas alucinógenas serotoninérgicas provenientes de plantas utilizadas em contextos religiosos como as encontradas na casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* e nas sementes da *Anadenanthera colubrina* possuem grande potencial terapêutico ao reduzir comportamentos adictivos associados à abstinência. Este artigo apresenta as características etnofarmacológicas, fitoquímicas, farmacológicas e toxicológicas que podem embasar o estudo das plantas *Mimosa tenuiflora* e *Anadenanthera colubrina* no tratamento da adicção às drogas. No decorrer desta revisão narrativa, foram avaliados 159 textos onde foi possível observar que existem justificativas que podem endossar a investigação terapêutica destas plantas, principalmente ao se verificar a presença de moléculas alucinógenas serotoninérgicas como a N, N-dimetiltriptamina e a 5-OH-N, N-dimetiltriptamina, abrindo, portanto, a possibilidade do desenvolvimento e produção de novas opções terapêuticas anti-adictivas.

Palavras-chave: Produtos naturais; Alucinógenos; Abuso de drogas.

Abstract

Drug addiction is considered a worldwide public health problem. There are few effective pharmacotherapeutic options for this condition treatment. However, the use of serotonergic hallucinogenic molecules from plants used in religious contexts such as those found in *Mimosa tenuiflora* root bark and *Anadenanthera colubrina* seeds have great therapeutic

potential by reducing addictive behaviors associated with abstinence. This paper presents the ethnopharmacological, phytochemical, pharmacological, and toxicological characteristics that can support the plants study *Mimosa tenuiflora* and *Anadenanthera colubrina* in drug addiction treatment. During this in narrative review, 159 texts were evaluated where it was possible to observe that there are justifications that can endorse the therapeutic investigation of these of these plants, especially when verifying the presence of serotonergic hallucinogenic molecules such as N, N-dimetiltriptamine and 5-OH-N, N-dimetiltriptamine opening, therefore, the possibility of developing and producing new anti-addict therapeutic options.

Keywords: Natural products; Hallucinogens; Drug abuse.

Resumen

La adicción a las drogas se considera un problema global de salud pública. Hay pocas opciones farmacoterapéuticas eficaces para el tratamiento de esta afección. Sin embargo, el uso de moléculas alucinógenas serotoninérgicas de plantas utilizadas en contextos religiosos como las que se encuentran en la corteza de la raíz de *mimosa tenuiflora* y em las semillas de *Anadenanthera colubrina* tienen un gran potencial terapéutico al reducir las conductas adictivas asociadas con la abstinencia. Este artículo presenta las características etnofarmacológicas, fitoquímicas, farmacológicas y toxicológicas que pueden apoyar el estudio de las plantas de *Mimosa tenuiflora* y *Anadenanthera colubrina* em el tratamiento de la adicción. En el transcurso de esta revisión narrativa se evaluaron 159 textos en los que se pudo observar que existen justificaciones que pueden avalar la investigación terapéutica de estas plantas, especialmente al verificar la presencia de moléculas alucinógenas serotoninérgicas como N, N-dimetiltriptalina y 5-OH-N, N-dimetiltriptanina, que abren, por lo tanto, la posibilidad de desarrollar y producir nuevas opciones terapéuticas atíadicas.

Palabras clave: Productos naturales; Alucinógenos; Abuso de drogas.

1. Introdução

Adicção às drogas é o termo usado para o estágio crônico mais grave do distúrbio do uso de substâncias, no qual há um substancial perda de autocontrole e um consumo compulsivo, apesar do desejo de parar e a despeito dos graves problemas de saúde adquiridos com o hábito (Liu & LI, 2018; Volkow *et al.* 2016; Zou *et al.*, 2017). De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), a adicção às drogas é um problema mundial de saúde pública. Cerca de 276 milhões de pessoas usaram alguma droga de abuso pelo menos uma vez em 2016 e as mortes causadas pelo uso dessas substâncias aumentaram em 60% entre 2000 e 2015 (UNODC, 2019).

Nos Estados Unidos da América (EUA) o abuso de tabaco, álcool e drogas ilícitas exige anualmente U\$700 bilhões em custos relacionados ao crime, perda de produtividade no trabalho e assistência médica (Volkow *et al.*, 2016). Já no Brasil, o gasto total com as principais drogas consumidas no País é estimado em U\$ 1,2 bilhão por ano (Teixeira, 2016).

Para o tratamento desse grave problema a farmacoterapia atual apresenta um pequeno número de opções disponíveis (Sloan *et al.*, 2017). Embora os tratamentos existentes possam reduzir a mortalidade, a maior parte é baseada na substituição a longo ou a curto prazo da droga por uma medicação dirigida ao mesmo sistema de receptores farmacológicos, reduzindo a abstinência e o “craving” (Degenhardt *et al.*, 2009). A metadona é um exemplo de opção (Ali *et al.*, 2017; Noble & Marie, 2019) porém, apesar de ser útil no tratamento de adictos à opioides, é capaz de causar efeitos adversos graves como cardiotoxicidade (Alinejad *et al.*, 2015; Lusettia *et al.*, 2016; Soni *et al.*, 2018).

A metadona é um dos três medicamentos aprovados pelo governo dos EUA para o tratamento de adictos à opioides, os outros são a buprenorfina e a naltrexona (Lobmaier *et al.*, 2010). Para o tratamento da adicção ao álcool estão registrados o naltrexona, acomprosato e dissufiram (Soyka *et al.*, 2008) e para a cocaína, embora vários agentes farmacológicos tenham sido testados, nenhum se mostrou eficaz (Xi; Gardner, 2008).

A farmacoterapia da adicção às drogas é uma das áreas na farmacologia em que é evidente a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes. Uma fonte tradicional para a descoberta de novas opções terapêuticas está no conhecimento popular de plantas medicinais (Bedell *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2018; Fedotova *et al.*, 2017; Nabavi *et al.*, 2017; Shal *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2017). O Brasil, nessa perspectiva, assume papel de destaque pois possui uma larga tradição no uso de plantas medicinais influenciada por culturas europeias, africanas e na tradição indígena local. Cerca de 20% do total de espécies catalogadas no mundo faz parte de sua flora, consistindo, portanto, em um dos países com maior diversidade biológica (Dutra *et al.*, 2016).

Como consequência, o Brasil é uma das maiores reservas naturais para Novas Entidades Químicas (NEQ) com potencial terapêutico ainda a serem explorados (Albuquerque *et al.*, 2007; Cartaxo *et al.*, 2010; Newman, 2017).

O uso tradicional de plantas medicinais é um hábito observado em todas as regiões deste país, incluindo a região nordestina (Almeida *et al.*, 2010) e diversas atividades farmacológicas já foram atribuídas às plantas dessa região (Bezerra *et al.*, 2018; Ferreira *et al.*, 2017; Penido *et al.*, 2017; Sousa *et al.*, 2018). Espécies como a *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir e *Anadenanthera colubrina* conhecidas popularmente como “jurema preta” e “angico branco”, respectivamente, são largamente distribuídas no nordeste brasileiro (Souza *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.*, 2015). Em suas composições, encontram-se alcaloides indólicos (Gaujac *et al.*, 2012b) como o *N, N*- dimetiltryptamina (DMT) ao qual é atribuído a atividade anti-adictiva da Ayahuasca tanto em estudos pré-clínicos (Cata-Preta *et al.*, 2018) quanto clínicos (Cruz & Nappo, 2018; Hamill *et al.*, 2019; Riba *et al.*, 2014).

O interesse sobre o potencial anti-adictivo de alcaloides indólicos como o DMT, provém de efeitos observados com outros alcaloides indólicos como a ibogaína presente na casca da raiz do arbusto *Tabernanthe iboga* encontrado na floresta tropical da África Ocidental (Schep *et al.*, 2016; Heink *et al.*, 2017). O DMT e a ibogaína são alucinógenos e, assim como estes, outros alucinógenos, classificados como clássicos (ex. dietilamida do ácido lisérgico – LSD, psilocibina e psilocina), também apresentam um histórico de grande potencial farmacológico no tratamento da adicção às drogas (Bogenschutz & Ross, 2018). Em comum, essas moléculas possuem mecanismos de ação semelhantes, atuando como agonistas serotoninérgicos (Santos *et al.*, 2016).

Este artigo objetiva realizar um levantamento de características etnofarmacológicas, botânicas, fitoquímicas e toxicológicas da *Mimosa tenuiflora* e a *Anadenanthera colubrina*. A partir destes levantar a possibilidade destas plantas serem investigadas cientificamente, com base no que se discute atualmente sobre o potencial terapêutico de alucinógenos, como opções farmacológicas no tratamento da adicção às drogas.

2. Metodologia

Este trabalho foi elaborado em forma de pesquisa qualitativa de revisão narrativa. As revisões narrativas são trabalhos desenvolvidos para descrever e debater o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um tema específico, sob uma perspectiva teórica ou conceitual. Os textos comportam uma análise da literatura científica na interpretação crítica do autor (Rother, 2007). As revisões narrativas não são caracterizadas por uma metodologia rigorosa e dados replicáveis em nível quantitativos, porém são fundamentais para a atualização sobre um tema específico, possibilitando o desenvolvimento de novas ideias, métodos ou subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada (Elias *et al.*, 2012; Vosgerau & Romanowski, 2014).

Para tal, foram feitas buscas nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Lilacs utilizando os descritores: “*Mimosa tenuiflora*”; “jurema preta”; “*Anadenanthera colubrina*”; “angico branco”; “hallucinogens”; “addiction”; “serotonergic molecules”; “adverse effects”; “pharmacological activities”, isolados ou de forma combinada, sem delimitar um intervalo temporal. O critério utilizado para inclusão das publicações foi ter os descritores no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona ao tema. Os artigos excluídos não apresentavam o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações recuperadas em mais de uma das bases de dados. Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido

o recuperadas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos, não tendo ocorrido exclusão de publicações. Posteriormente, foi realizada a leitura completa dos 159 textos e escrita da revisão narrativa (Costa, 2015).

3. Resultados e Discussão

A etnofarmacologia mística de alucinógenos naturais: breve histórico e experiência mística.

Os alucinógenos são utilizados pela humanidade há milhares de anos como ferramentas de conexão entre o terreno e o sagrado. Essa conexão é descrita como uma experiência mística. Existem vários relatos de experiências místicas a partir do uso de alucinógenos sem serem em um contexto religioso (Barrett & Griffiths, 2018; Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Porém, os relatos originais provêm de contextos religiosos. São várias as civilizações, em diferentes partes do mundo, que utilizaram e utilizam, milenarmente, alucinógenos. Por exemplo, na América Central os Astecas chamavam cogumelos ricos em psilocibina de “Teonanácatl” que pode ser traduzido como “carne de Deus” (Griffiths *et al.*, 2019; Guzman, 1983; Schultes *et al.*, 2001) evidências arqueológicas indicam que o peyote (*Lophophora williamsii*) era usado há mais de 5000 anos em ritos cerimoniais praticados por ameríndios (Carod-Artal, 2015) na Sibéria, xamãs consomem *Amanita muscaria*, um tipo de cogumelo largamente distribuído na região (Nyberg, 1992) e na América do Sul, a Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*) é utilizada por índios sul-americanos em cerimônias religiosas (Malcom & Lee, 2017).

Por milênios, o uso de alucinógenos em cerimônias religiosas foi restrito aos líderes religiosos como feiticeiros, xamãs, pajés e curandeiros (Crocq, 2007). A experiência mística ocorreria, somente através de um ritual que abrange, até mesmo, o período do dia mais adequado para a sua execução. Por exemplo, a cerimônia do Santo Daime ocorre sempre após o anoitecer (Talin & Sanabria, 2017) assim como o ritual dos índios mazatecas, do sul do México, que só consomem seus cogumelos alucinógenos durante à noite (Nyberg, 1992). Em rituais religiosos, além do uso espiritual, os alucinógenos eram utilizados para outros fins como o uso do extrato do peyote para curar picadas de serpentes, escorpiões e feridas cutâneas (Carod-Artal, 2015). Entretanto, o uso primordial visa a busca pela experiência mística. Essa experiência mística foi definida por Stace (1960) e Hood (2003) como, em essência, sentimentos de união e interconexão com todas as pessoas e coisas, uma sensação de sacralidade, de paz, alegria e de transcendência do tempo e do espaço, inefabilidade e uma crença intuitiva de que a experiência é uma fonte de verdade objetiva sobre a natureza da realidade.

As sensações elencadas por Stace (1960) e Hood (2003) podem ser observadas no relato de um voluntário que recebeu 20 mg/70 kg de psilocibina em uma pesquisa realizada por Barrett & Griffiths (2018) no Hospital Johns Hopkins.

“Na minha mente, senti-me instintivamente assumindo a postura de oração na minha cabeça. Eu estava de joelhos, com as mãos cruzadas na minha frente e me curvava a essa força. Eu não estava assustado ou ameaçado de forma alguma. Era mais sobre reverência. Eu estava mostrando meu respeito. Fiquei humilhado e honrado por estar nesta presença. Essa presença foi um sentimento, não algo que vi ou ouvi. Eu apenas senti isso, mas parecia mais real do que qualquer realidade que experimentei. E era um lugar familiar também. Um que eu já havia sentido antes. Foi quando me rendi a isso, que senti como se eu fosse embora. Eu tinha ido embora ... ou devo dizer que essa parte terrena de mim estava. Ainda estava no sofá em algum tipo de animação suspensa aguardando meu retorno. Eu estava no vazio. Esse vazio tinha uma qualidade estranha e indescritível, pois não havia nada além de um sentimento de amor incondicional e eterno. Parecia que minha alma estava se deliciando com a sensação desse espaço. Não tenho ideia de quanto tempo isso durou. O tempo e o espaço não existiam lá... eram todas as diferentes manifestações desse sentimento de amor em que me vi envolvido.”

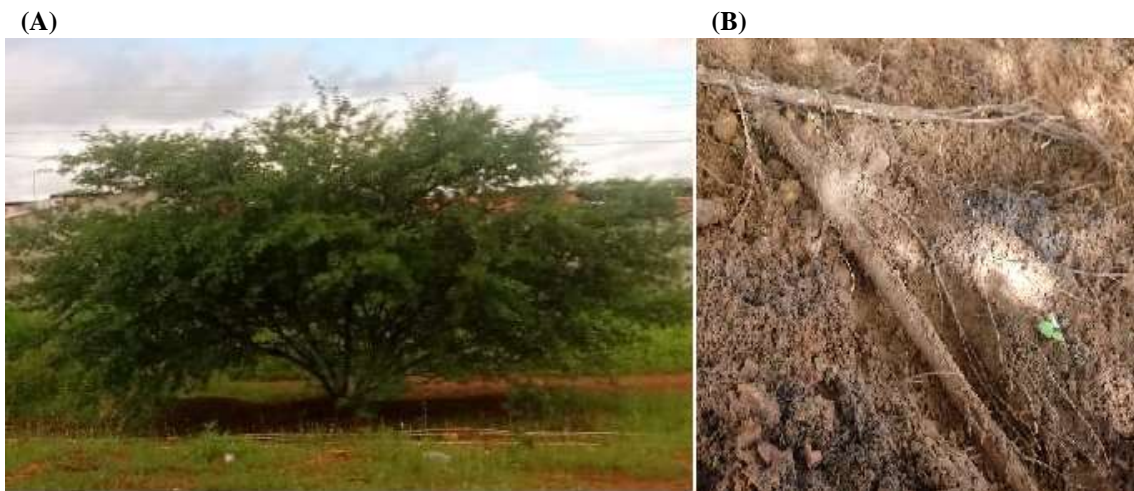
Etnofarmacologia mística e fitoquímica da *Mimosa tenuiflora* e *Anadenanthera colubrina*.

De forma similar aos exemplos já citados, as plantas *M. tenuiflora* (Figura 1A) e *A. colubrina* (Figura 2A) também são utilizadas, há tempos, com o mesmo intuito místico e religioso. Da *M. tenuiflora* se obtém o “vinho jurema” ou “ajucá” empregado nos rituais indígenas, xamânicos, bem como em alguns cultos afro-brasileiros (Souza *et al.*, 2008). Já a *A. colubrina*

é utilizada como fonte para a produção de um pó que os índios da tribo venezuelana Piaroa batizaram de “yopo” (Rodd, 2002).

Feita, preferencialmente, a partir da casca da raiz da *M. tenuiflora* (Figura 1B), o “vinho jurema” é obtido por um processo que consiste na retirada da casca e sua maceração. A casca é cozida na água por um longo período em uma panela de barro feita especialmente para a ocasião, até que a bebida adquira uma consistência espessa e uma coloração escura (Mota & Barros, 2002). Após um certo período de descanso, a bebida é separada do bagaço e consagrada com fumaça de cachimbo para, então, ser ingerida (Bairrão, 2003; Grünewald, 2018).

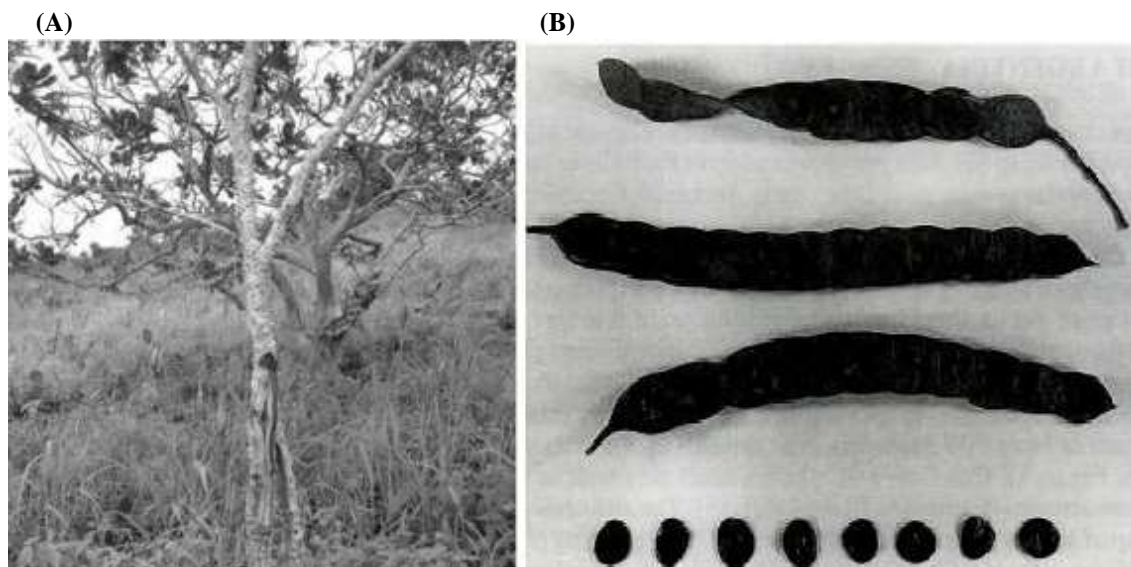
Figura 1 *Mimosa tenuiflora*. “jurema preta”, município de Picos, estado do Piauí, nordeste do Brasil (A). Raiz da *Mimosa tenuiflora*, parte da planta utilizada na fabricação do “vinho jurema” (B).



Fonte: Autores.

O “yopo”, por sua vez, não é ingerido oralmente e sim “fungado”. Para tanto, suas sementes (Figura 2B) são tostadas, moídas e misturadas com cinzas ou com pó, à base de conchas queimadas. Para aspirar o “yopo”, os índios utilizam longos bambus ou tubos feitos a partir de ossos de pássaros (De Smet, 1985).

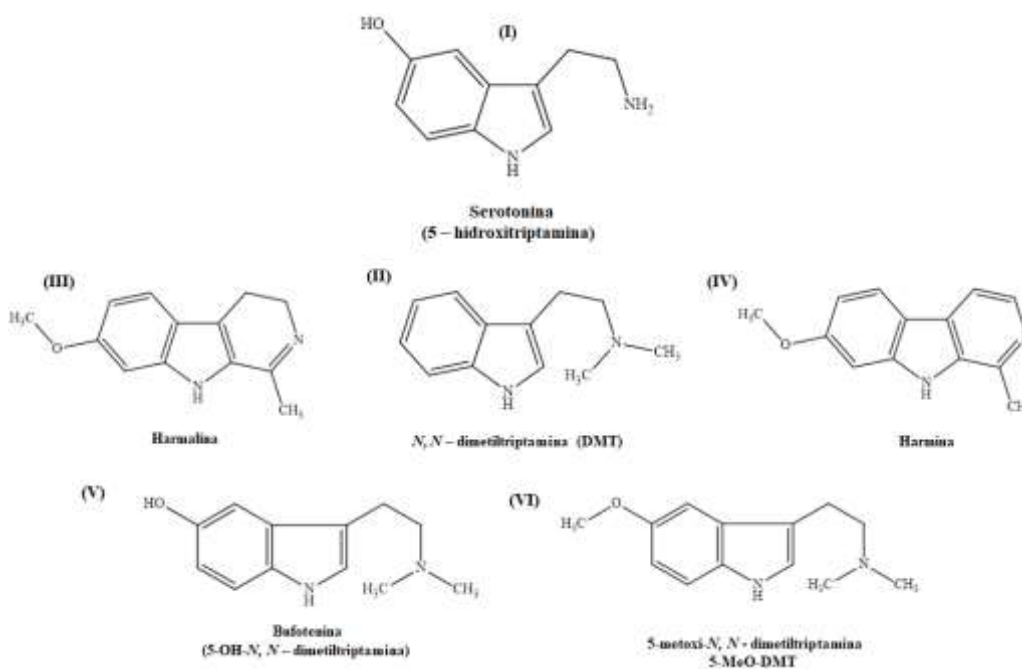
Figura 2. *Anadenanthera colubrina*. “angico branco” município de Caruaru, estado do Pernambuco, nordeste do Brasil (A). Em detalhe exemplos de sementes e de vagens da planta (B).



Fonte: (A) Monteiro *et al.*, (2016); (B) Torres (1998).

As sementes do *A. colubrina*, fonte vegetal do “yopo”, são ricas em alcaloides indólicos como a bufotenina (5-OH-dimetiltriptamina), 5-metoxi-triptamina (5-MeO-DMT) e DMT (Miller *et al.*, 2019). A casca da raiz de *M. tenuiflora* possui, na sua composição, substâncias triptamínicas como a harmina, harmalina e o DMT (Torres & Repke, 2006). A essas moléculas são atribuídos os efeitos transcendentais descritos nos rituais religiosos (Figura 3).

Figura 3. Alcaloides indólicos semelhantes estruturalmente à serotonina (I) encontradas na casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* (II, III e IV) e nas sementes da *Anadenanthera colubrina* (II, V e VI).



Fonte: Autores.

Os alucinógenos clássicos como a psilocina e a psilocibina, componentes dos cogumelos utilizados pelos Astecas e xamãs siberianos, e as moléculas que compõem as raízes da *M. tenuiflora* e as sementes da *A. colubrina* são semelhantes

estruturalmente a serotonina (5-HT) (Figura 3.). Ao serem absorvidas essas substâncias produzem um estado alterado de consciência resultante da ativação dos receptores 5-HT_{2A}. O efeito é comumente descrito como uma experiência mística e espiritual com alterações no processamento dos pensamentos, das emoções e uma profunda modificação na percepção da realidade (Gaujac *et al.*, 2012a; Vepsäläinen *et al.*, 2005).

Mecanismo anti-adictivo de alucinógenos serotoninérgicos.

Nos últimos 10 anos, poucas substâncias para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos foram lançadas no mercado farmacêutico. Atualmente, a maioria dos tratamentos disponíveis são derivados dos agentes lançados nos anos 50, considerados, até hoje, como os anos mágicos da psicofarmacologia (Ciccocioppo, 2017). Durante esse período, o sistema dopaminérgico se consolidou como o principal alvo terapêutico de doenças como o parkinson, esquizofrenia e adicção às drogas (Chen *et al.*, 2017; Diana, 2011; Howes *et al.*, 2017; Volkow *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2019). Porém, outros neurotransmissores estão comprovadamente envolvidos em distúrbios neuropsiquiátricos como, por exemplo, a 5-HT (Marazzitia, 2017).

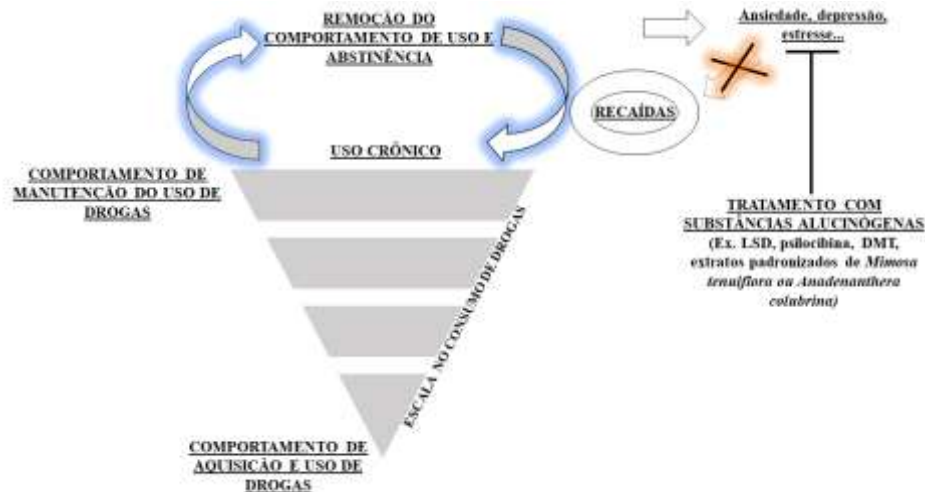
Especificamente, em relação a adicção às drogas, já nos anos 60, antes de suas proibições, resultados promissores no tratamento de adictos às drogas submetidos à intervenção farmacológica com alucinógenos clássicos (ex. LSD e psilocibina) demonstravam que a 5-HT deveria ser considerada como um neurotransmissor relevante na consolidação do processo adictivo (Bogenschutz & Johnson, 2016; Winkelman, 2014).

Atualmente, sabe-se que a 5-HT está envolvida em etapas da adicção às drogas, como o reforço (Wei *et al.*, 2018) e na transição para a compulsão e manutenção do consumo de drogas (Müller & Homberg, 2015). A participação serotoninérgica no processo adictivo renovou o interesse sobre a modulação dos receptores 5-HT como alvo farmacológico a ser pesquisado, e trouxe novamente à tona o potencial terapêutico dos alucinógenos (Byock, 2018; Kvam *et al.*, 2018; Schenberg, 2018; Winkelman, 2014).

O receptor 5-HT_{2A}, ativado por alucinógenos clássicos, faz parte de um subgrupo de receptores 5-HT₂ (ex. 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}) um dos 7 tipos de receptores 5HT (ex. 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇) (Halberstad, 2015; Roth, 2011; Glennon *et al.*, 1984). Como mecanismo farmacológico, a ligação dos alucinógenos ao receptor 5-HT_{2A} ativa o PLC mediada por Gq/11, que leva a formação de fosfatos de inositol e diacilglicerol, com consequente liberação de Ca²⁺ do retículo endoplasmático (López-Giménez & González-Maeso, 2018; Zhang & Stackman, 2015). Como resultado, efeitos típicos de um alucinógeno são observados (ex. alteração da percepção, do pensamento, das emoções e do humor) (Liadó-pelfort *et al.*, 2018; Smith, *et al.*, 1998). Ainda molecularmente, a administração *in vivo* dessas substâncias do tipo 5-HT_{2A} produz “down-regulation” na densidade de receptores 5-HT_{2A} no córtex cingulado anterior e no frontal medial. Logo, observa-se o aparecimento do fenômeno da tolerância, mas não de adicção (Gresch *et al.*; 2005). A diminuição da densidade de receptores 5HT_{2A} explica, em parte, seu efeito benéfico no tratamento de adictos já que fatores desencadeadores de recaídas como: aumento da ansiedade e resposta exagerada ao estresse, são observadas com o aumento de receptores 5HT_{2A} fronto-límbicos (Guiard & Giovanni, 2015; Murnane, 2019; Underwood *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2016).

O efeito anti-adictivo alcançado com o uso dessas substâncias parece ser devido à redução de comportamentos como o estresse e a ansiedade. Com o estresse e ansiedade elevados, comportamentos característicos na abstinência, o paciente adicto não resiste a mais uma dose e acaba em recaída. Assim, o principal efeito benéfico com o uso de alucinógenos ou de extratos/bebidas derivados de plantas alucinógenas como a *M. tenuiflora* e *A. colubrina* seria a “interrupção” do ciclo da adicção ao não promover a formação de sentimentos negativos (Figura 4). É nesse contexto que alucinógenos agonistas 5-HT estão sendo propostos, principalmente como um tratamento acessório, sendo realizado em pacientes selecionados com cautela (sem histórico de patologias pré-existentes, por ex. esquizofrenia) e com extremo cuidado na escolha das doses e supervisão médica. A figura 4 apresenta os efeitos alucinógenos serotoninérgicos na terapêutica.

Figura 4. Efeito dos alucinógenos serotoninérgicos (5-HT) no tratamento da adicção às drogas.



Fonte: Adaptado de Koob & Le Moal (2001).

Alucinógenos serotoninérgicos e as evidências na adicção às drogas

A experiência alucinógena com agonistas 5-HT_{2A} (ex. LSD, DMT, psilocibina etc.), possuem, claramente, um forte caráter espiritual que por vezes é citado como um fator de grande importância para o sucesso do tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos como a adicção às drogas. Os relatos de efeitos positivos de alucinógenos no tratamento da adicção às drogas não é algo recente na história da farmacologia. Desde a descoberta do LSD por Albert Hofmann nos anos 1940 e o isolamento/síntese da psilocibina nos anos 1950, houve uma explosão de pesquisas voltadas a aplicação terapêutica dessas substâncias em distúrbios neuropsiquiátricos como ansiedade, depressão, adicção às drogas e outros tipos de condições (Grof *et al.*, 1973; Rucker *et al.*, 2016). Abaixo serão apresentados alguns dos resultados obtidos com alucinógenos serotoninérgicos na adicção às drogas.

LSD

Atualmente sabe-se que o mecanismo de ação do LSD consiste na ativação de receptores 5-HT_{2A} com modulação significativa de receptores 5HT_{2C} e 5HT_{1A} (Das *et al.*, 2016) e historicamente o LSD tem sido relatado como uma substância benéfica no tratamento da adicção às drogas. O LSD foi sintetizado nos laboratórios Sandoz, a partir dos alcaloides do *ergot*, por Albert Hofmann em 1938 (Liechti, 2017). Apesar da síntese ter ocorrido em 1938, somente em 1943 é que suas propriedades psicoativas foram descobertas (Fusar-Poli & Bordgwardt, 2008). Em 1957, a partir de estudos com o LSD é que Osmond, dentre opções como “psicórmico” e “psicoplástico”, propôs o termo “psicodélico”. Para Osmond, “psicodélico” seria mais adequado pois representaria a manifestação da mente de forma que essas substâncias ajudariam a compreender nossa própria natureza (Osmond, 1957). A primeira onda de interesse sobre o potencial terapêutico do LSD durou até a década de 1970 quando o abuso no consumo recreativo culminou em sua proibição (Passie *et al.*, 2008). O próprio Osmond foi o pioneiro a relatar resultados promissores em testes de alcoolismo crônico com LSD (Osmond, 1957). Além da adicção ao álcool, o LSD foi avaliado em adictos à heroína. Em 1973, voluntários adictos à heroína, tratados durante 12 meses com LSD tiveram uma redução significativa em sintomas de abstinência (Savage & McCabe, 1973).

A partir do ressurgimento no interesse na aplicação terapêutica de alucinógenos, novos trabalhos têm sido desenvolvidos. Em uma meta-análise realizada em 2012 por Krebs e Johansen, 6 estudos foram selecionados com 536 participantes (Krebs & Johansen, 2012). A meta-análise concluiu que uma única dose de LSD está associada a redução no uso indevido de álcool. Mais recentemente, um estudo com camundongos submetidos ao tratamento com LSD demonstrou redução significativa no consumo de álcool (Alper *et al.*, 2018).

Psilocibina

Após a síntese do LSD, Albert Hoffman continuou seus trabalhos nos laboratórios Sandoz. Em 1957, Hoffmann isola a psilocibina a partir de cogumelos do gênero *Psilocybe mexicana*. A psilocibina (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina) é uma indolealquilamina substituída e pertence ao grupo das triptaminas alucinógenas (Passie *et al.*, 2002). Como mecanismo de ação a psilocibina liga-se fortemente aos receptores 5-HT_{2A}, porém, também é um agonista moderado dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} (Daniel & Haberman, 2018). De forma semelhante aos dados observados com o LSD, a psilocibina também apresentou grande potencial no tratamento de adictos e foi testada na dependência ao cigarro e ao álcool.

Em um trabalho realizado com quinze fumantes submetidos a administração de psilocibina com até três sessões de 20 mg/70 kg ou 30 mg/70 kg apresentou um resultado bastante promissor. De acordo com esse estudo, dos quinze participantes, doze obtiveram êxito na tentativa de parar de fumar (Garcia-Romeu *et al.*, 2015). Em um outro trabalho, dez voluntários que receberam diferentes doses de psilocibina (0,3 mg/kg ou 0,4 mg/kg) relataram melhora significativa na redução de consumo de álcool (Bogenschutz *et al.*, 2015; Garcia-Romeu *et al.*, 2015). As críticas sobre os trabalhos acima citados referem-se ao pequeno tamanho das amostras. Porém, os poucos indícios de que esta molécula pode ser útil no tratamento da adicção ao alcoolismo e ao tabagismo reforça a possibilidade da aplicação terapêutica de substâncias serotoninérgicas na adicção às drogas.

Ayahuasca

Os efeitos transcendentais e espirituais relatados com o uso de alucinógenos e sua influência na prevenção de recaídas na adicção às drogas pode ser observada no perfil dos frequentadores de religiões que tradicionalmente utilizam alucinógenos em seu culto. No caso do Santo Daime e/ou União do Vegetal, a experiência mística aliada ao ritual religioso parece influenciar preventivamente o consumo de substâncias. A ayahuasca, uma bebida indígena da amazônica, é feita a partir da decocção de cascas de *Banisteriopsis caapi* (rica em alcaloides beta-carbolina) e folhas do arbusto *Psychotria viridis* (rica em DMT, uma agonista 5-HT_{2A} também encontrado na casca da raiz de *M. tenuiflora* e nas sementes da *Anadenanthera colubrina*) (Hamill *et al.*, 2019).

Existem fortes evidências experimentais que demonstram uma menor prevalência de pessoas com problemas relacionados ao uso de drogas e usuários de ayahuasca (Fábregas *et al.*, 2010), seja em adultos ou adolescentes (Doering-Silveria *et al.*, 2005). Além disso, em um estudo brasileiro realizado com quarenta usuários de “crack” tratados com ayahuasca foi possível observar que, em um ambiente religioso, como no ritual do Santo Daime, o sentimento de espiritualidade e a autoestima são potencializados facilitando sua recuperação (Cruz & Nappo, 2018).

Ibogaína

Outro alcaloide indólico com sucesso no tratamento de adictos é a ibogaína. A ibogaína é um alucinógeno obtido a partir das cascas do arbusto Iboga, nativo da África Ocidental, possuindo propriedades alucinógenas (Litjens & Brunt, 2016). A história dos efeitos anti-adictivos da ibogaína foram descobertos por Howard Lotsof ao relatar redução da síndrome de abstinência em usuários de opiodes que receberam 19 mg/kg da substância (Noller *et al.*, 2018). A ibogaína produz efeitos significativos na redução da autoadministração de diferentes tipos de drogas (Belgers *et al.*, 2016) como também, facilita a recuperação da sobriedade em pacientes adictos (Mash *et al.*, 2018). Além disso, os efeitos anti-adictos de ibogaína demonstram ser de grande duração já que após doze meses de tratamento, com uma única dose de ibogaína, pacientes adictos a opiodes ainda apresentavam redução nos sintomas de abstinência e uso reduzido de opiodes (Noller *et al.*, 2018).

Moléculas alucinógenas serotoninérgicas encontradas na casca da raiz de *M. tenuiflora* e nas sementes de *A. colubrina*

Até este tópico, este trabalho apresentou duas características importantes que devem ser considerados na escolha de

produtos naturais promissores no tratamento da adicção às drogas. As duas plantas, *M. tenuiflora* e *A. colubrina*, inserem-se neste perfil. Ambas possuem o uso etnofarmacológico místico e ambas apresentam, em sua composição, moléculas alucinógenas com propriedades serotoninérgicas. A seguir, uma breve descrição destas moléculas.

N, N- dimetiltriptamina (DMT) ou “molécula do espírito”

O DMT é o alcaloide indólico responsável pela atividade alucinógena do vinho jurema. Na natureza, o DMT é encontrado em uma grande variedade de espécies de mamíferos e plantas (Carbonaro & Gatch, 2016). Na *M. tenuiflora*, a presença de DMT pode ser alterada por aspectos sazonais como o mês do ano, a idade e a parte da planta coletada. Entretanto, o DMT encontra-se sempre em maior quantidade nas cascas do caule e da raiz da planta (Gaujac *et al.*, 2012a; Nicasio *et al.*, 2005). Quimicamente o DMT é uma molécula pequena (peso molecular = 188,27 g/mol) e lipofílica, características que facilitam a sua passagem pela barreira hematoencefálica (BHC) (Pajouhes & Lenz, 2005). Todavia, uma vez ingerido por via oral o DMT pode ser metabolizado por monoamino oxidases (MAO) e ter sua biodisponibilidade reduzida (Riba *et al.*, 2015).

Semelhante a composição química do chá de ayahuasca, no vinho jurema, além do DMT existem, β -carbolinas (ex. harmina e harmalina) que inibem a MAO e favorecem a sua biodisponibilidade (Meckes-Lozoya *et al.*, 1990). Uma vez no sistema nervoso central (SNC) e de forma similar a outros alucinógenos como a LSD ou psilocibina, o DMT ativa o receptor 5-HT_{2A}, um receptor acoplado a proteína Gq encontrado em áreas do cérebro de mamíferos como o córtex e em áreas subcorticais como o hipocampo, tálamo, estriado e amígdalas (Carhart-Harris & Nutt, 2017; Descarries *et al.*, 2006). Como a ingestão de DMT influencia a criatividade, sonhos, imaginação, e sintomas que se assemelham aos relatos de experiências de quase morte, acredita-se que essa molécula esteja envolvida na concepção da consciência humana (Carbonaro & Gatch, 2016). Por conta desses profundos efeitos sobre a psiquê humana, o DMT ficou conhecido como “molécula do espírito” (Cameron & Olsen, 2018; Kometer & Vollenweider, 2018; Kraehenmann, 2017).

5-OH-N, N-dimetiltriptamina (Bufotenina)

A bufotenina, sintetizada pela primeira vez em 1934 por Wieland, é um derivado N-alquilado da 5-HT encontrada em plantas como a *Piptadenia peregrina* e *P. macrocarpa* (Mimosaceae), em cogumelos *Amanita* (spp) e nas glândulas da pele de sapos (*Bufo* spp) (Tittarelli *et al.*, 2015). Como mecanismo farmacológico a bufotenina é capaz de ativar o receptor 5HT_{2A} (Fozard & Mobarok, 1978; Glennon *et al.*, 1984; Tittarelli *et al.*, 2015). Contudo, apesar de ser uma substância triptamínica, isômero molecular da psilocina (Chamakura, 1994) e semelhante estruturalmente a outras substâncias alucinógenas, o fato dessa substância ser pouco solúvel em lipídio gera dúvidas a respeito do seu potencial alucinógeno (Barar *et al.*, 2016; Migliaccio *et al.*, 1981; Omidi & Barar, 2012). A despeito dessa característica físico-química a descrição dos efeitos centrais da bufotenina, após a sua administração oral (100 mg), demonstra que a molécula é capaz de produzir efeitos psicoativos clássicos semelhantes aos de outras substâncias triptamínicas (Ott, 2001). Em estudos realizados com roedores, foi possível observar efeitos centrais como ansiogênese e sedação. Além disso, a bufotenina foi detectada no cérebro de roedores, 24 horas após sua administração (Vigerelli *et al.*, 2018).

5-MeO-DMT

A 5-MeO-DMT, por sua vez, é uma molécula com comprovadas propriedades psicoativas alucinógenas (Szabo *et al.*, 2014). A 5-MeO-DMT foi sintetizada em 1936, porém sua utilização remonta de períodos pré-colombianos em culturas indígenas a partir de preparações botânicas ou a partir do veneno do sapo *Bufo alvarius* (Davis *et al.*, 2019; Weil & Davis, 1994). Endógena no ser humano (Guchhait, 1976) a 5-MeO-DMT está entre as substâncias triptamínicas categorizadas como novas substâncias psicoativas (Davis *et al.*, 2019) e considerada como uma potencial molécula substituta da metileno-dioxi-metanfetamina

(MDMA, “ecstasy”) (Shen *et al.*, 2009).

Em relação ao seu mecanismo de ação, a 5-MeO-DMT possui certas diferenças quando comparada a outras moléculas psicodélicas triptamínicas. Por exemplo, a 5-MeO-DMT apresenta atividade agonista não seletiva para o receptor 5-HT, sendo capaz de ativar tanto os receptores 5-HT_{1A} quanto o 5-HT_{2A} (Jiang *et al.*, 2016) com, entretanto, maior afinidade sobre os receptores 5-HT_{1A} (Spencer *et al.*, 1987). A 5-MeO-DMT é capaz de inibir a recaptação de 5-HT, porém possui pouco efeito sobre a sua liberação (Nagai *et al.*, 2007). Relatos de autoadministração em seres humanos revelam modificações na percepção da visão, audição e noção de tempo e espaço (Ott, 2001). Devido a MAO a ingestão oral de 5-MeO-DMT não produz efeitos psicoativos observados na administração por outras vias como a intranasal ou sublingual (Davis *et al.*, 2019; McKenna & Towers, 1984; Ott, 2001).

β-carbolinas: harmina e harmalina

As β-carbolinas são alcaloides indólicos largamente distribuídos na natureza podendo serem encontrados em plantas, produtos alimentares, em criaturas marinhas, insetos, mamíferos e em tecidos e fluidos corporais humanos. Estruturalmente essas moléculas possuem um anel tricíclico indol de piridina [3,4-b] (Dakic *et al.*, 2016; Cao *et al.*, 2007). As β-carbolinas harmina e harmalina são encontradas na *Peganum harmala* L. (Fortunato *et al.*, 2010). A essas duas moléculas são atribuídas diversas atividades biológicas como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antitumorais e anti-hipertensivos (Jiménez *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2017). Mas as atividades que mais se destacam no contexto dos efeitos psicodélicos de bebidas como a ayahuasca ou o vinho jurema são suas comprovadas atividades anti-enzimáticas.

Tanto a harmina e a harmalina são inibidores de enzimas como a acetilcolinesterase (AChE), a mieloperoxidase (MPO) e a MAO (Li *et al.*, 2018). A esta última cabe a responsabilidade de metabolizar a 5-HT (Pithadia & Jain, 2009). As β-carbolinas agem em bebidas como a ayahuasca ou o vinho jurema como um protetor reduzindo a metabolização de compostos como o DMT, prolongando sua cinética e consequentemente viabilizando sua ação sobre os receptores 5-HT_{2A}.

Riscos no uso da *M. tenuiflora* e *A. colubrina* no tratamento da adicção às drogas

Qualquer tipo de substância de origem natural ou não, cogitada para o tratamento de alguma patologia deve ser avaliada quanto ao seu grau de toxicidade. A preocupação com o impacto sobre a saúde pública e os efeitos sobre os diversos sistemas de um organismo multicelular devem sempre ser considerados. Geralmente, os testes consistem em um *screening* e padronização do perfil toxicológico completo de uma NEQ ou extrato natural. Estes ensaios envolvem toxicidade aguda, subcrônica e crônica; toxicidade reprodutiva; toxicidade no desenvolvimento embrionário, irritação ocular e cutânea, hipersensibilidade; fototoxicidade; estudos toxicocinéticos (Rovida *et al.*, 2015; Shukla *et al.*, 2010).

Nesse contexto, apesar de poucos dados sobre a segurança da *M. tenuiflora* e da *A. colubrina* estarem disponíveis, pode-se pressupor seus efeitos tóxicos com base no que já se sabe sobre efeitos adversos decorrentes do uso de outras substâncias serotoninérgicas.

Síndrome serotoninérgica

Uma preocupação quando se considera uma substância agonista 5-HT é a possibilidade de o paciente desenvolver síndrome serotoninérgica. A 5-HT é uma monoamina com várias funções no SNC, onde podem ser citadas: a modulação da concentração, cognição, memória e termorregulação. No sistema periférico a 5-HT também desenvolve efeitos de suma importância como, por exemplo, motilidade gastrointestinal, motilidade uterina, vasoconstrição e broncoespasmo (Filip & Bader, 2009).

Com base na distribuição dos efeitos centrais e periféricos da 5-HT qualquer substância que, de alguma forma, altere

sua concentração pode desequilibrar a homeostase desses sistemas. Esse risco envolve, também, a modulação de sua biossíntese e seu metabolismo. A 5-HT é sintetizada a partir do aminoácido triptofano que após ação da triptofano hidroxilase é convertido em 5-hidroxi-triptofano sendo, posteriormente, convertido em 5-HT por ação da dopa descarboxilase. A biossíntese descrita não ocorre no SNC, mas este absorve a 5-HT da circulação. A enzima metabolizadora da 5-HT é a MAO que age convertendo a 5-HT em 5-hidroxiindol acetaldeído que através do aldeído desidrogenase produz o ácido acético do 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) (Pithadia & Jain, 2009).

A toxicidade da 5-HT, conhecida como síndrome serotoninérgica é causada por um excesso de 5-HT no cérebro e, na maioria das vezes, o motivo resulta da ação de drogas. É grande o número de medicamentos que podem causar a síndrome como os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da MAO (Volpi-Abadie *et al.*, 2013). Como características clínicas os pacientes apresentam alterações neuromusculares: tremor, hiperreflexia (reflexos involuntários) e clonus (contração muscular involuntária); autonômicas: midríase (dilatação da pupila), taquicardia (aumento da frequência cardíaca) e taquipneia (aumento da frequência respiratória), além de excitação, agitação, delírio e confusão (Foong *et al.*, 2018). A utilização de inibidores da MAO juntamente com moléculas agonistas 5-HT pode desencadear a síndrome e esse é um importante risco a ser ponderado ao se propor um tratamento baseado no uso de agonistas serotoninérgicos, que possuem em sua composição inibidores da MAO como as β -carbolinas encontradas na casca da raiz da *M. tenuiflora*.

Transtorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD) e “Bad trip”

Anteriormente conhecido pelo nome *flashback* o HPPD consiste em uma reexperimentação dos efeitos de alteração da realidade produzida pelo uso de alucinógenos mesmo que os efeitos agudos da droga já tenham cessado. HPPD consiste no aparecimento de pós-imagem, percepção de movimento em campos visuais periféricos, desfoque de pequenos padrões, efeitos de halo, macro e micropsia por muito tempo após a droga ter sido usada (Lerner *et al.*, 2014; Ly *et al.*, 2018). Já a *bad trip* corresponde a uma experiência ruim com o uso do alucinógeno que se assemelha a um sentimento de risco de morte. As características mais relatadas com a *bad trip* são uma sensibilidade excessiva a audição, ansiedade, palpitações e distorções visuais (Sellers, 2017).

Alterações na coordenação motora

Com base no descrito acima, o uso dessas substâncias, se não for realizado em um local e acompanhamento profissional adequados, podem ser muito perigosos. Alterações visuais e auditivas podem interferir diretamente com atividades que exigem coordenação motora mais refinada. Tanto uma atividade simples do dia a dia que necessite de atenção e cuidado (ex. atravessar a rua muito movimentada) quanto atividades laborais que exigem um certo grau de concentração e habilidade (ex. condução de veículos e máquinas) podem potencialmente colocar em risco a vida dos pacientes em tratamento e de terceiros (Byock, 2018).

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença com grande influência de fatores genéticos e ambientais. Ou seja, drogas (fator ambiental) podem contribuir com o aparecimento ou, até mesmo, com a precipitação de uma doença psicótica já pré-existente (Ham *et al.*, 2017). Os alucinógenos clássicos ativadores de receptores 5-HT_{2A} são relacionados como drogas capazes de provocar esquizofrenia. Existem, na literatura, dados fisiológicos que sustentam essa teoria como por exemplo uma quantidade maior de DMT na urina e no sangue de pacientes esquizofrênicos utilizados como controle após receberem inibidores de MAO (Papareli *et al.*, 2011).

Toxicidade aguda, embrionária e cutânea

O estudo toxicológico seja o agudo ou o crônico não foram realizados com doses padronizadas de extratos da casca da raiz de *M. tenuiflora* ou das sementes de *A. colubrina*, porém existem informações de toxicidade com outras partes das plantas. Envenenamentos de gado com folhas de *A. colubrina* foram relatadas por moradores de áreas rurais. Ricas em glicosídeos cianogênicos as folhas de *A. colubrina* podem provocar sinais clínicos clássicos de intoxicação cianídrica como salivação, tremores musculares, taquicardia e taquipnéia (Tokarnia *et al.*, 1999). Para a *M. tenuiflora* os efeitos tóxicos relatados consistem em intoxicações não muito graves como dermatite de contato (Lauriola & Corazza, 2016), a extremamente graves como a teratogenia observada em filhotes de ruminantes que se alimentavam em pastagens com a planta e na morte de embriões de cabras (Dantas *et al.*, 2012; Lauriola & Corazza, 2016). As principais características são anomalias craniofaciais, malformações oculares e má formação permanentes dos membros anteriores (Pimentel *et al.*, 2007). A teratogenia foi experimentalmente comprovada em ratas grávidas alimentadas com ração contendo *M. tenuiflora* (Gardner *et al.*, 2014; Medeiros *et al.*, 2008).

4. Conclusão

No que tange o estudo de substâncias obtidas a partir de plantas medicinais algumas etapas devem ser consideradas no delineamento estratégico como, por exemplo, as corretas identificação e coleta da espécie, a padronização dos extratos, determinação de margem de segurança, definição de doses e, enfim, a avaliação dos efeitos farmacológicos.

Como visto em todo o texto, existem várias justificativas que endossam a investigação terapêutica das plantas *M. tenuiflora* e *A. colubrina*. É título de nota o quanto substâncias similares às encontradas na *M. tenuiflora* e na *A. colubrina* apresentam efeitos positivos no tratamento do processo adictivo de diferentes tipos de drogas de abuso, sejam legais ou ilegais. Entretanto, é necessário que o planejamento e o desenvolvimento desse novo produto sejam alicerçados nos potenciais riscos inerentes ao uso dos mesmos.

O tratamento de pacientes adictos com alucinógenos deve ser um tratamento assistido e deve seguir protocolos específicos. Exclusões de pacientes devem ser claramente debatidas, principalmente a de pacientes com histórico familiar de patologias neuropsiquiátricas. Contudo, os relatos de experiências bem-sucedidas com substâncias agonistas 5-HT_{2A} no tratamento da adicção às drogas podem, potencialmente, também serem reproduzidas com o uso de plantas como a *M. tenuiflora* e *A. colubrina*. Essa afirmação merece destaque, já que existe um “vácuo” de opções terapêuticas disponíveis no mercado farmacêutico atual. Sobretudo, o estudo do potencial terapêutico de plantas como a *M. tenuiflora* e *A. colubrina* abre a possibilidade de avanço psicofarmacológico no tratamento de patologias como a adicção às drogas e na contribuição para respostas a questões voltadas à compreensão do processo adictivo.

Seria possível resolver definitivamente esse grave distúrbio com o uso de alucinógenos naturais ou sintéticos? Essa resposta só poderá ser respondida se não existirem restrições legais aos alucinógenos, seja na ciência básica ou clínica. Os relatos benéficos dos efeitos terapêuticos de moléculas alucinógenas seja na adicção às drogas ou outros distúrbios neuropsiquiátricos, aqui apresentados, mostram que as políticas públicas devem obedecer aos dados científicos e não o contrário. Com o devido apoio legal é possível projetar melhorias na disponibilização destas substâncias. Seria possível planejar estratégias tecnológicas que garantam mais segurança ao seu perfil toxicocinético. Nesse contexto, formas farmacêuticas de liberação imediata ou prolongada poderiam ser desenvolvidas para proteger o DMT da ação da MAO. Outras vias, já utilizadas como alternativa para o tratamento da adicção às drogas (ex. a via transdérmica usada para o tratamento do tabagismo), poderiam ser testadas. Por outro lado, também é importante a discussão sobre a influência de rituais religiosos no sucesso de tratamentos. Até que ponto estas substâncias podem ser eficazes fora desse contexto? Foram anos de proibição que precisam ser superados com muito trabalho. É assim que a ciência se desenvolve e tanto a *M. tenuiflora* quanto a *A. colubrina* podem servir como ferramentas na busca por uma compreensão maior desse grave distúrbio. Portanto, estas plantas devem ser consideradas como alternativas

viáveis para o desenvolvimento de tratamentos com fundamentação histórica e científica. Basta, para isso, apoio e trabalho.

Referências

- Albuquerque, U. P., Monteiro, J. M., Ramosa, M. A., & Amorim, E. L. C. (2007). Medicinal and magic plants from a public market in Northeastern Brazil. *The Journal of Ethnopharmacology*, 110(1), 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.010>
- Ali, S., Tahir, B., Jabeen, S., & Malik, M. (2017). Methadone treatment of opiate addiction: a systematic review of comparative studies. *Innovations in clinical Neuroscience*, 14(7-8), 8–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29616150/>
- Alinejad, S., Kazemi, T., Zamani, N., Hoffman, R. S., & Mehrpour, O. (2015). A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI journal*, 14, 577–600. <http://europepmc.org/article/PMC/4747000>
- Almeida, C. F., Ramos, M. A., Amorim, E. L., & Albuquerque, U. P. (2010). A comparison of knowledge about medicinal plants for three rural communities in the semi-arid region of northeast of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 27, 674–684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969057/>
- Alper, K., Dong, B., Shah, R., Sershen, H., & Vinod, K. Y. (2018). LSD Administered as a Single Dose Reduces Alcohol Consumption in C57BL/6J Mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 994. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00994>
- Bairrão, J. F. M. H. (2003). Raízes da Jurema. *Psicologia USP*, 14(1), 157–184. <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-65642003000100009>
- Barar, J., Rafi, M. A., Pourseif, M. M., & Omid, Y. (2016). Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *BioImpacts : BI*, 6(4), 225–248. <https://doi.org/10.15171/bi.2016.30>
- Barrett F.S., Griffiths R.R. (2017). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. In: Halberstadt, A. L., Vollenweider, F.X., Nichols D.E. (eds) Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Berlin: Springer https://doi.org/10.1007/7854_2017_474
- Bedell, S., Wells, J., Liu, Q., & Breivogel, C. (2019). Vitexin as na active ingredient in passion flower with potencial as na agent for nicotine cessation: vitexin antagonism of the expression of nicotine locomotor sensitization in rats. *Pharmaceutical biology*, 57(1), 8–12. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1561725>
- Belgers, M., Leenaars, M., Homberg, J. R., Ritskes-Hoitinga, M., Schellekens, A. F., & Hooijmans, C. R. (2016). Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. *Translational psychiatry*, 6(5), e826. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.71>
- Belzen, J. A., & Geels, A. (2003). *Mysticism: a variety of psychological perspectives*. New York: Rodopi.
- Bezerra, F. F. et al. (2018). Antidiarrheal activity of a novel sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracilaria cervicornis*. *Journal Ethnopharmacology*, 224, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.033>
- Bogenschutz, M. P. et al. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bogenschutz, M. P., & Johnson, M. W. (2016). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 64, 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002>
- Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 361–391. https://doi.org/10.1007/7854_2016_464
- Byock I. (2018). Taking Psychedelics Seriously. *Journal of palliative medicine*, 21(4), 417–421. <https://doi.org/10.1089/jpm.2017.0684>
- Cacic, V., Potkonyak, J., & Marshall, A. (2010). Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug and alcohol dependence*, 111(1-2), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.015>
- Cameron, L. P., & Olson, D. E. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2344–2357. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00101>
- Cao, R., Peng, W., Wang, Z., & Xu, A. (2007). beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. *Current medicinal chemistry*, 14(4), 479–500. <https://doi.org/10.2174/092986707779940998>
- Carbonaro, T. M., & Gatch, M. B. (2016). Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain research bulletin*, 126(Pt1), 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
- Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carod-Artal F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.07.003>
- Cartaxo, S. L., Souza, M. M., & de Albuquerque, U. P. (2010). Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 131(2), 326–342. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.003>

- Cata-Preta, E. G., et al. Ayahuasca and Its DMT- and β -carbolines - Containing Ingredients Block the Expression of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice: Role of the Treatment Environment. *Frontiers in pharmacology*, 9, 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00561>
- Chamakura, R. P. (1994). Bufotenine - a hallucinogen in ancient snuff powders of South America and a drug of abuse on the streets of New York City. *Forensic Science Review*. 6 (1), 1-18. <http://europepmc.org/article/MED/26270149>
- Chen, C., et al. (2018). Effect of Yulangsán Polysaccharide on the Reinstatement of Morphine-Induced Conditioned Place Preference in Sprague-Dawley Rats. *Neurochemical research*, 43(4), 918–929. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2497-8>
- Chen, W., et al. (2017). Role of Dopamine Signaling in Drug Addiction. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(21), 2440–2455. <https://doi.org/10.2174/1568026617666170504100642>
- Ciccocioppo R. (2017). Grand Challenge in Psychopharmacology: Setting Priorities to Shape a Bright Future. *Frontiers in psychiatry*, 8, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00015>
- Costa, P. H. A. et al. (2015). Desatando a trama das redes assistenciais sobre drogas: uma revisão narrativa da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva [online]*. 20(2), 395-406. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015202.20682013>
- Crocq, M. A. (2007). Aspectos históricos e culturais da relação do homem com as drogas aditivas. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 9(4), 355-361.
- Cruz, J. L., & Nappo, S. A. (2018). Is Ayahuasca an option for the treatment of crack cocaine dependence?. *Journal of Psychoactive Drugs*. 50(3), 247-255. 10.1080/02791072.2018.1447174.
- Dakic, v. et al. (2016). Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors. *PeerJ*. 4:e2727. <https://doi.org/10.7717/peerj.2727>
- Daniel, J., Haberman, M. (2018). Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *The mental health clinician*. 7(1), 24–28. 10.9740/mhc.2017.01.024.
- Dantas, A. F., et al. (2012). Embryonic death in goats caused by the ingestion of Mimosa teinuiflora. *Toxicon: official journal of the International Society on toxinology*. 59(5), 555–557. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.11.020>
- Das, S., Barnwal, P., Ramasamy, A., Sen, S., & Mondal, S. (2016). Lysergic acid diethylamide: a drug of 'use'?. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 6(3), 214–228. <https://doi.org/10.1177/2045125316640440>
- Davis, A. K., So, S., Lancelotta, R., Barsuglia, J. P., & Griffiths, R. R. (2019). 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 45(2), 161–169. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024>
- De Smet P. A. (1985). A multidisciplinary overview of intoxicating snuff rituals in the western hemisphere. *Journal of ethnopharmacology*. 13(1), 3–49. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(85\)90060-1](https://doi.org/10.1016/0378-8741(85)90060-1)
- Degenhardt, L. et al. (2009). Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug and alcohol dependence*. 105(1-2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.05.021>
- Descarries, L., Cornea-Hébert, V., & Riad, M. (2016). Cellular and subcellular localization of serotonin receptors in the central nervous system. In: Roth, B. L. *The serotonin receptors: from molecular pharmacology to human therapeutics*. Humana Press.
- Diana M. (2011). The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Frontiers in psychiatry*, 2, 64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
- Doering-Silveira, E. et al. (2005). Report on psychoactive drug use among adolescents using ayahuasca within a religious context. *The Journal of Psychoactive Drugs*. 37(2),141-144.
- Dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A., Riba, J., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 6(3), 193–213. <https://doi.org/10.1177/2045125316638008>
- Dutra, R. C., Campos, M. M., Santos, A. R., & Calixto, J. B. (2016). Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological research*. 112, 4–29. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>
- Elias, C. S. R. et al. (2012). Quando chega o fim? uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. SMAD. *Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas*. 8(1), 48-53. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762012000100008&lng=pt&tlng=pt.
- Fábregas, J. M. et al. (2010). Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug Alcohol Dependence*. 111(3), 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.024>
- Fedotova, J., et al. (2017). Therapeutic strategies for anxiety and anxiety-like disorders using plant-derived natural compounds and plant extracts. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie*, 95, 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.107>
- Ferreira, J. M., Fernandes-Silva, C. C., Salatino, A., Message, D., & Negri, G. (2017). Antioxidant Activity of a Geopropolis from Northeast Brazil: Chemical Characterization and Likely Botanical Origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2017, 4024721. <https://doi.org/10.1155/2017/4024721>
- Filip, M., & Bader, M. (2009). Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacological Reports*. 61(5), 761-777. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70132-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70132-X)

- Foong, A. L., Grindrod, K. A., Patel, T., & Kellar, J. (2018). Demystifying serotonin syndrome (or *serotonin toxicity*). *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 64(10), 720–727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315014/>
- Fortunato, J. J. et al. (2010). Effects of beta-carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: further evidence of antidepressant properties. *Brain Research Bulletin*. 81, 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.09.008>
- Fozard, J. R., & Mobarok Ali, A. T. (1978). Dual mechanism of the stimulant action of N,N-dimethyl-5-hydroxy-tryptamine (bufotenine) on cardiac sympathetic nerves. *European journal of pharmacology*, 49(1), 25–30. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90218-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90218-2)
- Fusar-Poli, P.; Borgwardt, S. (2008). Albert Hofmann, the father of LSD (1906–2008). *Neuropsychobiology*. 58, 53–54.
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*, 7(3), 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
- Gardner, D. et al. (2014). Teratogenic effects of *Mimosa tenuiflora* in a rat model and possible role of N-methyl- and N,N-dimethyltryptamine. *Journal of agricultural and food chemistry*. 62(30), 7398–7401. <https://doi.org/10.1021/jf5005176>
- Gaujac, A., Navickiene, S., Collins, M. I., Brandt, S. D., & de Andrade, J. B. (2012b). Analytical techniques for the determination of tryptamines and β -carbolines in plant matrices and in psychoactive beverages consumed during religious ceremonies and neo-shamanic urban practices. *Drug testing and analysis*. 4(7-8), 636–648. <https://doi.org/10.1002/dta.1343>
- Gaujac, A., Aquino, A., Navickiene, S., & Andrade, J. B. (2012a). Determination of N,N-dimethyltryptamine in *Mimosa tenuiflora* inner barks by matrix solid-phase dispersion procedure and GC-MS. *Journal of Chromatography B*. 881,107-110. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.11.014>
- Glennon, R. A., Titeler, M., & McKenney, J. D. (1984). Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences*. 35(25), 2505–2511. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90436-3)
- Gresch, P. J., Smith, R. L., Barrett, R. J., & Sanders-Bush, E. (2005). Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 30(9), 1693–1702. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300711>
- Griffiths, R. R., Hurwitz, E. S., Davis, A. K., Johnson, M. W., & Jesse, R. (2019). Survey of subjective "God encounter experiences": Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS one*. 14(4), e0214377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214377>
- Grof, S., Goodman, L. E., Richards, W. A., & Kurland, A. A. (1973). LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *International pharmacopsychiatr*. 8(3), 129–144. <https://doi.org/10.1159/000467984>
- Grünewald, R. A. (2018). Nas Trilhas da Jurema. *Religião & Sociedade*. 38(1), 110–135. <https://dx.doi.org/10.1590/0100-85872018v38n1cap05>
- Guchhait R. B. (1976). Biogenesis of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in human pineal gland. *Journal of neurochemistry*. 26(1), 187–190. <https://europepmc.org/article/MED/1255170>
- Guiard, B. P., & Di Giovanni, G. Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link?. *Frontiers in Pharmacology*. 6, 2015. 10.3389/fphar.2015.00046
- Guzman, G. (1983). *The genus psilocybe: a systematic revision of the known species including the history, distribution and chemistry of the hallucinogenic species*. Germany: J. Cramer.
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*. 277, 99–120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>
- Ham, S., Kim, T. K., Chung, S., & Im, H. I. (2017). Drug Abuse and Psychosis: New Insights into Drug-induced Psychosis. *Experimental neurobiology*. 26(1), 11–24. <https://doi.org/10.5607/en.2017.26.1.11>
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2019). Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Current neuropharmacology*. 17(2), 108–128. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>
- Heink, A., Katsikas, S., & Lange-Altman, T. (2017). Examination of the phenomenology of the Ibogaine treatment experience: role of altered states of consciousness and psychedelic experiences. *Journal of Psychoactive Drugs*. 49(3), 201–208. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1290855>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological psychiatry*. 81(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Jiang, X. L., Shen, H. W., & Yu, A. M. (2016). Modification of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced hyperactivity by monoamine oxidase A inhibitor harmaline in mice and the underlying serotonergic mechanisms. *Pharmacological reports: PR*. 68(3), 608–615. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.01.008>
- Jiménez, J., Riverón-Negrete, L., Abdullaev, F., Espinosa-Aguirre, J., & Rodríguez-Arnaiz, R. (2008). Cytotoxicity of the beta-carboline alkaloids harmine and harmaline in human cell assays in vitro. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. 60(4-5), 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2007.12.003>
- Kometer M., & Vollenweider F. X. (2016) Serotonergic Hallucinogen-Induced Visual Perceptual Alterations. In: Halberstadt A.L., Vollenweider F.X., Nichols D.E. (eds) *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*. Current Topics in Behavioral Neurosciences. 36. 257–282. Springer. https://doi.org/10.1007/7854_2016_461
- Koob, G., & Le Moal, M. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 24, 97–129. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0)

- Kraehenmann R. (2017). Dreams and Psychedelics: Neurophenomenological Comparison and Therapeutic Implications. *Current neuropharmacology*. 15(7), 1032–1042. <https://doi.org/10.2174/1573413713666170619092629>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Kvam, T. M., Stewart, L. H., & Andreassen, O. A. (2018). Psychedelic drugs in the treatment of anxiety, depression and addiction. Psykedeliske stoffer i behandling av angst, depresjon og avhengighet. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 138(18), 10.4045/tidsskr.17.1110. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.1110>
- Lauriola, M. M., & Corazza, M. (2016). Allergic contact dermatitis caused by argan oil, neem oil, and Mimosa tenuiflora. *Contact dermatitis*. 75(6), 388–390. <https://doi.org/10.1111/cod.12665>
- Lerner, A. G., & Shaul L. R. M. D. (2014). LSD flashbacks - the appearance of new visual imagery not experienced during initial intoxication: two case reports. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 51(4), 307-309.
- Li, S. P., et al. (2018). Analogous β -Carboline Alkaloids Harmaline and Harmine Ameliorate Scopolamine-Induced Cognition Dysfunction by Attenuating Acetylcholinesterase Activity, Oxidative Stress, and Inflammation in Mice. *Frontiers in pharmacology*. 9, 346. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00346>
- Lladó-Pelfort, L., et al. (2018). Effects of Hallucinogens on Neuronal Activity. *Current topics in behavioral neurosciences*. 36, 75–105. https://doi.org/10.1007/7854_2017_473
- Liechti M. E. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2114–2127. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.86>
- Litjens, R. P., & Brunt, T. M. (2016). How toxic is ibogaine? *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(4), 297–302. <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1138226>
- Liu, J. F., & Li, J. X. (2018). Drug addiction: a curable mental disorder? *Acta pharmacologica Sinica*, 39(12), 1823–1829. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0180-x>
- Lobmaier, P., Gossop, M., Waal, H., & Bramness, J. (2010). The pharmacological treatment of opioid addiction--a clinical perspective. *European journal of clinical pharmacology*, 66(6), 537–545. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0793-6>
- López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 45–73. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478
- Lusettia, M., Licata, M., Silingardi, E., Bonetti, L. R., & Palmiere, C. (2016). Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 39, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2016.01.016>
- Ly, C. et al. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*. 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Malcom, B. J., & Lee, K. C. (2017). Ayahuasca: an ancient sacrament for treatment of contemporary psychiatric illness?. *Mental Health Clinician*. 7(1), 39–45. <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.039>
- Marazzitia, D. (2017). Understanding the role of serotonin in psychiatric diseases. *F1000Res*. 6, 180. 10.12688/f1000research.10094.1
- Mash, D. C., Duque, L., Page, B., & Allen-Ferdinand, K. (2018). Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence: Clinical Observations and Treatment Outcomes. *Frontiers in Pharmacology*. 5(9), 529. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.0052>
- McKenna, D. J., & Towers, G. H. N. (1984). Biochemistry and Pharmacology of Tryptamines and β -Carbolines A Minireview. *Journal of Psychoactive Drugs*. 16(4), 347-358. 10.1080/02791072.1984.10472305
- Meckes-Lozoya, M. et al. (1990). N,N-dimethyltryptamine alkaloid in Mimosa tenuiflora bark (tepescohuite). *Archivos de investigacion medica*. 21(2), 175–177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2103707/>
- Medeiros, R. M., de Figueiredo, A. P., Benício, T. M., Dantas, F. P., & Riet-Correa, F. (2008). Teratogenicity of Mimosa tenuiflora seeds to pregnant rats. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 51(2), 316–319. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.06.012>
- Migliaccio, G. P., Shieh, T. L. N., Bym, S. R., Hathaway, B. A., & Nichols, D. E. (1981). “Comparison of solution conformational preferences for the hallucinogens bufotenin and psilocin using 360-MHz proton NMR spectroscopy”. *Journal of Medicinal Chemistry*. 24(2), 206–209. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm00134a016>
- Miller, M. J., Albarracín-Jordan, J., Moore, C., & Capriles, J. M. (2019). Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 116(23), 11207–11212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>
- Monteiro, J.M et al. (2006). Use and traditional management of *Anadenanthera colubrina*(Vell.) Brenan in the semi-arid region of northeastern Brazil. *J Ethnobiology Ethnomedicine*. 2, 6 <https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-6>
- Mota, C.N., & Barros, J. F. P. (2002). O complexo da jurema: representações e drama social negro-indígena. In: Mota, C.N., & Albuquerque, U. P. *As muitas faces da Jurema – de espécie botânica à divindade afro-indígena* (p. 19-60). Recife: Bagaço.
- Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The role of serotonin in drug use and addiction. *Behavioural brain research*. 277, 146–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>

- Murnane K. S. (2019). Serotonin 2A receptors are a stress response system: implications for post-traumatic stress disorder. *Behavioural pharmacology*. 30(2 and 3-Spec Issue), 151–162. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000459>
- Nabavi, S. M., Daglia, M., Braidly, N., & Nabavi, S. F. (2017). Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: A short review. *Nutritional neuroscience*. 20(3), 180–194. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1103461>
- Nagai, F., Nonaka, R., & Satoh Hisashi Kamimura, K. (2007). The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *European journal of pharmacology*. 559(2-3), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.075>
- Newman, D. J. (2017). The Influence of Brazilian Biodiversity on Searching for Human Use Pharmaceuticals. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 28(3), 402–414. <https://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20160225>
- Nicasio, M. D. P., Villarreal, M. L., Gillet, F., Bensaddek, L., & Fliniaux, M. A. (2005). Variation in the accumulation levels of N,N-dimethyltryptamine in micropropagated trees and in vitro cultures of *Mimosa tenuiflora*. *Natural Product Research*. 19(1), 61–67. <https://doi.org/10.1080/14786410410001658860>
- Noble, F., & Marie, N. (2019). Management of Opioid Addiction With Opioid Substitution Treatments: Beyond Methadone and Buprenorphine. *Frontiers in psychiatry*. 9, 742. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00742>
- Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 44(1), 37–46. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1310218>
- Nyberg, H. (1992) Religious use of hallucinogenic fungi: a comparison between Siberian and Mesoamerican cultures. *Karstenia*. 32, 71–80. <https://doi.org/10.29203/ka.1992.294>
- Omidi, Y., & Barar, J. (2012). Impacts of blood-brain barrier in drug delivery and targeting of brain tumors. *BioImpacts : BI*. 2(1), 5–22. <https://doi.org/10.5681/bi.2012.002>
- Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 66(3), 418–434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>
- Ott J. (2001). Pharmañopo-psychnautics: human intranasal, sublingual, intrarectal, pulmonary and oral pharmacology of bufotenine. *Journal of psychoactive drugs*. 33(3), 273–281. <https://doi.org/10.1080/02791072.2001.10400574>
- Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2(4), 541–553. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.541>
- Paparelli, A., Di Forti, A., Morrison, P. D., & Murray, R. M. (2011). Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 5(1). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00001>
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS neuroscience & therapeutics*. 14(4), 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction biology*. 7(4), 357–364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
- Paula, J. E. (1981). Estudo das estruturas internas das madeiras de dezesseis espécies da flora brasileira visando o aproveitamento econômico para a produção de álcool, carvão, coque e papel. *Brasil Florestal*. 11(47), 23–50.
- Penido, A. B. et al. (2017). Medicinal Plants from Northeastern Brazil against Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017, 7. <https://doi.org/10.1155/2017/1753673>
- Pimentel, L. A. et al. (2007). *Mimosa tenuiflora* as a Cause of Malformations in Ruminants in the Northeastern Brazilian Semiarid Rangelands. *Veterinary Pathology*. 44(6), 928–931. <https://doi.org/10.1354/vp.44-6-928>
- Pithadia, A. B., & Jain, S. M. (2009). 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials. *Journal of clinical medicine research*. 1(2), 72–80. <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.05.1237>
- Riba, J., McIlhenny, E. H., Bousso, J. C., & Barker, S. A. (2015). Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. *Drug testing and analysis*. 7(5), 401–406. <https://doi.org/10.1002/dta.1685>
- Rodd R. (2002). Snuff synergy: preparation, use and pharmacology of yopo and Banisteriopsis caapi among the Piaroa of southern Venezuela. *Journal of psychoactive drugs*. 34(3), 273–279. <https://doi.org/10.1080/02791072.2002.10399963>
- Rodrigues, P. M. S., Silva, J. O., Eisenlohr, P. V., & Schaefer, C. E. G. R. (2015). Climate change effects on the geographic distribution of specialist tree species of the Brazilian tropical dry forests. *Brazilian Journal of Biology*, 75(3), 679–684. <https://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.20913>
- Roth, B. L. (2011). 5-HT_{2A} serotonin receptor biology: Interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology*. 61(3), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.012>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2), v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Rovida, C. et al. (2015). Toxicity testing in the 21st century beyond environmental chemicals. *ALTEX*. 32(3), 171–181. <https://doi.org/10.14573/altex.1506201>
- Rucker, J. J., Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D., & Young, A. H. (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 30(12), 1220–1229. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>

- Savage, C., & McCabe, O. L. (1973). Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict. A controlled study. *Archives of general psychiatry*. 28(6), 808–814. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750360040005>
- Schenberg, E. E. (2018). Psychedelic-Assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development. *Frontiers in Pharmacology*. 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00733>
- Schep, L. J., Slaughter, R. J., Galea, S., & Newcombe, D. (2016). Ibogaine for treating drug dependence. What is a safe dose? *Drug and alcohol dependence*, 166, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.005>
- Schultes, R. E.; Hofmann, A., & Ratsch, C. (2001). *Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers*. (2a ed). Rev. Healing Arts Press.
- Sellers E. M. (2017). Psilocybin: good trip or bad trip. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 102(4), 580–584. <https://doi.org/10.1002/cpt.697>
- Shal, B., Ding, W., Ali, H., Kim, Y. S., & Khan, S. (2018). Anti-neuroinflammatory Potential of Natural Products in Attenuation of Alzheimer's Disease. *Frontiers in pharmacology*. 9, 548. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00548>
- Shen, H. W., Jiang, X. L., & Yu, A. M. (2009). Development of a LC-MS/MS method to analyze 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine and bufotenine, and application to pharmacokinetic study. *Bioanalysis*. 1(1), 87–95. <https://doi.org/10.4155/bio.09.7>
- Shukla, S. J., Huang, R., Austin, C. P., & Xia, M. (2010). The future of toxicity testing: a focus on in vitro methods using a quantitative high-throughput screening platform. *Drug discovery today*. 15(23-24), 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.07.007>
- Sloan, M. E., Gowin, J. L., Ramchandani, V. A., Hurd, Y. L., & Le Foll, B. (2017). The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 124, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.031>
- Smith, R. L., Canton, H., Barrett, R., & Sanders-Bush, E. (1998). Agonist Properties of N,N-Dimethyltryptamine at Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 61, 323–330. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00110-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00110-5)
- Soni, P., Namana, V., Aggarwal, N., Rai, A. K., & Kupfer, Y. (2018). Methadone Induced Near Fatal Cardiotoxicity Leading to Cardiac Arrest and Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A6925
- Sousa, G. A. et al. (2018). Gastroprotective effect of ethanol extracts of cladodes and roots of *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) on experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*. 218, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.009>
- Souza, R. S. O., Albuquerque, U. P., Monteiro, J. M., & Amorim, E. L. C. (2008). Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 51(5), 937-947. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132008000500010>
- Soyka, M. et al. (2008). World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: alcoholism. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 9(1), 6–23. [10.1080/15622970801896390](https://doi.org/10.1080/15622970801896390)
- Spencer, D.G., Glaser, T. & Traber, J. (1987). Serotonin receptor subtype mediation of the interoceptive discriminative stimuli induced by 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine. *Psychopharmacology*. 93, 158–166. <https://doi.org/10.1007/BF00179927>
- Stace, W. T. (1960). *Mysticism and philosophy*. MacMillan Press.
- Szabo, A., Kovacs, A., Frecska, E., & Rajnavolgyi, E. (2014). Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS one*. 9(8), e106533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106533>
- Talin, P., & Sanabria, E. (2017). Ayahuasca's entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from 'addiction'. *The International journal on drug policy*. 44, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.02.017>
- Teixeira, L. S. (2016). Impacto econômico da legalização das drogas no Brasil. Brasília, DF. Câmara dos deputados. <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/estudos-e-notas-tecnicas/estudos-por-assunto/tema10/impacto-economico-da-legalizacao-das-drogas-no-brasil>
- Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., & Romolo, F. S. (2015). Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current neuropharmacology*. 13(1), 26–46. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210222409>
- Tokarnia, C. H., Peixoto, P. V., Brito, M. F., Duarte, M. D., & Brust, L. A. C. (1999). Estudos experimentais com plantas cianogênicas em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 19(2), 84-90. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1999000200006>
- Torres, C. M. (1998). Psychoactive Substances in the archaeology of northern Chile and northern Argentina: a comparative review of the evidence. *Chungará (Arica)*, 30(1), 49-63. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73561998000100004>
- Torres, C. M., & Repke, D. (2006). *Anadenanthera: visionary plant of ancient South America*. (p. 256). The Haworth Herbal Press.
- Underwood, M. D. et al. (2018). Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Translational psychiatry*. 8(1), 279. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0309-1>
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2019). *World Drug Report 2019*. wdr.unodc.org/wdr2019.
- Vepsäläinen, J. J., Auriola, S., Tukiainen, M., Ropponen, N., & Callaway, J.C. (2005). Isolation and characterization of yuremamine, a new phytoindole. *Planta Medica*. 71(11), 1053-1057. <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/1529452>
- Vigerelli, H. et al. (2018). Biological Effects and Biodistribution of Bufotenine on Mice. *BioMed research international*. 2018, 1032638. <https://doi.org/10.1155/2018/1032638>

- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England journal of medicine*. 374(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., Wise, R. A., & Baler, R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature reviews. Neuroscience*. 18(12), 741–752. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.130>
- Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin syndrome. *Ochsner Journal*. 13(4), 533–540. <http://www.ochsnerjournal.org/content/13/4/533>
- Vosgerau, S. A. R., & Romanowski, P. (2014). Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista Diálogo Educacional*. 14(41), 165-189. doi:<http://dx.doi.org/10.7213/dialogo.educ.14.041.DS08>
- Wei, C. et al. (2018). Response dynamics of midbrain dopamine neurons and serotonin neurons to heroin, nicotine, cocaine, and MDMA. *Cell discovery*. 4, 60. <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0060-z>
- Weil, A. T., & Davis, W. (1994). Bufo alvarius: a potent hallucinogen of animal origin. *Journal of ethnopharmacology*. 41(1-2), 1–8. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90051-5)
- Winkelman M. (2014). Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Current drug abuse reviews*. 7(2), 101–116. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107120011>
- Wong, Y. C. et al. (2019). Neuronal vulnerability in Parkinson disease: should the focus be on axons and synaptic terminals?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(10), 1406–1422. <https://doi.org/10.1002/mds.27823>
- Xi, Z. X., Gardner, E. L. (2008). Hypothesis-driven medication discovery for the treatment of psychostimulant addiction. *Current Drug Abuse Reviews*. 1(3), 303-327. DOI: 10.2174/1874473710801030303.
- Xu, C. et al. (2016). Orbitofrontal cortex 5-HT2A receptor mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and alterations of spine density and Kalirin7. *Neuropharmacology*. 109, 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.02.020>
- Zhang, G., & Stackman, R. W., Jr (2015). The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition. *Frontiers in pharmacology*. 6, 225. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00225>
- Zhu, W., Zhang, Y., Huang, Y., & Lu, L. (2017). Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Drug Addiction. *International review of neurobiology*. 135, 279–295. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.02.013>
- Zou, Z. et al. (2017). Definition of Substance and Non-substance Addiction. *Advances in experimental medicine and biology*. 1010, 21–41. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1_2