

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL

JOEL PORFÍRIO PINTO

**Estudo sobre alterações neurofuncionais após ingestão de
ayahuasca**

RIBEIRÃO PRETO
2010

JOEL PORFIRIO PINTO

Estudo sobre alterações neurofuncionais após ingestão de ayahuasca

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo como um dos pré-requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

**RIBEIRÃO PRETO
2010**

Nome: Pinto, Joel Porfírio

Título: Estudo sobre alterações neurofuncionais após ingestão de ayahuasca

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo como um dos pré-requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Mental

Aprovado em: ___/___/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Roberto e Ticiane, por tudo.

À minha esposa, Clarisse, pelo amor e companheirismo.

Aos meus irmãos, Ivo e Raul, pela amizade verdadeira, e a Thaísa, Igor, Theo e Vitor, por iluminarem nossas vidas.

Ao amigo, mestre e orientador, Prof. Jaime, pela atenção, ensinamentos e dedicação.

Aos Professores, em especial Prof. Crippa, pela amizade e colaboração.

Aos amigos Thiago Borduqui, Dráulio, Lauro e João Paulo Machado, pela ajuda e conhecimento sem os quais esse trabalho não seria possível.

A Rafael Guimarães do Santos, pelas imagens cedidas e pelo enriquecimento do trabalho.

Aos amigos da Residência em Psiquiatria e da Pós-graduação, que compartilharam momentos de aprendizado, companheirismo e diversão em Ribeirão Preto.

Aos amigos do Hospital de Saúde Mental de Messejana, do CAPS Alpendre e da Universidade Federal do Ceará, pela tranquilidade e abraços no retorno.

A todos que vieram antes e todos que virão, pelo caminho já realizado e por tudo que ainda haverá.

De todas as coisas seguras,
a mais segura é a dúvida.

Bertolt Brecht

A imaginação é a rainha do real e
o possível é uma das províncias do real.

Charles Baudelaire

RESUMO

Pinto, J.P. **Estudo sobre alterações neurofuncionais após ingestão de ayahuasca**. 2010. 87f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

A Ayahuasca é um chá originário da Amazônia e utilizado por igrejas sincréticas brasileiras. Composto pela fervura das folhas da *Psychotria sp* com pedaços da planta *Banisteriopsis sp*, contém o alucinógeno de meia-vida curta Dimetiltryptamina, agonista 5Ht2A, e β -carbolidinas, inibidores da Monoaminoxidase. Já foi demonstrado que a Ayahuasca é capaz de gerar estados alterados da consciência acompanhados de alteração da percepção, tendo sua utilização, inclusive, sido proposta como modelo para psicoses. **Objetivos:** Avaliar as alterações agudas do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) ocasionadas pela ayahuasca e a modulação da atividade cerebral durante tarefa de fluência verbal durante sua ação. **Metodologia:** Realizados dois estudos com voluntários saudáveis. No primeiro avaliaram-se as alterações do FSC, através de SPECT, em dez voluntários sem uso prévio da ayahuasca, em duas sessões em repouso, separadas por uma semana no mínimo, diferidas pela ingestão do chá (200ml). No segundo, dez usuários ritualísticos foram submetidos a duas sessões semelhantes de RMF, nas quais se solicitou uma tarefa de fluência verbal com a geração mental de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S”. Em uma das sessões, os voluntários ingeriram o chá (150ml). **Resultados:** As alterações comportamentais foram semelhantes nos dois experimentos, com alterações sensoperceptivas, do processo de pensamento e elevação do humor/afeto, sem perda do contato com a realidade. No experimento do SPECT, houve ativação do córtex frontal, temporal e de áreas límbicas. Também foi observada redução do FSC em região do hemisfério cerebelar direito. No estudo com RMF foi observada diminuição da ativação de áreas relacionadas à linguagem, com diminuição da lateralização hemisférica fisiológica durante a tarefa de geração de palavras. Essas alterações foram anteriormente relacionadas com transtornos psicóticos e com estados alterados de consciência induzidos por substâncias. **Conclusões:** A modulação cerebral relacionada à ayahuasca parece útil no estudo da neurobiologia das psicoses, embora haja diferenças entre estas e o estado induzido pela substância.

PALAVRAS-CHAVE: Ayahuasca; SPECT; Ressonância magnética funcional; Psicose.

ABSTRACT

Pinto, J.P. **Study about neurofunctional changes after ayahuasca intake.** 2010. 87f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Ayahuasca is a tea original from the Amazon that is used by Brazilian syncretic religious groups. Made from the boiled leaves of *Psychotria sp* and fragments of the vine *Banisteriopsis sp*, the beverage contains the short half-life hallucinogen dimethyltryptamine (5-HT_{2A} receptor agonist) and β -carbolines (monoamine oxidase inhibitors). It has been shown that Ayahuasca can induce altered states of consciousness accompanied by perceptual alterations, and it has been suggested as a potential model of psychosis. **Objective:** To assess the acute changes in cerebral blood flow (CBF) induced by Ayahuasca and its modulation of brain activity during a verbal fluency task. **Methods:** Two experiments were performed involving healthy volunteers. In the first one, CBF changes were investigated using SPECT in 10 volunteers who had never used Ayahuasca. The data were acquired in two sessions, at least one week apart, with patients at rest. In one of the sessions, volunteers were given a 200 ml dose of the tea. In the second study, 10 ritualistic Ayahuasca users underwent fMRI scans during the performance of a verbal fluency task (FAS). Ayahuasca (150 ml) was administered in one of the sessions. **Results:** Behavioral changes were similar in the two experiments, with sensory, perceptual, and thought alterations, and mood/affect elevation, with no loss of contact with reality. SPECT showed activation of the frontal and temporal cortex and limbic areas. CBF was found to be decreased in a region of the right cerebellar hemisphere. fMRI data showed decreased activation of areas involved in language processing, with reduced physiological hemisphere lateralization during the word-generating task. Such alterations have been implicated in psychotic disorders and substance-induced altered states of consciousness. **Conclusions:** The modulation of brain activity by Ayahuasca seems to be useful for the study of the neurobiology of psychosis, although differences exist between psychosis and the state induced by the substance.

Keywords: Ayahuasca; SPECT; Functional magnetic resonance; Psychosis.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

1: Banisteriopsis caapi.....	14
2: Psychotria viridis.....	14
3: Estrutura química dos principais componentes da Ayahuasca.....	15
4: Alterações comportamentais após ingestão da ayahuasca (SPECT).....	40
5: Alterações das subescalas BPRS após ingestão da ayahuasca (SPECT).....	41
6: Mapa estatístico das áreas cerebrais ativadas pela ayahuasca (SPECT)	44
7: Mapa estatístico das áreas cerebrais atenuadas pela ayahuasca (SPECT)	45
8: Alterações comportamentais após ingestão da ayahuasca (RMF).....	46
9: Alterações das subescalas BPRS após ingestão da ayahuasca (RMF).....	47
10: Mapa estatístico das áreas cerebrais moduladas pela ayahuasca durante tarefa de fluência verbal (RMF)	50

LISTA DE TABELAS

1: Área ativadas pela ayahuasca-SPECT.....	42
2: Áreas atenuadas pela ayahuasca – SPECT.....	43
3: Áreas ativada pela ayahuasca, independente da tarefa- RMF.....	48
4: Áreas atenuadas pela ayahuasca durante tarefa fluência verbal.....	49
5: Áreas adicionalmente ativadas pela ayahuasca durante tarefa fluência verbal.....	50

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
1.1 Ayahuasca: Histórico	
1.2 Ayahuasca: Botânica e Química	
1.3 Ayahuasca: Farmacologia	
1.4 Ayahuasca e pesquisas em Psiquiatria e Saúde Mental	
1.5 Ayahuasca e pesquisas em Neuroimagem	
2. OBJETIVOS.....	25
3. METODOLOGIA.....	27
3.1 Sujeitos	
3.2 Ayahuasca	
3.3 Instrumentos de avaliação	
3.4 Procedimentos e Análises das imagens	
3.5 Análise das alterações comportamentais	
3.6 Aspectos éticos	
4. RESULTADOS.....	39
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	79

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ayahuasca: Histórico

A ayahuasca é um chá com propriedades psicoativas de uso religioso e medicinal utilizado originalmente por populações nativas da América do Sul, marcadamente na região amazônica, em países como Brasil, Colômbia, Peru, Venezuela, Bolívia e Equador (Luna, 1986, 2005). Observações sobre artefatos de cerâmica da região apontam evidências de seu uso desde períodos anteriores a 2000 A.C (Naranjo, 1986).

A substância também pode ser conhecida por mais de 40 outros nomes, entre eles: caapi, daime, yagê, pinde, mihi, dapa ou natem, a depender do grupo étnico-linguístico e localização geográfica, bem como por hoasca, adaptação para o português do termo original em quechua (ou quíchua), ayahuasca: Aya – persona, alma, espírito muerto; Waska – cuerda, enredadera, parra, liana, que poderia ser entendida como “trepadeira das almas” (Grob et al, 1996; Dobkin de Rios, 1972).

As primeiras referências escritas sobre a Ayahuasca só aparecem no século XVIII em trabalhos de padres jesuítas (Naranjo, 1986), enquanto as primeiras pesquisas da ciência ocidental sobre a bebida ocorreram no século XIX, a partir dos estudos do botânico inglês Richard Spruce, entre 1849 e 1864, em expedições pela Amazônia no Brasil, Venezuela e Equador (Grob et al, 1996).

A partir do fim do século XIX e início do século XX, após a chegada de trabalhadores rurais, sobretudo seringueiros, em terras amazônicas, a ayahuasca foi incorporada a práticas religiosas sincréticas, nas quais a tradição indígena associa-se a elementos derivados do catolicismo popular, do espiritismo, de tradições religiosas afrobrasileiras e da magia/esoterismo europeu (Goulart, 2005).

É no contexto de mudanças geográficas em território amazônico, durante a primeira metade do século XX, que surgem as igrejas urbanas que utilizam a ayahuasca em seus ritos, tendo as linhagens do Santo Daime e da Barquinha origem em Rio Branco, enquanto a União

do Vegetal (UDV) originou-se em Porto Velho, todas surgidas na periferia das capitais de estados amazônicos (Goulart, 2005). As três instituições citadas são as mais representativas entre as religiões ayahuasqueiras, termo utilizado pelos estudiosos da antropologia, e foram responsáveis pela disseminação do uso ritual do chá em todo o território nacional e, mais recentemente, em diversos países da América do Norte, Europa e Japão(Goulart, 2005).

Antes da década de 1970 a ayahuasca era muito pouco conhecida no Brasil, o que colaborava para sua atmosfera de exotismo e mistério. Foi a partir daquela década que as religiões ayahuasqueiras brasileiras citadas foram descobertas e passaram a ser freqüentadas por “*hippies*”, artistas, intelectuais, curiosos e pessoas a procura de cura, posteriormente passando por seu processo de expansão. A partir dessa disseminação, surgiu o interesse pela substância por parte de grupos ligados ao uso não convencional da ayahuasca, em alguns casos ligados à cultura *new age* ou a crenças religiosos orientais tradicionais. (Labate et al, 2008).

Apesar de compartilharem algumas características, como o uso da ayahuasca e a presença de referenciais sincréticos, essas religiões apresentam diferenças em seus ritos, organização e identificação, existindo até mesmo sub-divisões, como é o caso das linhagens “Alto Santo” e “Cefluris” do Santo Daime. (Goulart, 2005).

Das três principais religiões ayahuasqueiras, o Daime é, aparentemente, a mais aberta a estudos, considerando-se o número de dissertações e teses cujos dados foram coletados em suas instituições, e à adesão de novos adeptos, contando atualmente com cerca de quatro mil filiados no Brasil e no exterior(Labate et al, 2008).

A UDV é o grupo mais organizado e discreto, além do mais rígido na seleção e aceitação de novos adeptos. Apesar de mais criteriosa, conta atualmente com aproximadamente quinze mil adeptos situados, principalmente, no Brasil, Espanha e Estados Unidos. A UDV possui um Departamento Médico-Científico interessado na realização de

pesquisas biomédicas-farmacológicas que recentemente tem apoiado alguns estudos de caráter médico-científico através do *Projeto Hoasca*, cujo importante papel no conhecimento médico atual sobre a substância pode ser observado, por exemplo, na edição especial do *Journal of Psychoactive Drugs* (Labate et al, 2008).

A Barquinha é uma linha pouco expansionista, ainda restrita, praticamente, à região de Rio Branco-AC. Composta por pouco mais de quinhentos adeptos, encontra maior repercussão nos estudos antropológicos por ter maior participação de elementos afro-brasileiros em seu culto (Labate et al, 2008).

Segundo MacRae, as sessões rituais das religiões ayahuasqueiras são compreendidas como oportunidades para o aprendizado, cura e doutrinação dos espíritos, que se crêem presentes nos planos material ou astral. Nelas, ocorrem a ingestão do chá e a entrada em um estado de consciência alterado. O autor enumera aspectos do *setting* ritual que contêm e direcionam a experiência:

- 1- Prescrições dietéticas e comportamentais, que devem ser observadas nos três dias que antecedem e que seguem a ingestão do chá, sinalizam a importância e excepcionalidade do evento;
- 2- Uma organização hierárquica, na qual uma figura de autoridade (padrinho ou comandante), juntamente com um corpo de “fiscais”, assume a responsabilidade pela manutenção da ordem ritual;
- 3- O controle da dosagem da bebida a ser distribuída aos participantes;
- 4- A organização ritual do espaço e uniformização das vestes e dos movimentos dos participantes. (MacRae, 2005).

Essas características conseguiriam manter o padrão do uso pelos seguidores dessas religiões dentro do que Zinberg apontou como “uso controlado”, guiado por valores e regras

de conduta e padrões de comportamento (rituais sociais), com baixo custo social (MacRae, 2005).

Os primeiros trabalhos acadêmicos brasileiros sobre a ayahuasca só surgem na primeira metade da década de 1980, inseridos no campo das ciências humanas, marcadamente a antropologia. Os estudos biomédicos surgem principalmente na segunda metade da década de 1990, em grande parte vinculados ao *Projeto Hoasca* com colaboração de pesquisadores estrangeiros ligados a grupos ayahuasqueiros, sendo, ainda, em pouca quantidade e limitados em diversos aspectos (Labate et al, 2008).

Quanto às dimensões legais do usos da ayahuasca, após polêmica no início da década de 1980, o uso religioso da ayahuasca recebeu parecer favorável do Conselho Federal de Entorpecentes em 1986, baseado em parecer do grupo de trabalho multidisciplinar formado por antropólogos, historiadores, sociólogos, filósofos, teólogos, médicos e psiquiatras, entre outros, sendo assim legalizado para uso ritualístico pelo estado brasileiro. Mesmo após essa determinação, esporadicamente ressurgem questionamentos ou mesmo acusações contrários à legalização do uso ritual da ayahuasca (Labate, 2005).

1.2 Ayahuasca: Botânica e Química

Tradicionalmente o chá é preparado com a casca e tronco do vegetal *Banisteriopsis sp.* (Figura 1) escaldados com folhas de outro vegetal, a *Psychotria sp* (Figura 2). As espécies comumente utilizadas são, respectivamente, *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, embora haja relatos da rara utilização de outras espécies das plantas citadas. Há, ainda, relatos do uso de outras plantas no preparo do chá, em adição aos componentes padrão – *B. caapi* e *P. viridis* – tais como *Nicotina sp.*, *Brugmania sp.*, e *Brunfelsia sp.*, todas contendo substâncias ativas sobre o sistema nervoso central (SNC) (Schutles, 1972 apud Mckenna et al, 1998).

Banisteriopsis caapi contém os alcalóides harmina, tetrahydroharmina (THH) e, em menor quantidade, harmalina, os três pertencentes ao grupo das β -carbolinas, correspondendo

de 0,05% a 1,95% do peso seco do vegetal. Desses, a harmina foi a primeira substância isolada, além de ser a de maior concentração e interesse. Nas primeiras décadas do século XX foram propostos diversos nomes para a harmina, tais como telepatina, yajeina e banisterina, até que Chen e Chen em 1939 concluíram que todas as supostas substâncias eram uma só e propuseram que prevalecesse o nome harmina, o que ocorreu no desenrolar das pesquisas sobre o assunto (Riba, 2003A).

A *Psychotria viridis* fornece a triptamina alucinógena de ação ultra-rápida N, N-dimetiltriptamina (DMT) ao preparo, correspondendo 0,1 a 0,66% do peso seco do vegetal. A DMT é endógena em seres humanos, sendo identificada no sangue, urina e no liquor (Ciprian-Olivier e Cetkovich-Bakmas, 1997).

Tanto as β -carbolinas como o DMT são encontrados em diferentes amostras de Ayahuasca (Grob et al, 1996; Mckenna et al, 1998; Riba et al, 2001).



Figura 1: Cipó *Banisteriopsis caapi*
Foto: Rafael Guimarães dos Santos (2004)



Figura 2: *Psychotria viridis*
Foto: Rafael Guimarães dos Santos (2006)

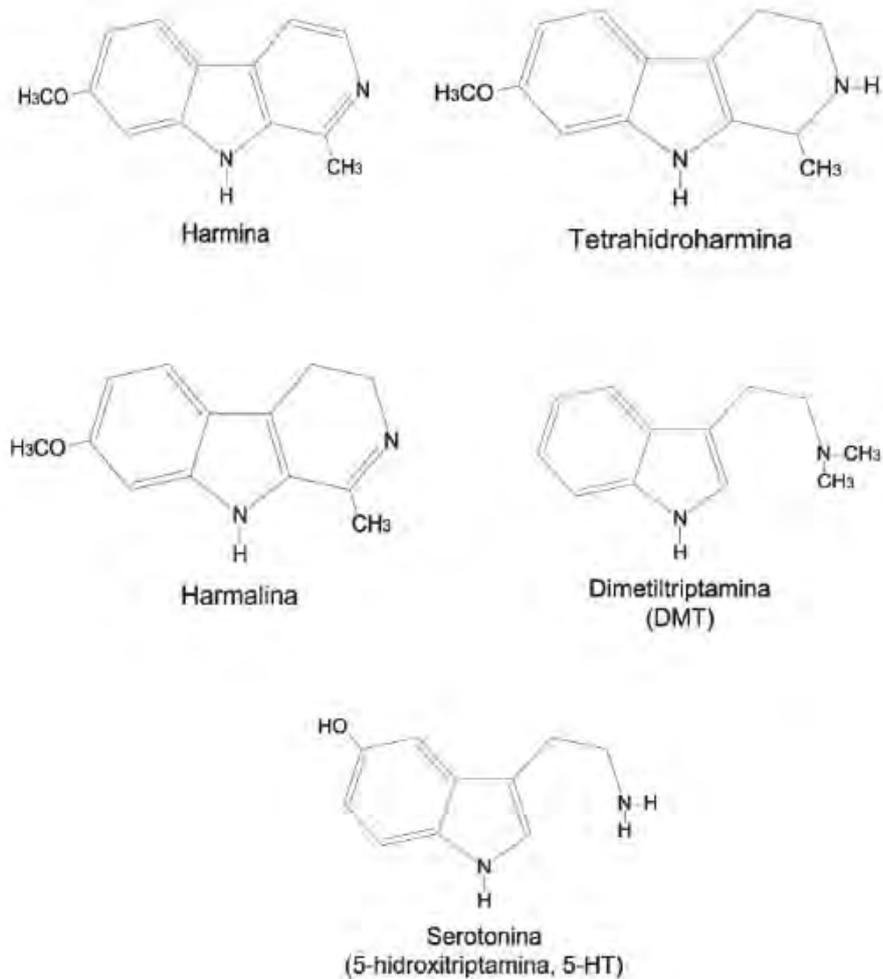


Figura 3: Estrutura química dos principais componentes da ayahuasca: β-carbolinas presentes no cipó do gênero *Banisteriopsis*: Harmina, Tetrahydroharmina e Harmalina; a Dimetiltriptamina extraída das folhas da *Psychotria viridis*; e estrutura da serotonina.

1.3 Ayahuasca: Farmacologia

O efeito da ayahuasca é alcançado através da potente ação serotoninérgica da DMT sobre o SNC, mais especificamente estimulação sobre os receptores 5-HT_{2A}, e possivelmente modulada pela ação dos receptores 5-HT_{2C} (Mckenna et al, 1998; Yritia et al, 2002; Fantegrossi et al, 2006.). Quando administrada por via oral a DMT demonstra-se inativa,

mesmo em doses superiores a 1000mg, devido a sua desaminação oxidativa pela enzima monoaminoxidase (MAO) no metabolismo de primeira passagem pelo fígado, enquanto doses iniciais iguais a 25mg por via parenteral já demonstram efeito psicotrópico, como demonstrado por Szara em 1956 e Strassmans & Qualls em 1994 (apud Mckenna et al, 1998).

O efeito psicoativo da ayahuasca, então, é possibilitado pela ação das β -carbolinas, especificamente harmina e harmalina, inibindo a ação da MAO-A, uma vez que são potentes inibidoras reversíveis dessa enzima, com ação seletiva em relação à MAO-B, sendo a harmina o alcalóide presente em maior concentração no chá. (Callaway et al, 1999; Mckenna et al, 1998; Riba et al, 2001). A tetrahidroharmina (THH), a segunda β -carbolina em concentração na ayahuasca, age como fraco inibidor da recaptção de serotonina e fraco inibidor da MAO (Mckenna et al, 1998).

A inibição periférica da MAO permite que adequados níveis de DMT presente na bebida alcancem o SNC, causando intensas, embora curtas em duração, alterações sensitivas, cognitivas e do afeto, principalmente: sensação predominante de bem-estar; sensação fugaz de apreensão; pensamentos complexos; novas experiências sobre a própria identidade; imagens visíveis com olhos fechados; alterações visuais da cor, forma e movimento dos objetos; sensação de percepção mais clara e distinta do som; e alteração do tato. Tais efeitos subjetivos iniciam-se 35 a 40 minutos após a ingestão do chá, alcançam o máximo de intensidade entre 90 e 120 minutos e encerram-se 4 horas após a administração do preparado (Grob et al, 1996; Riba et al, 2001, 2003B).

A duração e o pico de intensidade dos efeitos psicoativos coincidem com os níveis plasmáticos dos da DMT. O início do efeito psicoativo ocorre após 40 minutos da ingestão da ayahuasca. Em estudo em que a dose de ayahuasca por voluntário foi de 2ml/kg, com dose média de DMT= 35,5+/-5,3mg (DMT administrada = 0,48mg por quilo de peso), foram encontrados $C_{max} = 15,8 \pm 4,4$ ng/ml; $T_{max} = 107,5 \pm 32,5$ min., (Callaway et al, 1999),

enquanto em outro estudo que utilizou duas dosagens do princípio ativo, 0,6 e 0,85 mg de DMT por quilo de peso, encontrou C_{max} iguais a 12,14ng/ml e 17,44ng/ml, respectivamente, ambas com pico de concentração plasmática alcançado após 90 minutos da ingestão oral (Riba et al, 2003B).

Após a ingestão da ayahuasca observam-se alguns efeitos autonômicos: aumento do diâmetro pupilar, de uma média inicial de 3,7mm para média de 4,9mm após 180 minutos da ingestão; discreto aumento da frequência respiratória, de uma média inicial de 18,4 inspirações por minuto (ipm) para 21,5ipm após 90 minutos, bem como também discreto aumento da temperatura oral, saindo de uma média basal de 37,0°C e atingindo um máximo de 37,3°C 240 minutos após a ingestão do chá (Callaway et al, 1999). Enquanto as alterações sobre o sistema cardiovascular: elevação da Pressão Arterial (PA) – sistólica, diastólica e média – e da Frequência Cardíaca(FC), não foram estatisticamente significantes em dois estudos realizados, um com amostra de seis e outro com quinze voluntários (Riba et al, 2001; Callaway et al, 1999), outro experimento com dezoito voluntários mostrou alteração significativa do pico da Pressão Diastólica, sem alterações significativas dos demais parâmetros cardiovasculares (Riba et al, 2003). As diferenças das medidas em relação ao placebo associaram-se à dose de DMT, sendo a dose de 1mg por quilo de peso, a maior dose administrada, a que demonstrou maior diferença em relação ao placebo, observada entre 60 e 90 minutos após a ingestão da substância (Riba et al, 2001, 2003).

Embora estudos desenvolvidos até o presente momento demonstrem boa segurança e tolerabilidade da ayahuasca, inclusive com relato de indivíduos em uso por mais de 30 anos sem evidência de prejuízo à saúde (Grob et al, 1996), ainda há pouca evidência sobre o tema. Ainda não foram investigados aspectos importantes como possíveis perturbações no controle motor, por exemplo, sendo necessárias mais pesquisas sobre o tema.

1.4 Ayahuasca e pesquisas em Psiquiatria e Saúde Mental

Inicialmente, os estudos científicos com a ayahuasca ocorreram nas áreas da antropologia, botânica e química. Somente a partir dos anos setenta do século XX iniciaram-se as pesquisas farmacológicas e no campo da saúde mental.

Em 1961 Axelrod demonstrou que mamíferos produzem a DMT (Axelrod, 1961), poucos anos depois Frazen e Gross (1965) apontaram a sua presença na urina e no sangue de humanos. A partir daí o interesse pelo possível papel da DMT na fisiopatologia das psicoses, em particular da esquizofrenia, ganhou importância, sobretudo após demonstrações de maiores níveis urinários em pacientes esquizofrênicos em comparação com controles saudáveis. Esses dados eram compatíveis com a primeira hipótese específica da etiologia bioquímica da esquizofrenia, a Hipótese da Transmetilação, na qual algum erro inato do metabolismo leva o organismo a produzir uma substância responsável pelas alterações psicopatológicas, que seria derivada da serotonina e/ou da triptamina, após acréscimo do radical metil (CH₃), (Ciprian-Olivier e Cetkovich-Bakmas, 1997). As idéias eram baseadas na semelhança química, recém-descoberta, entre substâncias alucinógenas (mescalina, psilocibina e diletilamida do ácido lisérgico) e alguns neurotransmissores (Wolbach et al., 1962). A correlação entre alterações da sensopercepção e os níveis urinários de DMT e Bufotenina (*methylated indolealkylamines*) em pacientes em episódio maníaco também foi demonstrada (Ciprian-Olivier, 1991). Entretanto, estudos posteriores não indicaram relação causal entre a DMT e a esquizofrenia, mesmo que ela possa ocupar, potencialmente, lugar na sintomatologia psicótica (Ciprian-Olivier e Cetkovich-Bakmas, 1997).

Jacob e Presti (2004) argumentam que a DMT endógena seja neurotransmissor ligado ao Receptor de Traços de Amina (*Trace amine receptor*), uma vez que possui praticamente a mesma atividade nesse receptor que a tiramina, que é apontada como seu ligante endógeno. Os autores propõem que essa atividade seja importante no controle da ansiedade (Jacob e Presti, 2004).

Considerando, também, a ligação da DMT e outras triptaminas endógenas com o Receptor de Traços de Amina, Walch (2009) aponta novamente para o seu papel na regulação da sensopercepção, argumentando que somente seu efeito agonista sobre o receptor 5HT2A é incapaz de modular as alterações sensitivas, principalmente visuais.

Ainda na área da neurobiologia das psicoses, recentes estudos propõem que as substâncias agonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT2A, como a DMT, induzem alterações que servem de modelo experimental para psicoses com sintomas positivos proeminentes. Enquanto antagonistas dos receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) do sistema glutamatérgico, como a ketamina, são úteis em modelos indiferenciados de psicose, com sintomas positivos, negativos e, possivelmente, características de catatonia, os agonistas 5-HT2A podem ser úteis em modelos de psicose com característica paranóide, dadas as alterações da sensopercepção, do processo formal de pensamento e do afeto (Gouzoulis-Mayfrank et al, 2005, 2006). Vollenweider e Geyer (2001), baseados em estudos anteriores do seu grupo, também afirmam que substâncias classificadas como alucinógenas cujo mecanismo é o agonismo 5-HT2A produzem síndrome semelhante à psicose (*psychosis-like*) em voluntários saudáveis, caracterizada por: alterações do ego, da sensopercepção, do processo de pensamento, do humor/afeto e ideação paranóide (Vollenweider e Geier, 2001).

Riba e colaboradores (2002) demonstraram que a ayahuasca, de forma dose-dependente, leva a uma diminuição da supressão do potencial auditivo evocado P50 em voluntários com exposição prévia a substâncias alucinógenas, achado compatível com o relato de aumento da percepção auditiva a estímulos anteriormente insignificantes.

Estudo de Frecska e colaboradores apontou para a manutenção da rivalidade binocular durante a apresentação de estímulos visuais alternados após ingestão de ayahuasca, dado semelhante ao que ocorre em portadores de esquizofrenia. Os autores propõem que isso ocorra por lentificação do processamento visual (Frecka et al, 2004).

As pesquisas sobre alterações psicopatológicas induzidas pela ayahuasca, citadas no sub-ítem Farmacologia (McKenna et al, 1999; Callaway et al, 1999; Riba et al, 2003B), apontam para estados transitórios que se assemelham aos estados psicóticos, entretanto, os sujeitos sob efeito da ayahuasca mantêm o controle da situação durante a intoxicação, o que não ocorre com sujeitos psicóticos (Shanon, 2002). Nesse sentido, Grob e colaboradores (1996) apontam que os usuários habituais da ayahuasca não apresentam maior prevalência de transtornos psiquiátricos, de traços disfuncionais da personalidade ou de alterações neuropsicológicas quando comparados a controles, embora o estudo tenha limitações metodológicas. Em estudo prospectivo de seis meses de duração, Barbosa e colaboradores (2009) acompanharam 23 iniciantes no uso religioso da ayahuasca, sendo 15 no Santo Daime e 8 na União do Vegetal, e apontaram redução de sintomas psiquiátricos leves e melhora em traços de personalidade como confiança, otimismo e independência.

O campo de estudo da dependência e uso abusivo de álcool e outras substâncias também tem apresentado interesse pela ayahuasca, conseqüente à observação freqüente de indivíduos com passado de uso abusivo moderado a pesado de álcool e outras substâncias, como nicotina, cocaína e anfetamina, inclusive com prejuízo funcional e social, que abandonaram seu uso após iniciarem o uso religioso da bebida, sem episódios de recaída (McKenna et al, 1999; McKenna, 2004). Em Tarapoto, no Peru, o centro Takawasi dedica-se à exploração de alternativas terapêuticas para a dependência ao álcool e outras drogas, mediante a associação da psicoterapia com uso ritual de plantas psicoativas, incluindo o uso da ayahuasca (Santos, 2006). Essas observações iniciais, mesmo que interessantes, não podem deixar despercebidas a compreensão que a prática religiosa, com seus rituais, crenças e ambiente suportivo, podem exercer, por si só, influência na alteração de comportamentos e na melhora de estados subjetivos.

Interessante, ainda, a observação que não há relato de abstinência da ayahuasca (Grob et al, 1996), e a inexistência de fenômenos associados à dependência, tais como tolerância, abstinência, comportamento de abuso e perda social, em grupo de seguidores da União do Vegetal avaliado por Grob e colaboradores (Grob et al, 2004), o que associadas aos achado de ausência de tolerância aos efeitos subjetivos após repetidas doses de DMT em humanos em um estudo duplo-cego (Strassman, Qualls & Berg, 1996), apontam para um potencial aditivo baixo ou inexistente da ayahuasca.

1.5 Ayahuasca e pesquisas em Neuroimagem

O desenvolvimento da Tomografia Computadorizada e, posteriormente, da Ressonância Magnética na segunda metade do século XX permitiu grande avanço no estudo das estruturas cerebrais e permitiu maior conhecimento de alterações estruturais em doenças neurológicas e psiquiátricas, posto que são bem mais confiáveis e menos invasivos que a técnica anteriormente utilizada, a pneumoencefalografia. Entretanto, maior expansão nas pesquisas de neuroimagem em psiquiatria e psicofarmacologia ocorreu com o surgimento das técnicas funcionais, como a Tomografia por Emissão de Póstron (*Positron Emission Tomography - PET*) e por Fóton Único (*Single Photon Computed Emission Tomography- SPECT*) e Ressonância Magnética Funcional (RMF), que permitem a investigação dos padrões de funcionamento cerebral subjacentes a variações do estado mental.

Gur e colaboradores (2007) argumentam que estamos no limiar de uma era de importantes descobertas na pesquisa psiquiátrica, baseada na capacidade de estudar o cérebro *in vivo* para a testagem de hipóteses e exploração do seu funcionamento. Apontam, também, para o papel da neuroimagem em associar esforços clínicos e das pesquisas básicas para elucidar os complexos processos subjacentes aos transtornos psicóticos (Gur et al, 2007).

Dentre as metodologias empregadas em neuroimagem, podem-se destacar as seguintes:

PET

A Tomografia por Emissão de Pósitrons-PET é realizada em um aparelho receptor da radiação emitida pelo radiofármaco marcado com um emissor de pósitrons administrado previamente ao paciente (ou voluntário).

De acordo com a função cerebral a ser estudada, pode-se utilizar diferentes radiofármacos. Entre os quais, podem-se destacar os seguintes:

Metabolismo da glicose:	^{18}F - deoxiglucose (FDG)
Fluxo sangüíneo:	^{15}O - água; ^{15}O - dióxido de carbono; ^{11}C - butanol
Utilização do oxigênio :	^{15}O
Volume sangüíneo:	^{15}O - glóbulos rubros,
Sistema dopaminérgico pré-sináptico:	^{18}F - DOPA
pós-sináptico:	^{18}F - spiperona; ^{18}F - raclopride
Sistema da benzodiazepina:	^{18}F - flumazenil

Apesar da eficiência de detecção do sinal radioativo ser muito maior com PET que com SPECT, seu uso é limitado pela necessidade de um ciclotron no serviço a ser realizado o exame, dada a curta meia-vida radioativa dos radioisótopos emissores de pósitrons, elevando muito os custos de implantação desse aparelho. (Costa et al, 2001).

SPECT

A Tomografia por Emissão de Fóton Único-SPECT é baseada na construção de mapas tridimensionais da atividade cerebral a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados pelo cérebro após administração intravenosa ou inalatória. O mecanismo é semelhante ao PET, mas com a vantagem de ter menor custo; ter traçadores marcados de mais fácil aquisição e manuseio e isótopos de meia-vida mais longa, e as desvantagens de ser menos sensível e possuir pior resolução espacial comparada ao PET, além de não permitir o estudo de algumas funções, como o metabolismo da glicose e a utilização do oxigênio. (Costa et al, 2001; Busatto et al, 2004)

Para o estudo do fluxo sanguíneo cerebral pode-se utilizar o ^{99m}Tc - HMPAO como traçador (Costa et al, 2001). Uma vez que o fluxo sanguíneo ao cérebro varia em função de aumentos da demanda de glicose e oxigênio, em resposta a mudanças de atividade local, imagens de FSCr proporcionam medidas fidedignas do funcionamento cerebral regional (Busatto et al, 2004) .

RMF

Existem algumas técnicas diferentes de aquisição das imagens para estudos de ressonância magnética funcional. A mais utilizada hoje em dia é aquela baseada no contraste BOLD (sigla em inglês para *Blood Oxygen Level Dependent*). Após o início do desempenho de uma tarefa, as áreas cerebrais que estão ativamente envolvidas com a tarefa experimentam um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, que transporta oxigênio ligado à hemoglobina. Embora os processos de alterações de fluxo e de volume sanguíneos não sejam completamente entendidos, sabe-se que esse aumento do fluxo sanguíneo excede o aumento do consumo de oxigênio cerebral local. Portanto, há um aumento na razão de oxi-hemoglobina (hemoglobina oxigenada) por desoxi-hemoglobina (hemoglobina desoxigenada), quando comparada àquela no estado de repouso. Acontece que, dependendo do estado de oxigenação da hemoglobina, essa molécula apresenta características magnéticas distintas. Como a oxi-hemoglobina tem caráter diamagnético enquanto a desoxi-hemoglobina é paramagnética, há uma variação do campo magnético local, causando mudanças na intensidade do sinal que podem ser detectadas nas imagens de ressonância magnética.

Infelizmente, essas variações de sinais são pouco intensas, da ordem de 5% para um campo de 1.5T. Desse modo, a análise de exames de RMF é impossível de ser realizada por simples inspeção visual, tendo a necessidade de um processamento computacional específico e complexo. Para facilitar esses métodos, as imagens devem ser adquiridas de um modo

particular, fazendo com que a única diferença entre grupos de imagens seja resultado do desempenho da tarefa desejada.

Para tanto, durante o exame de RMF, imagens do cérebro do voluntário serão adquiridas repetidamente, através da utilização de seqüências rápidas, como as echo-planares (EPI). O indivíduo é levado a executar algum tipo de tarefa, constituindo períodos de atividade, alternados por períodos de repouso. Durante a atividade, o sinal da ressonância, proveniente de regiões do cérebro envolvidas na tarefa, demonstrará um aumento de intensidade, devido ao aumento de fluxo sanguíneo naquela região.

A RMF possui altas sensibilidade e resolução espacial e temporal, sem a necessidade de uso de isótopos radioativos (Busatto et al, 2004; Otaduy et al, 2008), embora o desconforto pelo pouco espaço interno, ansiogênico para os claustrofóbicos, e o barulho do procedimento sejam desvantagens da RMF.

Na investigação da ayahuasca e seus efeitos psicológicos o emprego de técnicas de neuroimagem ainda é bastante recente. Um estudo demonstrou o aumento do fluxo sanguíneo regional cerebral nas regiões frontal e paralímbica em 15 voluntários usuários prévios de substâncias psicotrópicas (mais de 10 oportunidades) após a ingestão de ayahuasca em dose equivalente a 1mg/Kg de DMT, medido por Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT) (Riba et al, 2006). O mesmo grupo havia avaliado a atividade elétrica cerebral após ingestão da ayahuasca através de uma técnica neurofuncional menos usual, a *low-resolution electromagnetic tomography* (LORETA), demonstrando diminuição da atividade elétrica em regiões equivalentes aos córtex associativos somatossensorial, auditivo, visual e heteromodal, e estruturas límbicas (Riba et al, 2004).

Até o presente momento ainda não existem estudos sobre efeitos da ayahuasca utilizando PET ou RMF.

2.OBJETIVOS

Avaliar as alterações funcionais cerebrais ocasionadas após a ingestão da ayahuasca através de imagens neurofuncionais.

O trabalho é composto por dois experimentos que são descritos separadamente nas sessões seguintes.

2.1 Analisar as alterações agudas do fluxo sanguíneo cerebral regional ocasionadas pela ingestão de ayahuasca em indivíduos sem exposição prévia à substância ou a outros alucinógenos, através de Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT). **Experimento SPECT**

2.2 Analisar a modulação das funções executivas cerebrais pela ayahuasca, através de Ressonância Magnética funcional (RMf) durante uma Tarefa de Fluência Verbal, determinando de forma mais precisa quais áreas respondem consistentemente e seletivamente à tarefa de linguagem.

Experimento RMF

A hipótese do estudo é que a modulação da atividade cerebral concomitante aos efeitos comportamentais transitórios induzidos pela ayahuasca é semelhante à alteração no funcionamento cerebral durante estados endógenos de alteração da percepção, como os episódios psicóticos.

3. METODOLOGIA

3.1 - Sujeitos

3.1.1 SPECT

Os voluntários foram convocados através de divulgação no Campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por meio de cartazes. A amostra foi composta por 10 voluntários.

Critérios de Inclusão:

- Sexo Masculino
- Idade mínima de 18 anos
- Escolaridade mínima de 8 anos
- Ter a mão direita como dominante (destro), demonstrado pelo Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)

Critérios de Exclusão:

- Utilização prévia de ayahuasca ou outra substância alucinógena.
- Ter utilizado qualquer medicamento nos três meses anteriores..
- Histórico de traumatismo cranioencefálico ou doença clínica, baseado em questionário semi-estruturado e em exame físico.
- Histórico de doença psiquiátrica, baseado na Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV.
- Histórico de doença psiquiátrica em parente de 1º grau, baseado em relato do participante.

3.1.2 RMf

Os voluntários foram convocados junto aos frequentadores do Centro Eclético da Fluente Luz Universal Pedro Nunes da Costa, situado na cidade de Ribeirão Preto-SP. A amostra foi formada por voluntários de ambos os sexos.

Critérios de Inclusão:

- Idade mínima de 18 anos
- Escolaridade mínima de 8 anos
- Ter a mão direita como dominante (destro), demonstrado pelo Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)

Critérios de Exclusão:

- Ter utilizado qualquer medicamento nos três meses anteriores.
- Histórico de traumatismo cranioencefálico ou doença clínica, baseado em questionário semi-estruturado e em exame físico.
- Histórico de doença psiquiátrica, baseado na Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV.
- Histórico de doença psiquiátrica em parente de 1º grau, baseado em relato do participante.
- Ser portador de marca passo cardíaco ou prótese metálica.

3.2 Ayahuasca

O preparo utilizado em ambos os experimentos foi o mesmo, fornecido pela organização religiosa “Daime”, preparado seguindo seus métodos tradicionais e ritualísticos.

A análise do material foi realizada por colaboradores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, através de Cromatografia gasosa/Espectrometria de massa.

3.3 Instrumentos de Avaliação

3.3.1 Entrevista Clínica Estruturada para o DSM – IV (SCID):

Para avaliação dos voluntários quanto à presença de algum diagnóstico psiquiátrico foi utilizada a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM - IV versão paciente, traduzida e adaptada para o português (Del Ben et al, 1996).

3.3.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*):

Para avaliar as alterações psicopatológicas dos voluntários durante a ação da ayahuasca foi utilizada a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica- Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS (OVERALL e GORHAM, 1962) modificada por BECH (1986), traduzida e adaptada para o português (ZUARDI et al, 1994) Essa versão é composta por 18 itens da escala original.

Cada item é pontuado por um entrevistador treinado no uso da mesma, com escore variando entre 0 (mínimo - ausente) e 4 (máximo – presente o tempo todo ou durante a maior parte do tempo).

A BPRS pode ser dividida em quatro sub-escalas: ansiedade/depressão (preocupações somáticas, ansiedade psíquica, auto-depreciação, humor deprimido), retardo/isolamento (retraimento emocional, retardo psicomotor, falta de cooperação, afeto embotado ou inapropriado, desorientação e confusão), distúrbio do pensamento (desorganização conceitual, hostilidade, desconfiança, alucinações, conteúdo incomum do pensamento) e ativação (ansiedade, distúrbios motores específicos, auto-estima exagerada, agitação psicomotora) (Crippa et al, 2002). As sub-escalas foram utilizadas para avaliar mais especificamente as alterações comportamentais durante o efeito da ayahuasca, permitindo distinguir quais sinais ou sintomas foram responsáveis pela variação (Anexo A).

3.3.3 Escala de Avaliação de Mania de Young- EAM (*Young Mania Rating Scale*):

A Escala de Avaliação de Mania de Young (Young et al, 1978), traduzida e adaptada para o Português (Vilela et al, 2001), foi utilizada para avaliação de sintomas maniatiformes durante a ação da ayahuasca.

A EAM é aplicada por entrevistador treinado e composta por 11 itens, que variam de 0 a 4 (Anexo A).

3.3.4 Escala de Avaliação de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico (Clinician-Administered Dissociative States Scale - CADSS):

Para avaliar as manifestações de desrealização e dissociação foi usada uma versão traduzida e adaptada para o português da CADSS. Essa versão foi traduzida independentemente para o português por três psiquiatras bilíngües e em seguida submetidas a dois juízes que compararam as três traduções, decidindo, por consenso os pontos discordantes.

A CADSS é uma escala composta de 27 itens graduados de zero (absolutamente não) a quatro (extremamente). Os primeiros 19 itens são subjetivos ou de auto-avaliação, e os oito restantes são de observação, respondidos pelo examinador. Os itens de auto-avaliação são ainda agrupados em três fatores, a saber: desrealização, despersonalização e amnésia. (Bremner et al, 1998) (Anexo B).

3.4 Procedimentos e análise das imagens

3.4.1 SPECT

Para comparar a diferença do fluxo sanguíneo regional cerebral após o uso da ayahuasca e o repouso, cada indivíduo foi avaliado em dois momentos diferentes, com intervalo mínimo de uma semana entre as sessões. As sessões ocorreram no período da manhã, tendo início às oito horas, minimizando os efeitos do ciclo circadiano.

Os voluntários foram instruídos a não fazer uso de bebida alcoólica nas 48 horas que antecederam a visita ao laboratório e, de mesmo modo, cafeína nas 4 horas anteriores. Foram, ainda, instruídos a dormir pelo menos 6 horas na noite anterior à sessão e a evitar alguns alimentos que contêm tiramina nos dois dias que precediam as sessões, com intuito de evitar efeitos colaterais com uso de ayahuasca. Para conhecimento desses alimentos, cada voluntário recebeu uma lista (Anexo C). Na manhã do procedimento, podiam fazer um leve café da manhã, 2 horas antes do experimento.

A ordem entre as sessões foi sorteada de forma que metade dos voluntários começasse pela sessão com a ayahuasca e a outra metade pela sessão sem a droga.

Todas as etapas entre as sessões foram iguais, inclusive a aplicação de escalas, exceto a ingestão do chá. Após 20 minutos de adaptação ao ambiente e colocação da cânula venosa no braço direito do voluntário, foi realizada a avaliação comportamental basal.

A ayahuasca foi administrada duas vezes durante as sessões “com droga”, após 30 minutos da chegada ao laboratório e após 45 minutos da primeira ingestão, momento em que a inibição da MAO intestinal já permitia melhor absorção da DMT. O volume de cada administração foi de 100ml, totalizando 200ml por voluntário.

Após 40 minutos da segunda ingestão do chá, os voluntários receberam a aplicação do traçador - *ethyl cysteinyl dimer* (ECD), marcado com 3 GBq de ^{99m}Tecnécio (^{99m}Tc-ECD) na dose de 740 MBq (20 mCi)- pela cânula venosa e foram instruídos a permanecer de olhos fechados. Durante toda a sessão, os pacientes permaneceram em ambiente calmo e silencioso até a aquisição das imagens de SPECT que ocorreu após 80 minutos da segunda ingestão da droga.

As escalas BPRS, CADSS e EAM foram aplicadas imediatamente antes, 10 e 40 minutos após a primeira ingestão do chá, e logo após a realização do SPECT (150 min), com repetição após o retorno das condições iniciais do voluntário (200 min). Não foi feita a

avaliação das alterações comportamentais objetivas e subjetivas no período entre a segunda tomada e a realização do exame (de 45 a 120 min), momento de maior alteração, para não gerar estímulos que pudessem alterar o padrão de funcionamento neuronal associado ao efeito da substância em estudo.

Na aquisição das imagens de SPECT foi utilizada uma gama câmara de duplo detector da marca SOPHA® DST (Sophy Medical Vision, Twinsburg, Ohio, EUA). Colimadores de baixa energia e alta resolução foram utilizados, com 128 views, numa órbita circular de 360°, adquiridos em uma matriz de 128x128 (30 segundos por view), com tempo total de aquisição de 30 minutos e aproximadamente 75.000 contagens por projeção/detector.

Processamento e análise das imagens:

As imagens “brutas” foram pré-filtradas com um filtro Butterworth (ordem 4; frequência de corte de 0,16). As aquisições foram reconstruídas nos planos axial (linha órbita-meatal) e também paralelo ao eixo longo do lobo temporal, a partir do qual imagens coronais foram produzidas. A correção da atenuação foi realizada considerando um tamanho de pixel de 2,55 mm e utilizando o método de primeira ordem de Chang (coeficiente 0,12/cm).

As imagens foram analisadas usando o programa SPM99 (Friston et al., 1995). Os dados transaxiais foram transferidos e reconstruídos em um PC (Pentium IV; 2,2 GHz; 521 MB RAM), convertidos no formato Analyze e reorientados na convenção neurológica (i.é, esquerdo=esquerdo). As imagens “repouso” foram realinhadas às imagens “ayahuasca” usando interpolação. Deformações lineares (translações e rotações) e não-lineares (7x8x7 funções básicas não-lineares) foram usadas para registrar as imagens no espaço anatômico padrão do SPM para imagens de SPECT, que é o formato padrão do Montreal Neurological Institute (MNI). Finalmente, utilizou-se um filtro Gaussiano isotrópico de 12 mm (FWHM) para diminuir as diferenças individuais e para conformar os dados na teoria Gaussiana de

Campo Randômico (Friston et al., 1995), para permitir a subsequente aplicação de testes estatísticos paramétricos.

As comparações da captação regional do traçador entre as duas condições (repouso versus ayahuasca) se deram de um modo voxel-a-voxel usando testes-t emparelhados. Antes do teste estatístico, padronizou-se a captação regional de ECD de cada voxel para cada paciente para a média global de captação da imagem daquele determinado sujeito, usando escalonamento proporcional. Somente voxels com intensidade de sinal acima de um limiar de 0,8 da média global (calculado usando valores padronizados) entraram na análise estatística. Resultantes estatísticas em cada voxel foram transformadas em escores Z, limitados em $Z=2,33$ (correspondente a $p<0,01$; monocaudal) e apresentadas visualmente como mapas estatísticos paramétricos tridimensionais (SPM) no espaço padrão (Talairach e Tournoux, 1988).

Inicialmente, inspecionaram-se estes mapas para a presença de agrupamentos de voxels com diferença significativa nas regiões onde os efeitos da ayahuasca tenham sido previstos a priori-córtex frontal e paralímbico (Riba et al, 2006). Os focos nestas regiões foram considerados como significativos caso incluíssem voxels com escores Z com valores de 3,09 ou maiores (correspondendo a um $p<0,001$; monocaudal) e contendo mais do que 50 voxels. Níveis de $p<0,001$, não-corrigidos para comparações múltiplas, têm sido freqüentemente usados em análises anteriores com SPM em estudos com PET (Dougherty et al, 1999; Bremner et al, 1999) e com SPECT (Blackwood et al, 1999; Busatto et al, 2000; Crippa et al, 2004) e são considerados como boa proteção para evitar resultados falso-positivos quando existe hipóteses claras para a localização dos achados. Os mapas estatísticos paramétricos também foram inspecionados para diferenças em outras regiões não previstas. Estas áreas foram consideradas como estatisticamente significativas somente se resistissem à correção para comparações múltiplas, baseado na teoria Gaussiana de Campo Randômico ($p<0,05$)

(Friston et al, 1995). Para cada agrupamento de voxel que demonstrou diferenças entre as condições, foram calculadas estimativas para a média, mediana e máxima porcentagem de mudança da taxa de ECD contada (e suas variâncias). Estes índices foram obtidos separando-se o valor do teste t de student de cada voxel nos seus principais componentes, com o numerador do t estatístico usado como uma aproximação da magnitude de mudança de sinal para cada contraste (repouso > ayahuasca ou ayahuasca > repouso), e o denominador (o erro padrão) usado para calcular as variâncias. As coordenadas do MNI para os voxels de máxima significância estatística para cada região anatômica cerebral, incluída em um determinado agrupamento, foram convertidas para o sistema de Talairach e Tournoux (1988) usando o método descrito por Brett e colaboradores (2002).

3.4.2 RMF

Inicialmente, os voluntários receberam as mesmas instruções dadas aos sujeitos do experimento SPECT, sobre sono, dieta e ambientação.

As duas condições foram estudadas no mesmo dia, seguindo a seqüência “sem droga – com droga”, com início às 8h da manhã.

Para a avaliação das alterações psíquicas e comportamentais, foram aplicados os instrumentos BPRS, CADSS e EAM, nas duas sessões em momentos semelhantes: no momento 0 (basal) e após 40, 80 (logo antes da aquisição de imagens) e logo depois do exame (200). A única diferença entre as condições de aquisição das imagens foi a exposição à ayahuasca. Cada indivíduo recebeu a quantidade habitual do uso ritualístico, em média 150ml.

Durante a aquisição das imagens solicitou-se aos voluntários que desempenhassem uma tarefa implícita de Fluência Verbal (FAS) – O FAS é um teste amplamente utilizado na literatura para aferição da fluência verbal. A tarefa de fluência verbal é uma clássica tarefa de função executiva (Lezak, 1995).

As letras (F, A e S) eram apresentadas por projeção visual e os participantes deveriam gerar o maior número de palavras que comecem com as referidas letras que conseguirem pensar.

Os paradigmas foram compostos por uma série de 16 fatias axiais, cobrindo desde porções mais superiores do córtex até o cerebelo. Seis blocos de 25 segundos de repouso foram intercalados por cinco blocos, também de 25 segundos, com a apresentação da tarefa.

O equipamento utilizado é um aparelho de Ressonância Magnética Siemens, modelo Somatom Vision, de 1.5 Tesla, com bobina de cabeça de quadratura e polarização circular comercialmente disponível. O aparelho está em atividade regular no Centro de Ciências da Imagem e Física Médica do HC-FMRP-USP, em condições normais de funcionamento, com manutenção periódica. Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores de RM e físicos envolvidos na elaboração desse projeto.

Para a aquisição da série de imagens funcionais, utilizaram-se seqüências do tipo EPI, com parâmetros de imagens: TR = 1.68s, TE = 118 ms, FOV = 210 mm, voxel volume = 1.64 x 1.64 x 4.00mm. Para a superposição sobre imagens de alta resolução, utilizamos 154 cortes sagitais, de 1mm³, cobrindo ambos hemisférios cerebrais, em seqüências do tipo gradiente echo, *Multipplan Reconstruction* (MPR).

Processamento e análise das imagens:

Inicialmente, as imagens foram pré-processadas, utilizando-se métodos de correções de possíveis artefatos gerados durante a aquisição das imagens. Os principais tipos de artefatos são aqueles decorrentes do movimento do indivíduo ou artefatos ligados à frequência de aquisição (GHOST). Durante as medidas, uma série de efeitos fisiológicos também pode interferir nos resultados. Depois passaram pela aplicação de filtros espaciais e temporais na série de imagens. Em seguida, foram aplicados algoritmos baseados no método geral linear, General Linear Model (GLM) para a análise das séries temporais através de um programa

comercial (BrainVoyager 4.9, Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands). A visualização dos mapas estatísticos ocorreu pela sua superposição em imagens de boa resolução anatômica, provenientes de seqüências do tipo MPR.

Em seguida, para a comparação dos resultados entre os dois estímulos, utilizamos o método de contribuição relativa, em que mapas das populações de voluntários, convertidos para o espaço Talairach, foram comparados entre si.

3.5 Análise das alterações comportamentais

A análise estatística deste estudo foi feita utilizando-se o “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 16.0.

Para a avaliação dos efeitos comportamentais da ayahuasca, foi realizada análise de variância de medidas repetidas com fator tempo, considerando-se a esfericidade não satisfeita. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$.

3.6 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP (Anexo D), processo HCRP no 9854/2005.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo E) foi elaborado em duas vias, ficando uma com o voluntário e a outra arquivada pelo pesquisador.

No projeto submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa constam as informações sobre segurança e tolerabilidade da ayahuasca, assim como as evidências que apontam ausência de danos à saúde física e mental, relatadas na Introdução dessa dissertação.

Os voluntários foram acompanhados em ambiente tranquilo e protegido no HCRP até a total extinção das alterações induzidas pela substância, sendo posteriormente transportados até suas casas por algum participante da pesquisa, evitando-se que dirigissem pouco após o

procedimento. Durante o período de observação um médico psiquiatra acompanhou os voluntários.

A dose do marcador ^{99m}Tc -ECD usado para aquisição de imagens SPECT, é a menor (20mCi) dentro da faixa sugerida (20-30 mCi) em recente consenso internacional (Juni et al, 1998). Estudos anteriores de SPECT em voluntários saudáveis (Crippa et al, 2004) com doses do traçador iguais ao do presente estudo; e em pacientes epiléticos (Wichter-Ana et al, 2001) e em psicóticos (Guarnieri, 2005) – com doses maiores – já foram realizados no HCFMRP-USP, após aprovação pela Comissão de Ética.

4. RESULTADOS

4.1 Ayahuasca

Os níveis de harmina e DMT encontrados na amostra do chá utilizada nos dois experimentos foi de 0,18 e 0,08 mg/ml, respectivamente. Os níveis de harmalina foram indetectáveis.

4.2 SPECT

4.2.1 Amostra

Os dez indivíduos do sexo masculino que participaram do experimento apresentaram idade média 30,7 anos (desvio-padrão \pm 5,5), nove dos quais com nível superior completo, excetuando-se um voluntário estudante de graduação. Escolaridade média, em anos, de 17,5 (desvio-padrão \pm 0,6).

4.2.2 Alterações Comportamentais

A figura 4 apresenta as médias das observações clínicas realizadas com as escalas nos tempos 0, 10, 40, 150 e 200 minutos.

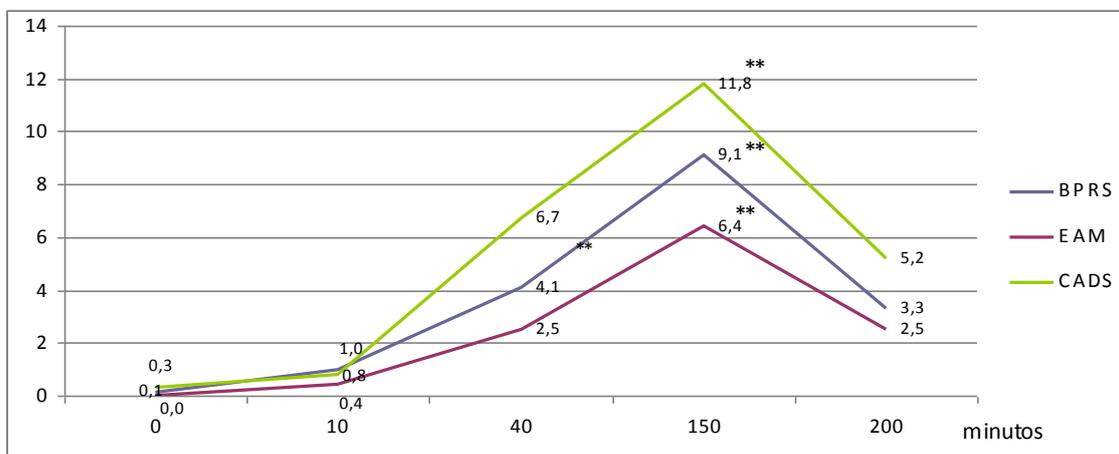


Figura 4: Escores médios para as avaliações comportamentais com as escalas BPRS (linha azul), EAM (linha roxa) e CADSS (linha verde) nos diferentes tempos de avaliação (0, 10, 40, 150 e 200min) durante experimento SPECT. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

É possível observar que foram identificados aumentos significativos dos efeitos psicológicos provocados pela ayahuasca em relação à medida basal nas três escalas utilizadas.

A BPRS variou de $0,1(\pm 0,31)$ no início do experimento para $9,1(\pm 2,6)$ no momento de maior alteração $F(2,17)= 26,88$, $p<0,001$; a EAM de 0 a $6,4 (\pm 2,71)$ $F(2, 21)= 24,09$, $p<0,001$; e a CADSS de $0,3(\pm 0,67)$ a $11,8(\pm 7,4)$ $F(2,19)= 7,60$, $p=0,03$.

A figura 5 apresenta as variações das subescalas BPRS nos tempos 0, 10, 40, 150 e 200 minutos.

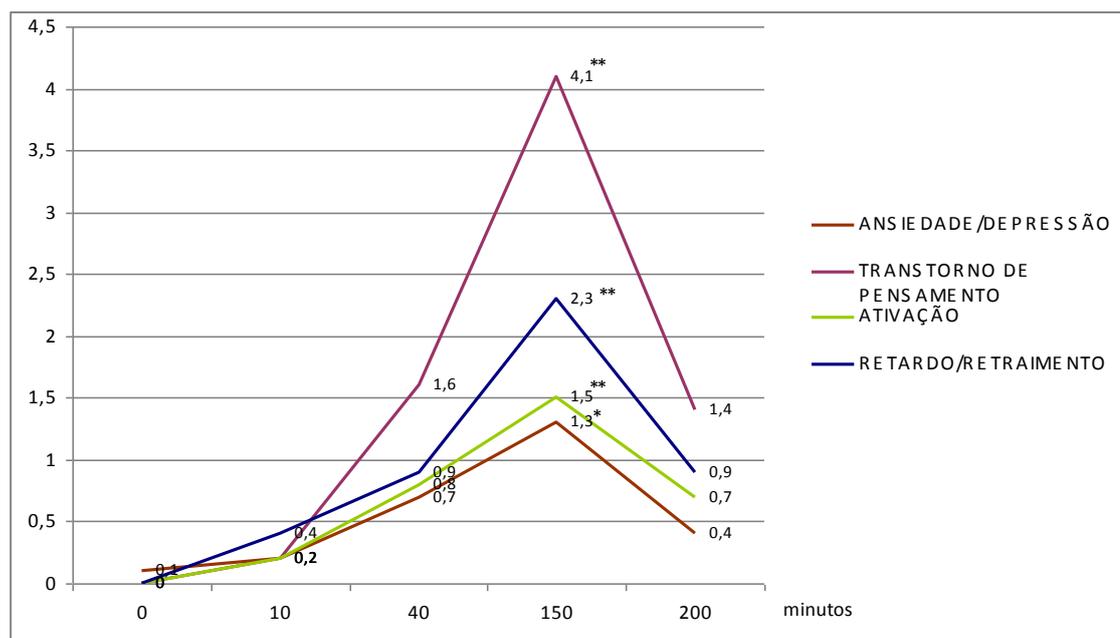


Figura 5: Escores médios para as avaliações comportamentais com as sub-escalas BPRS- Ansiada/Depressão (linha marrom), Ativação (linha verde), Retardo/Retraimento (linha azul) e Transtorno do pensamento (linha roxa) nos diferentes tempos de avaliação (0, 10, 40, 150 e 200min) durante experimento SPECT (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

A maior variação ocorreu na sub-escala Transtorno de Pensamento, de 0 a $4,1(\pm 2,07)$ $F(2,19)= 15,33$, $p<0,001$, em decorrência das alterações observadas nos itens Desorganização; Desconfiança; Alucinações; e Conteúdo Incomum do Pensamento. O item Hostilidade não apresentou alterações. A observação e o relato dos voluntários evidenciou a presença, no momento de maior alteração subjetiva e comportamental, de alterações da percepção em grau leve, com vivências elementares (sons, ruídos, luzes) que não afetaram o comportamento, enquanto o pensamento tornou-se impreciso e apenas eventualmente inusual na forma, às

vezes vago. A presença de idéias supervalorizadas e de autorreferência, e a presença de leve confusão na estrutura de fala e pensamento também contribuíram para a alteração desse fator na escala.

O fator Retardo/Retraimento apresentou variação, de 0 a 2,3($\pm 1,33$), devido ao Retardo Psicomotor, evidenciado por leve lentificação na conversação e redução de gestos; à discretas dificuldades na orientação que eram corrigidas espontaneamente; e ao distanciamento emocional apresentado por alguns voluntários. Não houve alterações no item Falta de Cooperação.

A sub-escala Ativação variou de 0 a 1,5($\pm 1,26$) $F(2,21)=6,75$, $p=0,004$ em consequência de apenas dois itens: Auto-estima Exagerada, o principal responsável pela mudança no fator; e Agitação Psicomotora, alterada somente em dois voluntários, que apresentaram maior loquacidade. Os itens Ansiedade Somática e Distúrbios Motores Específicos não foram alterados.

A sub-escala Ansiedade/Depressão também apresentou variação, porém com menor nível de significância estatística, de 0,1($\pm 0,31$) a 1,3($\pm 1,05$) $F(3,24)= 3,90$, $p= 0,25$. As alterações desse fator se deram nos itens Preocupações Somáticas e Ansiedade Psíquica, devido ao discreto aumento da preocupação sobre alterações da percepção corporal, sem quaisquer evidências de alterações nos itens associados à síndrome depressiva, como Autodepreciação/Sentimentos de Culpa e no item Humor Depremido.

Quanto aos efeitos colaterais, três indivíduos apresentaram náusea e vômitos, sem maiores complicações. Não ocorreram outras queixas somáticas.

4.2.3 Análise das Imagens

Quando comparadas as ativações durante as sessões com e sem a ayahuasca, observou-se regiões de aumento de perfusão sanguínea (tabela 1), bem como de diminuição (Tabela 2).

Área Anatômica (Área de Broadman)	Lado	Coordenadas Talairach			Tamanho cluster
		X	Y	Z	
Giro Frontal Médio (9, 11) (8,10)	D	34	35	-18	111
	E	-31	65	14	377
Giro Frontal Superior (6, 9)	D	40	47	36	144
	E	-1	22	66	62
Giro Frontal Medial (10)	E	-17	37	-7	
Giro Temporal Superior (39) (38)	D	54	-60	27	68
	E	-45	12	-12	375
Giro Temporal Médio (39) Clausro	E	-40	-60	21	87
	D	29	22	03	291
Cíngulo Posterior (31)	D	19	-23	44	
	E	-10	-38	44	298
Cíngulo Anterior (24)	D	10	-19	37	
Giro Parahipocampal (34)	D	24	1	-13	143
Giro Subcaloso (25)	D	1	20	-10	165
Corpo Caudado	D	19	-21	30	

Área Anatômica (Área de Broadman)	Lado	Coordenadas Talairach			Tamanho cluster
		X	Y	Z	
Giro Temporal Inferior (20)	E	-61	-48	-13	56
Giro Temporal Médio (38)	D	40	8	-35	719
Lobo Parietal Inferior (40)	D	52	-58	41	106
Lobo Posterior do Cerebelo	D	45	-58	-19	18411
Giro Frontal Médio-subst. branca	D	33	57	1	81

Na figura 6, observa-se mapa estatístico (SPM) em imagens axiais áreas que sofreram ativação cerebral durante os efeitos da ayahuasca ocorreu em lobo frontal, giro temporal superior e estruturas límbicas, como Giro do cíngulo e parahipocampal.

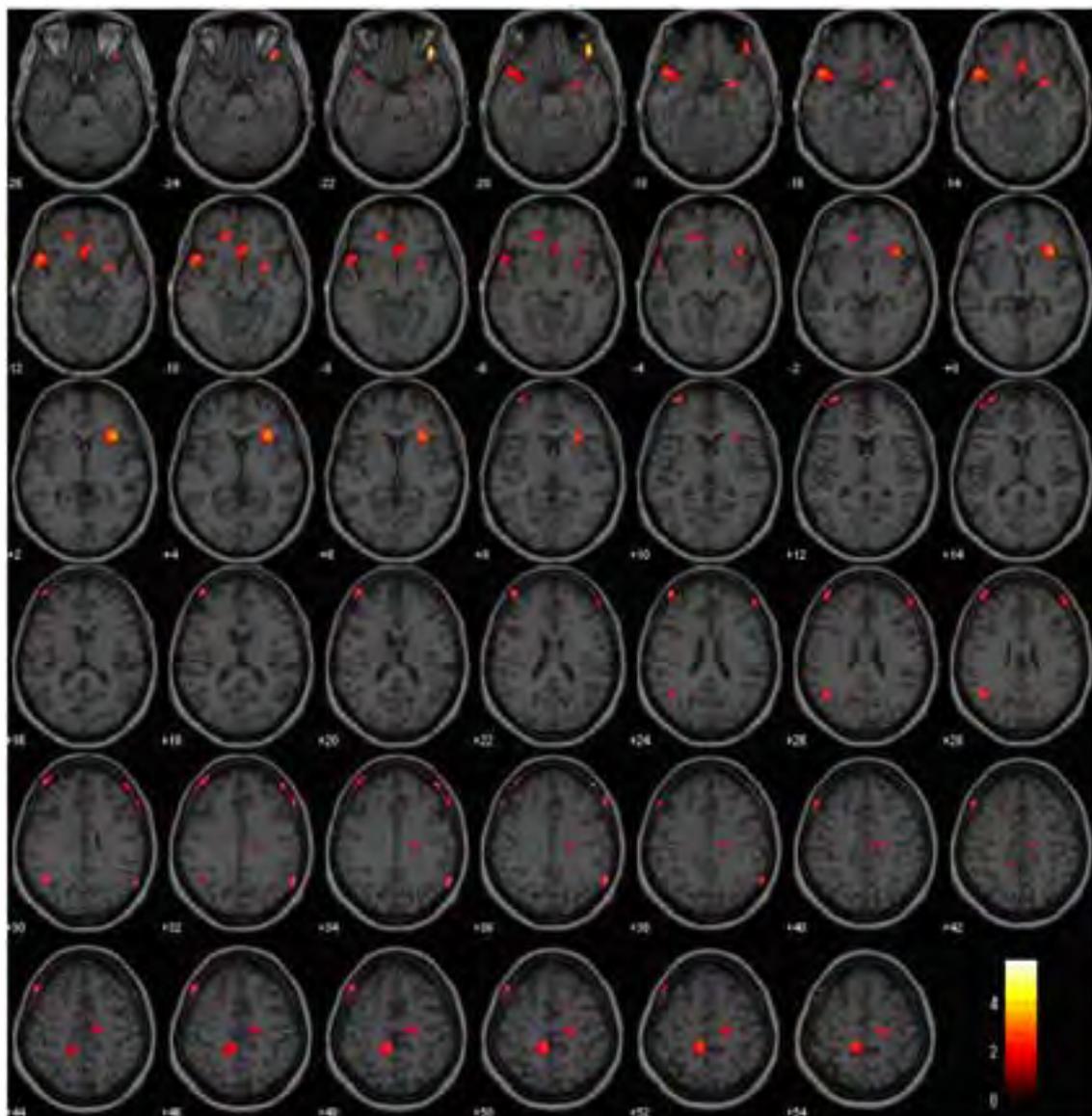


Figura 6: Mapa estatístico das áreas cerebrais ativadas pela ayahuasca (SPECT) $p < 0,05$

A figura 7 apresenta as áreas cerebrais atenuadas pelo efeito da ayahuasca, com grande importância para lobo posterior do hemisfério direito do cerebelo, além de estruturas do lobo temporal (médio direito e inferior esquerdo) e lobo parietal inferior direito.

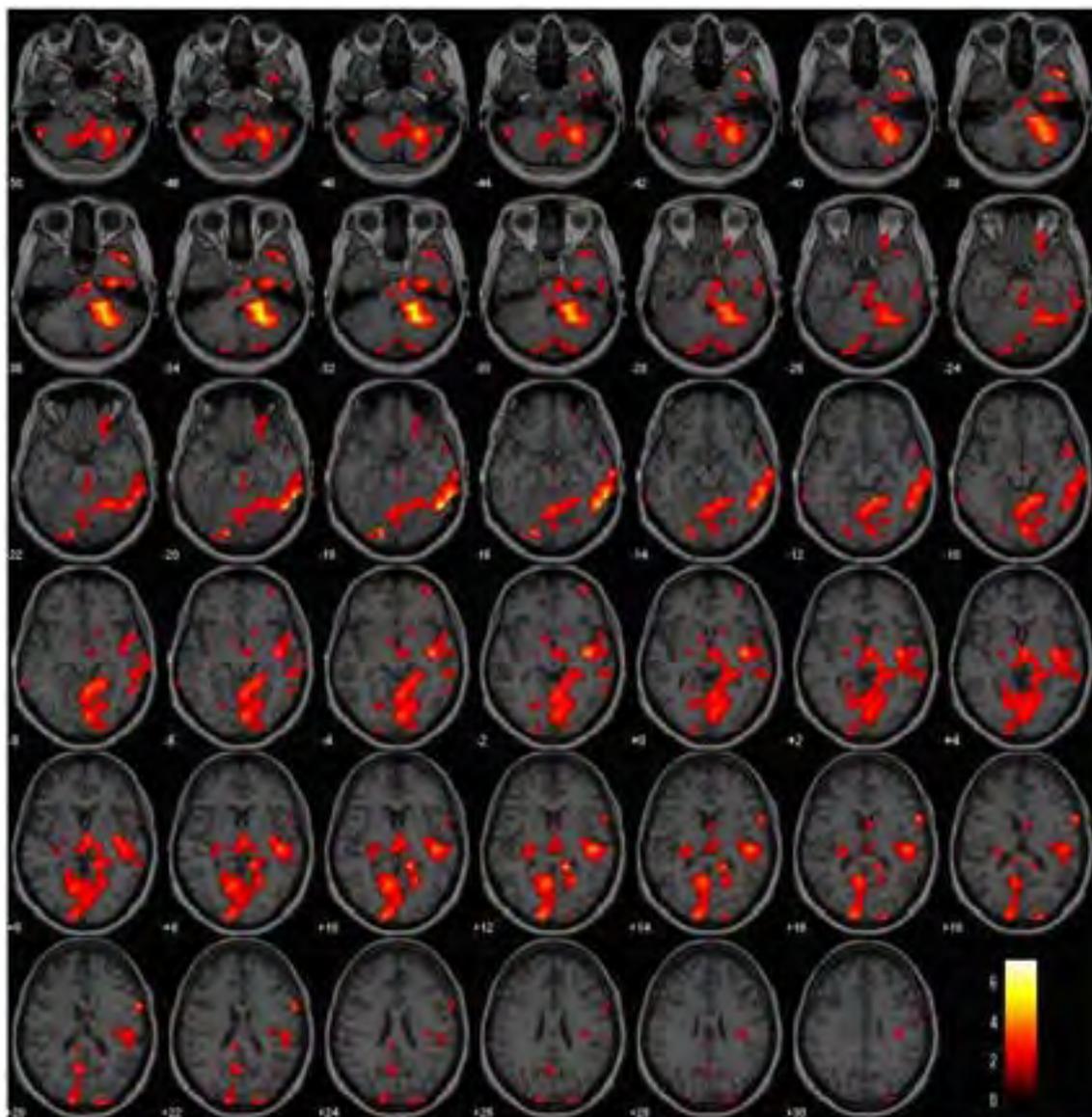


Figura 7: Mapa estatístico das áreas cerebrais atenuadas pela ayahuasca (SPECT) $p < 0,05$

4.3 RMF

4.3.1 Amostra

Dez voluntários, cinco homens e cinco mulheres, com média de idade de 33,7 anos (desvio-padrão $\pm 9,5$).

4.3.2 Alterações Comportamentais

O relato e a observação dos voluntários durante o efeito da ayahuasca foram compatíveis com a alteração do estado mental esperada, inclusive com variação estatisticamente significativa das três escalas utilizadas (Figura 7).

A análise de variância de medidas repetidas da BPRS aponta para alteração significativa $F(1,11)=15,48$, $p=0,001$), variando de $0,50(\pm 1,01)$ no início da sessão para $9,44(\pm 5,74)$ na terceira avaliação (imediatamente antes da aquisição das imagens), momento de maior alteração após a ingestão do chá..

A EAM variou de $0,22 (\pm 0,66)$, na primeira avaliação, a $6,88 (\pm 2,14)$ no momento de aquisição das imagens $F(1,9)=23,84$, $p<0,001$.

A CADSS variou de $0,90 (\pm 1,10)$ no início da sessão a $16,3 (\pm 9,27)$, na terceira avaliação, demonstrando mudanças significativas ($p=0,001$).

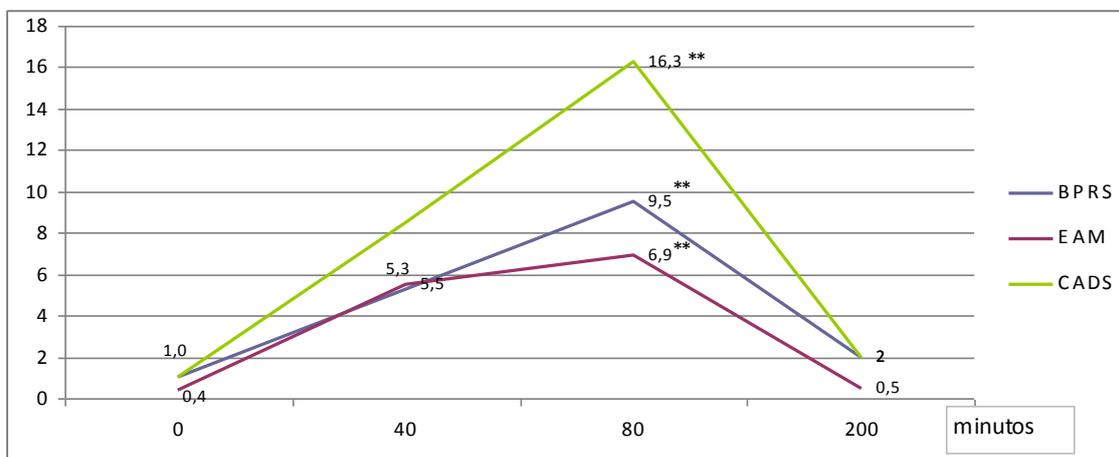


Figura 8: Escores médios para as avaliações comportamentais com as escalas BPRS (linha azul), EAM (linha roxa) e CADSS (linha verde) nos diferentes tempos de avaliação (0, 40, 80 e 200min) durante experimento RMF. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

A figura 8 apresenta as variações das subescalas BPRS nos tempos 0, 40, 80 e 200 minutos.

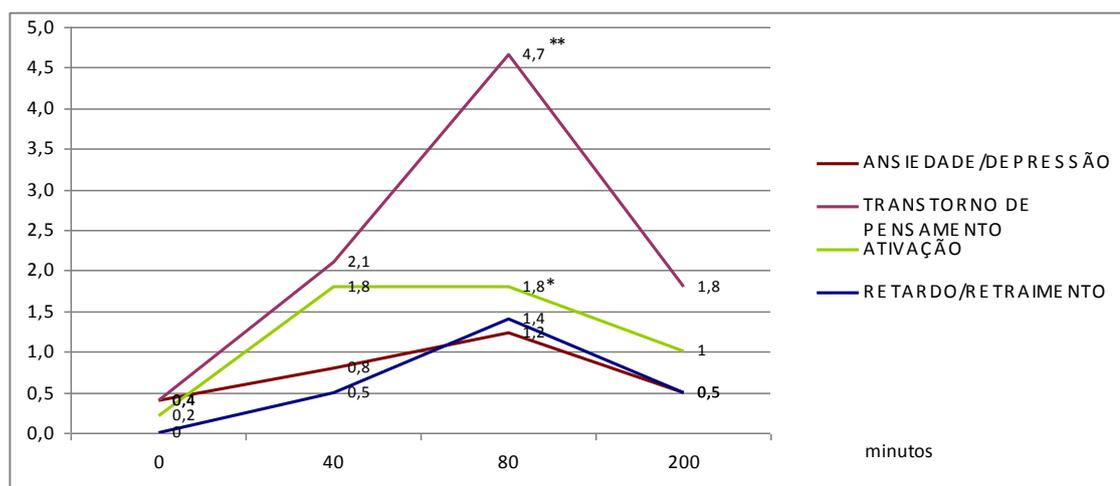


Figura 9: Escores médios para as avaliações comportamentais com as sub-escalas BPRS- Ansiedade/Depressão (linha marrom), Ativação (linha verde), Retardo/Retraimento (linha azul) e Transtorno do pensamento (linha roxa) nos diferentes tempos de avaliação (0, 40, 80 e 200min) durante experimento RMF (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Também no experimento RMF a sub-escala Transtorno do Pensamento apresentou a alteração mais importante, de $0,22(\pm 0,44)$ a $4,67(\pm 3,1)$ $F(2,12)= 13,13$, $p=0,002$, conseqüente à observação de imprecisão na fala, acompanhada de idéias de autorreferência e outros pensamentos incomuns, em alguns casos influenciando o comportamento do voluntário. Os fenômenos perceptivos foram em sua maioria de vivências hipnagógicas ou elementares (sons e cores), o que também contribuiu para a alteração dessa sub-escala.

Outra sub-escala que apresentou alterações estatisticamente significante foi a Ativação, variando de $0,2(\pm 0,42)$ a $1,8(\pm 1,47)$ $F(1,12)= 5,75$, $p= 0,25$. O item Auto-estima Exagerada foi responsável por 78% da variação de fator, enquanto Ansiedade Somática; Distúrbios Motores Específicos e Agitação Psicomotora apresentaram variações muito discretas.

Os fatores Ansiedade/Depressão e Retardo/Retraimento da BPRS não apresentaram variações estatisticamente significantes, $F(1,10)= 3,56$, $p=0,084$; e $F(1,10)=2,34$, $p=0,157$, respectivamente. Assim com no experimento SPECT, não houve alteração nos itens Autodepreciação/Sentimentos de Culpa e Humor Deprimido. Alguns voluntários

apresentaram discretas dificuldades na orientação temporal, com capacidade de correção espontânea.

Não ocorreram vômitos ou queixas somáticas

4.3.3 Análise das Imagens

Durante o experimento, a administração da substância aos voluntários ativou as seguintes áreas, sem associação com qualquer tarefa solicitada.

Tabela 3: Áreas ativada pela ayahuasca, independente da tarefa- RMF

Área anatômica (Área de Broadman)	Lado	Coordenadas Talairach			Tamanho Cluster
		X	Y	Z	
Cíngulo Anterior (10,32)	E	-4	38	5	109
	D	6	42	0	207
Cíngulo Posterior (23,30,31)	E	-2	-47	24	82
	D	5	-48	21	340
Giro Frontal Superior (8,9,10)	E	-38	40	28	39
	D	20	44	39	354
Giro Frontal Médio (10, 46)	E	-38	35	32	76
	D	27	6	40	150
Giro Frontal Medial (6,10)	E	-6	40	29	52
	D	6	57	-3	103
Giro Temporal Médio (39,19)	E	-44	-57	13	30
	D	46	-61	4	106
Giro Temporal Superior (39)	E	-41	-57	28	50
Precuneo (7,19)	E	-10	-59	34	199
Giro Frontal Inferior (47)	D	26	26	-12	47

Calculando-se o Índice de lateralização ($IL = \frac{VE - VD}{VE + VD} * 100$), onde VE= Voxels no

hemisfério esquerdo e VD= Voxels no hemisfério direito, obtém-se -35%, indicando maior ativação das estruturas cerebrais direitas em aproximadamente um terço.

Os resultados da interação entre o uso da ayahuasca e a execução da tarefa verbal de geração de palavras, quando comparados com a sessão sem substância, são apresentados a seguir. Na tabela 4 são apresentadas as áreas atenuadas pela ayahuasca durante a tarefa de

fluência verbal. Na tabela 5 são apresentadas as áreas adicionalmente ativadas durante a interação droga x tarefa. A figura 6 sumariza estes achados.

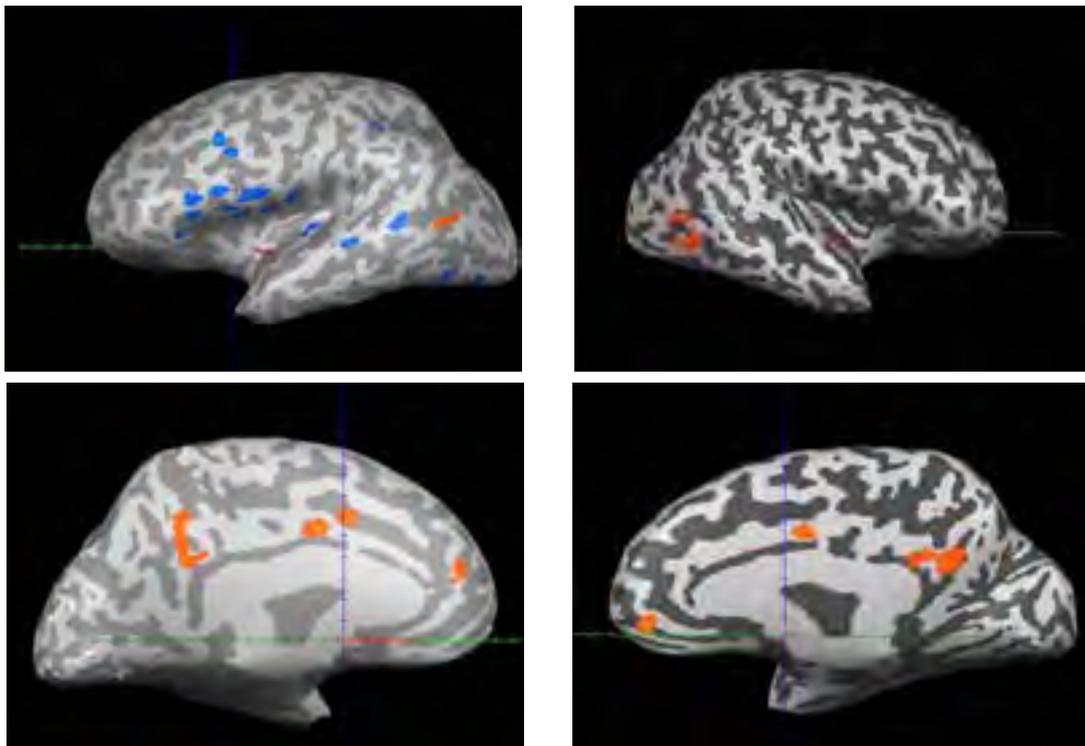
Tabela 4: Áreas atenuadas pela ayahuasca durante tarefa fluência verbal

Área anatômica (Área de Broadman)	Lado	Coordenadas Talairach			Tamanho Cluster
		X	Y	Z	
Giro Pré-central	E	-45	2	24	713
(6, 44)	D	56	5	11	176
Giro Frontal Inferior	E	-49	19	14	572
(10,44,45)	D	45	23	5	338
Giro Frontal Medial	E	-4	1	59	151
(6)	D	10	9	49	145
Giro Frontal Superior	E	-22	52	22	163
(6,10)	D	8	8	54	210
Giro Frontal Médio (10,46)	E	-39	17	36	704
Giro Pós-central (40,43)	E	-51	-17	16	160
Lobo Paracentral	E	-2	-32	51	61
(5,31)	D	5	-32	52	131
Giro Temporal Superior (42)	D	60	-8	-2	203
Giro Temporal Médio (22)	D	65	-30	2	74
Giro Temporal Inferior (20,37)	E	-53	-56	-13	75
Giro Temporal Transverso (41,42)	E	-46	-22	12	153
Lobo Parietal Inferior (40)	E	-40	-47	48	73
Insula	E	-39	-3	12	1001
(13)	D	37	2	9	338
Giro Occipital Médio	E	-29	-84	15	50
(18,19)	D	31	-82	4	217
Giro Occipital Inferior	E	-40	-82	-13	50
(18)	D	33	-83	-10	202
Giro Fusiforme	E	-47	-64	-14	564
(19)	D	37	-66	-14	692
Giro Lingual (17,18)	E	-4	-82	-4	559
Giro Parahipocampal (20,36)	D	27	-28	-12	123
Caudado	E	-10	0	12	122
(cabeça, corpo e cauda)	D	16	-4	14	670
Núcleo Lentiforme	E	-21	0	13	77
(putamen e globo pálido)	D	22	-4	3	163
Cúneo	E	-11	-82	17	532
(18,23)	D	9	-81	15	816
Cíngulo Posterior (30)	D	13	-66	10	68
Cíngulo Anterior (9,32)	D	15	33	21	51
Tálamo	E	-10	-6	12	127
(núcleos ventral anterior e lateral)	D	12	-13	14	687

Entre outros achados, a redução da atividade da área de Broca (44 e 45 de Broadman) quando comparada à situação sem a droga é de grande importância, posto que essa região está diretamente envolvida na realização da tarefa de fluência verbal.

Tabela 5: Áreas adicionalmente ativadas pela ayahuasca durante tarefa fluência verbal

Área anatômica (Área de Broadman)	Lado	Coordenadas Talairach			Tamanho Cluster
		X	Y	Z	
Giro Temporal Inferior (19,21)	E	-61	-13	-20	119
	D	46	-61	0	33
Giro Cingulado (24,31)	E	-5	-16	32	221
	D	6	-12	32	378



Hemisfério Esquerdo: lateral e medial

Hemisfério Direito: lateral e medial

Diminuição da ativação (em azul) da área de Broca, de regiões dos lobos frontal, temporal, occipital e parietal, além de regiões límbicas e do tálamo.

Aumento da ativação (em laranja) no cíngulo e temporal inferior, bilateralmente.

Figura 10: Mapa estatístico das áreas cerebrais moduladas pela ayahuasca durante tarefa de fluência verbal-RMF (Brain Voyager) $p < 0,05$

5. DISCUSSÃO

A amostra de ayahuasca utilizada no estudo, quando comparada a outros relatos da literatura (Yritia et al, 2002; Riba, 2003), contém níveis de harmina e DMT adequados para a indução de estados mentais alterados durante os experimentos, que serviram de substrato comportamental para avaliação das alterações no funcionamento cerebral, objeto do estudo.

Como as avaliações ocorreram em tempos diferentes em cada estudo, em decorrência das distintas metodologias utilizadas em cada técnica de neuroimagem, não é possível comparar as alterações psicológicas e comportamentais (mensuradas pelas escalas BPRS, EAM e CADSS) entre os grupos de cada experimento, a fim de procurar distinção entre o efeito em usuários habituais e em pessoas sem experiência prévia com a substância, embora sejam observadas semelhanças nas alterações comportamentais entre os dois grupos (Figuras 4, 5, 7 e 8), que são compatíveis com as descrições anteriores sobre o efeito da ayahuasca (Grob et al, 1996; Riba et al, 2001, 2003B) e demonstram que no momento da aquisição das imagens, no caso da RMF, e no momento do repouso em que a atividade neuronal era marcada pelo radiotraçador, no caso do SPECT, os voluntários encontravam-se em pleno efeito da droga.

As alterações sensoperceptivas nos participantes do estudo foram caracteristicamente marcadas por imagens visuais enquanto os olhos estavam fechados e por maior acuidade na percepção sonora, esse último dado compatível com o relato de alteração do limiar de potenciais evocados auditivos após a ingestão de ayahuasca, realizado pelo grupo de Riba (2002). A inibição do controle na entrada de estímulos sensoriais - alteração da p50 e da *prepulse inhibition* (PPI) - é um achado recorrente em estudos com pacientes esquizofrênicos, sendo motivo de recente meta-análise de 28 estudos, com 891 portadores de esquizofrenia e 686 controles (de Wilde et al, 2007), sendo relatada também em portadores de Transtorno

Afetivo Bipolar com histórico de sintomas psicóticos, mas não naqueles sem sintomas psicóticos (Thaker, 2008). Esse achado parece estar envolvido no surgimento de sintomas psicóticos, devido à sobrecarga de estímulos que o indivíduo passa a considerar relevante e o posterior processamento cognitivo destes.

Para avaliar a semelhança entre o padrão de ativação cerebral ocasionado pela ayahuasca e o encontrado em estados alterados de consciência primários, como a psicose, é importante tentar compreender algumas alterações psicopatológicas observadas nessas.

A desorganização e a alteração do conteúdo do pensamento foram apontadas pelos primeiros estudiosos da esquizofrenia, o mais importante transtorno psicótico, como os elementos essenciais desse transtorno. Nessa época, consideravam que a sensopercepção estava intacta ou minimamente alterada nos portadores da doença. Nas palavras de Kraepelin, em inglês:

Perception of external impressions in dementia praecox is not usually lessened to any great extent as far as a superficial examination goes. (Kraepelin, 1971)

Ou nas de Bleuler, também em inglês:

Sensory responses to external stimulus are quite normal. To be sure, the patients will complain that everything appears to be different. However, this strangeness is usually attributable to a deficit in customary associations and particularly to an alteration of emotional emphasis". (Bleuler, 1911)

Entretanto, a partir da metade do século XX psicopatologistas da escola fenomenológica passaram a considerar que as alterações iniciais da sensopercepção e processamento das informações exteriores e interiores podem levar a alteração da experiência do *self*, com posterior e conseqüente aparecimento dos delírios e alterações do pensamento. Recentemente, essa teoria da precedência das alterações da sensopercepção nos estados

psicóticos foi apontada como em consonância com achados da neurociência cognitiva (Ulhaas e Mishara, 2007). Kapur (2004) argumenta que o aumento da saliência e do interesse pelos estímulos ambientais, encontrado no estágio prodrômico da psicose, é o evento essencial na sua fisiopatologia, associando esse fenômeno ao aumento da neurotransmissão dopaminérgica.

Essa também pode ser a seqüência de processos que leva aos sintomas psicotomiméticos da DMT, agonista 5-HT_{2A} encontrado na ayahuasca, apontados por Gouzoulis-Mayfrank e colaboradores (2005, 2006), uma vez que a psilocibina, outra substância agonistas 5-HT_{2A}, encontrada em algumas espécies de cogumelos, também demonstrou alterar a regulação da entrada de estímulos sensoriais (Vollenweider et al, 2007), além de aumentar a liberação cerebral de dopamina (Vollenweider et al, 1999). Embora seja incapaz de mimetizar a síndrome completa da esquizofrenia, o uso de substâncias agonistas 5-HT_{2A} também é apontado como útil no estudo de modelos animais de psicose (Geyer e Moghaddam, 2002). Ainda na farmacologia, Schimidt e colaboradores demonstraram que o antagonista seletivo 5-HT_{2A} M100907 apresenta eficácia antipsicótica em alguns pacientes com esquizofrenia, mesmo não apresentando efeito sobre receptores dopaminérgicos, que é o mecanismo de ação usual dos antipsicóticos (Schimidt et al, 1997), sendo também capaz de se impedir a alteração da PPI ocasionada por alucinógenos serotoninérgicos (Geyer et al, 1999). Tem, ainda, relevância clínica o fato de alguns dos antipsicóticos de segunda geração, como clozapina e risperidona, apresentarem antagonismo 5-HT_{2A} (Meltzer et al, 1989; Vollenweider e Geyer, 2001).

Nesse sentido, Mayer e colaboradores (2008) apontam de forma interessante para a associação entre alterações na PPI, enquanto endofenótipo dos transtornos psicóticos, e a forma variante do Gene do Receptor 5-HT_{2A} em alguns portadores de esquizofrenia, enquanto estudos *postmortem* evidenciaram alterações nos receptores 5-HT₂ nas regiões

frontal e límbica de portadores de esquizofrenia (Arora e Meltzer, 1991; Gurevich e Joyce, 1997; Joyce et al, 1993; Laruelle et al, 1993). Choi e colaboradores (2010) apontaram diferença na distribuição do genótipo e frequência de alelos do gene 5-HT2A -1438A/G entre os grupos de pacientes em mania com e sem sintomas psicóticos na população coreana (Choi et al, 2010).

Outro achado psicométrico interessante foi o aumento significativo dos escores da EAM, que se deu principalmente por alteração de elementos centrais na avaliação de estados maniatiformes, como a elevação do humor e do afeto, energia aumentada, aceleração e aumento da quantidade de fala e alteração do conteúdo do pensamento. Esse achado aponta para a possibilidade da ayahuasca induzir alterações psicopatológicas a partir de uma alteração primária do humor/afeto, sendo seu estado psicotomimético, na verdade, modelo induzido de psicose afetiva-maniatiforme, hipótese em acordo com a observação da ausência de sintomas negativos da esquizofrenia, como apatia, distanciamento emocional e sensação de indiferença, nos modelos psicotomiméticos de agonistas 5-HT2A (Vollenweider e Geyer, 2001). Essa consideração é importante na medida em que não há na literatura, até onde sabemos, a descrição da possível indução de estados maniatiformes (mesmo que hipomaniacos) pela ayahuasca ou pela DMT. Considerando-se o limitado repertório de modelos farmacológicos animais para estudo da mania, quase todos baseados no uso de psicoestimulantes como a anfetamina, que foi inicialmente utilizada como o clássico modelo hiperdopaminérgico da esquizofrenia, essa consideração pode ser útil nesse campo de estudos. Por outro lado, a elevação do humor/afeto pode ser de interesse no potencial uso terapêutico da ayahuasca ou seu derivado em quadros depressivos não psicóticos, por exemplo, o que viria ao encontro das observações de um estudo brasileiro duplo-cego que demonstrou redução da pontuação na Escala de Desesperança de Beck em usuários ritualísticos durante o efeito do chá (Santos, 2006).

Os fenômenos de despersonalização e desrealização dos voluntários mensurados pela CADSS em ambos os experimentos, em que há dificuldade para distinguir os processos psicológicos internos da realidade externa, são semelhantes aos observados em experimentos com psilocibina e com ketamina (Vollenweider e Geyer, 2001), onde os voluntários reconheceram que se devia ao efeito de uma substância, logo, de caráter transitório.

Durante o estado mental alterado induzido pela ayahuasca, o experimento do SPECT mostrou aumento do fluxo sanguíneo regional em áreas do lobo frontal e do sistema límbico, dado semelhante aos encontrados em experimento com SPECT realizado por Riba e colaboradores (2006), regiões que também apresentaram maior ativação durante a RMF, independente da tarefa. Esse achado é semelhante, também, ao padrão de ativação frontal e de áreas do sistema límbico, em especial do cíngulo anterior, induzido por outras substâncias consideradas alucinógenas também agonistas 5-HT_{2A}, quando avaliadas por SPECT ou Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), como a mescalina (Oepen et al, 1989; Hermle et al, 1992) e a psilocibina (Vollenweider et al, 1997A; Gouzoulis-Mayfrank et al, 1999). Padrão semelhante é encontrado também em estudos com PET sobre as ações da ketamina (Vollenweider et al, 1997B; Holcomb et al, 2001; Långsjö et al, 2003), antagonista do receptor glutamatérgico NMDA, substância utilizada como indutora de estados psicotomiméticos em modelos de estudo da neurobiologia da psicose e da esquizofrenia (Kristal et al, 2003).

A hiperativação frontal foi demonstrada em portadores de esquizofrenia durante a fase sintomática aguda, inclusive em pacientes não expostos a tratamento (Szechtman et al, 1988; Cleghorn et al, 1989; Catafau et al, 1994; Ebmeier et al, 1995), especialmente entre os que tinham maior pontuação para transtorno do pensamento e grandiosidade na PANSS (*Positive and Negative Syndromes Scale*) (Sabri et al, 1997). Os achados anteriores de hipometabolismo frontal em portadores do transtorno parecem estar mais associados à

cronicidade e aos sintomas negativos (Buchsbbaum e Hazlett, 1998; Gur et al, 2007), o que não seria esperado no efeito da ayahuasca nessa comparação.

Vollenweider e Geyer (2001) argumentam que o córtex frontal, incluindo o cíngulo anterior, é essencial na estruturação da percepção temporal, no direcionamento da atenção para estímulos externos e internos relevantes e na iniciativa e expressão de comportamentos adequados, por isso, juntamente com a atividade do lobo parietal e de estruturas límbicas, desempenha papel importante na construção e manutenção do *self*, logo, perturbações nesse “sistema” estão associadas fenômenos de alteração da percepção do tempo e espaço e de “dissolução dos limites do ego”, que podem engendrar experiências “transcendentais ou místicas” (Vollenweider e Geyer, 2001). Os mesmos autores, comparando achados de estudos com PET e SPECT após administração de psilocibina, mescalina ou ketamina, apontam que a alteração da atividade metabólica nos córtex frontal, parietal e occipital, associados a alterações no estriado, está relacionada com uma dimensão sintomática que inclui despersonalização, desrealização, elevação do humor e grandiosidade (Vollenweider e Geyer, 2001).

Liddle e colaboradores (1992), no estudo dos padrões de ativação cerebral na esquizofrenia, dividiram as manifestações em três síndromes: Distorção do Pensamento, Desorganização e Empobrecimento Motor. Entre outras alterações, associam o aumento do fluxo sanguíneo cerebral no cíngulo anterior direito e a diminuição no lobo frontal à Desorganização, ambas as alterações presentes nos dois experimentos desse estudo.

Além do lobo frontal e das áreas límbicas, ambos os experimentos do presente estudo apontaram para ativação das áreas superiores e médias do giro temporal, que não foram encontradas no experimento do grupo de Riba (2006). Essa divergência pode ser explicada tanto por diferença no grupo amostral, uma vez que aquele experimento utilizou voluntários que utilizaram alucinógenos em mais de dez oportunidades, com possível efeito de tolerância,

ou, mais provavelmente, pela diferença no nível de significância utilizado entre os dois experimentos ($p < 0,02$ no estudo de Riba). Essas diferenças metodológicas também podem explicar a ausência de áreas com atenuação significativa nos dados de Riba e colaboradores.

O aumento do metabolismo de regiões do lobo temporal associado ao aumento no giro parahipocampal, que foi observado com a ayahuasca nesse estudo, está associado à Distorção do Pensamento, segundo Liddle e colaboradores (1992). Essa alteração também foi descrita com a psilocibina (Vollenweider et al, 1997A) e com a ketamina (Langsjo et al, 2004). Sobre a participação dessa região nas alterações psicopatológicas ocorridas em voluntários de estudos com ketamina, psilocibina e mescalina, Vollenweider e Geyer (2001) argumentam que a hiperativação de estruturas temporais soma-se à frontal, parietal, occipital e estriatal, já citadas, na formação de fenômenos psicopatológicos como alterações sensoperceptivas (ilusões e alucinações), sinestesia e mudança no significado das percepções, que também foram observados nos voluntários dos dois experimentos desse estudo. Quanto à participação de áreas temporais na neurobiologia das psicoses, Fong e colaboradores demonstraram a hiperperfusão lateral temporal em seis pacientes que apresentaram psicose pós-ictal, em estudo com SPECT (Fong et al, 2002), enquanto Suzuki e colaboradores (1993) revelaram associação entre hiperperfusão do giro temporal superior esquerdo e os períodos de aparecimento de alterações sensoperceptivas, marcadamente alucinações auditivas (Suzuki et al, 1993), achado específico também comum aos dois experimentos desse estudo.

Na relação com a linguagem, o aumento da atividade do giro temporal superior (Área de Broadmann 22) do hemisfério direito foi relacionada à produção de fala em pacientes com esquizofrenia, enquanto nos controles a correlação ocorreu com a mesma área no hemisfério esquerdo (Kircher et al, 2002). A atividade do giro temporal superior esquerdo foi associada, também, com transtornos do pensamento formal em pacientes com esquizofrenia (Weinstein

et al, 2006), grupo de fenômenos psicopatológicos que inclui empobrecimento da fala, incoerência e neologismos, por exemplo.

Apesar da interessante relação topográfica entre os efeitos cerebrais da ayahuasca e os encontrados em pacientes psiquiátricos ou provocados por outras substâncias, Ffytche recentemente argumenta que a relação entre as alterações psicopatológicas e suas bases neurais são mais complexas que simplesmente a localização topográfica. A disfuncionalidade entre as redes neurais mostra-se tão importante quanto as alterações locais de metabolismo, engendrando a visão hodotópica (hodologia + topologia) dos sintomas (Ffytche, 2008). Nesse sentido, Vollenweider e Geier (2001) propõem um modelo em que reentradas no sistema fronto-estriatal-talâmico causam uma sobrecarga sensorial com subsequente desorganização cognitiva, alteração do estado de consciência e formação de sintomas psicóticos, argumento em consonância com as idéias de Kapur (2004) e Ulhaas e Mishara (2007) citadas a cima sobre a formação da psicose.

Segundo esse modelo, uma característica fundamental da disfunção no processamento das informações tanto dos estados induzidos por substâncias alucinógenas quanto nos transtornos mentais do espectro da esquizofrenia é a incapacidade para desprezar, inibir, filtrar ou barrar estímulos externos e dar atenção seletiva aos estímulos salientes do ambiente gerando a sobrecarga de estímulos internos e externos, com posterior colapso da integridade cognitiva e dificuldade para distinguir os limites do *self*. O modelo baseia-se na observação que a entrada sensorial é modulada pela interação de múltiplos sistemas neurotransmissores, incluindo dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico, gabaérgico, e colinérgico, envolvendo estruturas corticais, límbicas, estriatais e do tronco cerebral (Vollenweider e Geier 2001).

Nele, o tálamo, através de seus vários núcleos, exerce papel central no controle da entrada das informações extero - e interoceptivas para o córtex, participando de maneira

fundamental na regulação do nível de atenção e consciência. Alterações não fisiológicas desse controle resultariam na inundação de informações para o córtex e ativação do córtex pré-frontal, enquanto a proteção de uma sobrecarga sensorial para o córtex e de um colapso de sua capacidade integrativa é alcançada pela ação inibitória sobre o tálamo de neurônios gabaérgicos oriundos do estriado (Vollenweider e Geier 2001). O estriado, por sua vez, sofre modulação inibitória independente tanto das projeções dopaminérgicas da via mesoestriatal quanto das serotoninérgicas oriundas do núcleo dorsal da rafe (Vollenweider e Geier 2001), no que são contrabalanceadas pela ação excitatória glutamatérgica de vias corticoestriatais (Carlsson e Carlsson, 1990).

Assim, segundo o modelo, aumentos na transmissão dopaminérgica (ex: anfetamina); aumentos na ativação serotoninérgica (ex: DMT, psilocibina); ou diminuição na transmissão glutamatérgica (ex: ketamina) resultariam na diminuição da ação inibitória do estriado sobre o tálamo, com conseqüente abertura do “filtro” talâmico (Vollenweider e Geier 2001).

Outro modelo de alteração da circuitaria neuronal subjacente aos transtornos psicóticos, que possui alguns elementos semelhantes ao citado à cima, foi proposto por Andreasen e colaboradores (1996), no qual a correlação temporal do processamento de informações entre diferentes sistemas distribuídos pelo cérebro encontra-se prejudicada por alterações nas reentradas (*loop*) cortico-cerebelo-talâmico-corticais. Esse distúrbio da sincronia da atividade mental é denominado “Dismetria cognitiva” (*cognitive dysmetria*), e representa a dificuldade em coordenar, receber, recuperar e expressar informações, sendo uma teoria que procura explicar a miríade de sintomas da esquizofrenia (Andreasen et al, 1996). Essa dificuldade se deve, principalmente, à desorganização da rede neural (cortical e sub-cortical) entre as regiões pré-frontal, tálamo e cerebelo (Andreasen et al, 1998).

Em sentido semelhante, Schmahmann e colaboradores (2007) denominam Hipótese da dismetria de pensamento (*dysmetria of thought hypothesis*) em analogia à dismetria e outros

sinais, como tremor, alteração da marcha, do equilíbrio e do movimento ocular, observados em lesões cerebelares que afetam áreas e funções motoras (Schmahmann et al, 2007). Esses autores reviram a participação do cerebelo na regulação das emoções e da cognição a partir de alterações psicopatológicas observadas na clínica, que se mostra muito maior que somente o papel regulador sobre a psicomotricidade tradicionalmente atribuída à estrutura, e apontam para a importância cerebelar na patogênese dos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo as síndromes psicóticas, citando também os estudos neuroanatômicos sobre as conexões entre o cerebelo e o cíngulo, o hipocampo, a amígdala, o córtex paralímbico, o tálamo, o hipotálamo e áreas do lobo frontal (Schmahmann et al, 2007).

Esses achados são de grande interesse uma vez que a atenuação da atividade do cerebelo nos voluntários durante o efeito da substância no experimento SPECT, principalmente no hemisfério direito, é um dos mais marcantes, podendo, segundo as teorias à cima, estar associada às alterações subjetivas dos voluntários. Em recente revisão, Picard e colaboradores reuniram evidências sobre a relação de hipoatividade cerebelar e sintomas como alucinações, transtorno do pensamento formal, embotamento afetivo, transtorno de linguagem e discretos sinais neurológicos em pacientes portadores de esquizofrenia, embora relevem que ainda há controvérsias nesse campo do conhecimento (Picard et al, 2008).

Outro ponto importante desse achado é a possibilidade de prejuízo no controle psicomotor dos indivíduos durante o efeito da ayahuasca, o que não foi testado nesse estudo e nem encontrado na literatura. Caso haja prejuízo no controle psicomotor, poderia haver, conseqüentemente, repercussão sobre a capacidade dos indivíduos em conduzir automóveis e desempenhar tarefas motoras mais complexas pouco após o uso da ayahuasca, mesmo em ambientes ritualísticos. Essa é uma questão importante ainda a ser respondida por investigações futuras.

A observação de ativação cerebral diferenciada entre os hemisférios cerebrais durante os efeitos da ayahuasca alinha-se com descrições semelhantes em portadores de esquizofrenia, quanto à ativação dos lobos temporais (Schroeder et al, 1994) e hipoatividade dos lobo frontal esquerdo (Park et al, 2006). Sommer e colaboradores (2008) demonstraram que pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas apresentaram maior ativação de regiões frontais e do giro supramarginal direitos, além de ativação bilateral do giro temporal superior. Mais uma vez, essas semelhanças entre os efeitos da ayahuasca e portadores de esquizofrenia se estendem a outras substâncias alteradoras da sensopercepção, como a mescalina (Oepen et al, 1989) e a ketamina (Holcomb et al, 2001) .

Um exemplo importante de lateralização cerebral relacionada a uma função mental complexa é o predomínio de ativação de estruturas cerebrais do hemisfério esquerdo durante as atividades de linguagem normal, com importante participação de áreas medial e inferior do lobo frontal esquerdo: Área de Broadmann 44, 45, área de Broca (área motora da fala) e 46 (córtex de associação) (McNealy et al, 2006); do giro temporal superior esquerdo: Área de Bradmann 41 e 42 (córtex acústico primário) e 22 (córtex acústico de associação, relacionada à compreensão da linguagem falada) e do lobo parietal inferior esquerdo: Área de Broadmann 39 e 40 (giro angular e supramarginal, relacionadas à compreensão da linguagem escrita) (Tsukiura et al, 2005), demonstrada em estudos que utilizaram a RMF como técnica.

A diminuição da ativação da área de Broca, região solicitada durante a tarefa de fluência verbal no estudo de RMF, demonstra uma perturbação das funções executivas durante o efeito da ayahuasca, o que também foi descrito em pacientes esquizofrênicos, tanto em primeiro surto psicótico (Booksman et al, 2005) quanto em pacientes crônicos (Fu et al, 2005). A diminuição da lateralização da atividade cerebral nas áreas associadas à linguagem durante tarefa de fluência verbal, como observado no estudo RMF, foi demonstrada em grupos de portadores de esquizofrenia (Sommer et al, 2001; Razafimandimby et al, 2007),

inclusive demonstrando correlação entre a diminuição da lateralização cerebral durante a tarefa “F, A, S” e a intensidade de alucinações em pacientes em surto psicótico não medicado (Weiss et al, 2006). Em recente revisão, Li e colaboradores (2009) analisaram esses e outros achados e argumentam que tanto portadores de esquizofrenia quanto pessoas em alto risco genético apresentam déficits funcionais e estruturais nas vias associadas à linguagem. Schaufelberger e colaboradores (2005) demonstraram atenuação de ativação das áreas ligadas à linguagem em pacientes psicóticos com diagnóstico de transtorno esquizofreniforme e de psicose afetiva, enquanto Sommer e colaboradores (2007) usaram a RMF para estudar a função de lateralização da linguagem em três grupos de pacientes psicóticos: em mania, em episódio depressivo e com diagnóstico de esquizofrenia, demonstrando que em todos a lateralização da linguagem encontra-se diminuída, em comparação com controles, logo, a diminuição ou perda da lateralização da atividade cerebral associada à linguagem pode estar associada ao estado psicótico, independente da etiologia psiquiátrica.

Crow propôs que a origem da linguagem e da psicose encontra-se, no evento genético marcador da diferenciação da espécie humana (Crow, 2008), e provem de seu trabalho a sugestão que a lateralização cerebral normal diminuída predispõe à psicose (Crowe et al, 1989).

Atenuação da atividade mental durante solicitação de tarefas também foi observado com a mescalina (Oepen et al, 1989) e psilocibina (Gouzoulis-Mayfrank, 1999), o que pode estar ligado a um mecanismo comum. É interessante que essas substâncias apenas apresentam áreas de diminuição de atividade de forma significativa quando os indivíduos sob efeito são solicitados a desempenharem alguma tarefa, fazendo inferir-se que há um componente comum de perturbação das funções executivas.

Estudos de neuroimagem funcional abordando os aspectos discutidos acima em pacientes em mania são mais raros na literatura, provavelmente devido às dificuldades de realização dos exames.

Algumas características do estudo limitam suas conclusões, como a ausência de placebo para controle nas sessões sem droga. Embora haja relato de uso de placebo em alguns estudos com ayahuasca (Riba et al, 2006; Santos, 2006), o gosto e os efeitos do chá são muito fortes para serem mascarados ou atenuados, como relatado de forma anedótica por voluntário de estudo realizado na Europa (Dávila, 2007).

Outra limitação é a ausência do desempenho na tarefa de fluência verbal, uma vez que a verbalização das palavras geradas implicaria em movimento e prejuízo na aquisição e confiabilidade das imagens, logo, realizou-se tarefa implícita. O registro do desempenho permitiria correlacionar as alterações da ativação cerebral com o desempenho na tarefa, comprovando a alteração na realização das funções executivas durante o efeito da substância estudada.

Algumas considerações devem ser acrescentadas nessa discussão. Primeiramente, apesar de a ayahuasca gerar, aparentemente, um estado transitório de alteração da sensopercepção, do processamento cognitivo, do humor e da “vivência do eu” semelhante a alguns achados de transtornos psiquiátricos, há uma importante ressalva, que é a manutenção da consciência, da orientação e da capacidade de julgamento que impedem, segundo as observações desse estudo, dizer que os voluntários estiveram incapazes de discernir sobre a realidade.

Complementarmente, embora o uso de agonistas 5-HT_{2A} demonstre ser útil no estudo da neurobiologia das psicoses, a esquizofrenia não pode ser compreendida por qualquer modelo farmacológico único. Como argumentam Vollenweider e Geyer (2001), tanto pelo entendimento que diversos transtornos, de várias etiologias, apresentam sintomatologia que se agrupam fenomenologicamente sob a classificação de esquizofrenia, quanto pelos achados de

anormalidade funcional em múltiplos neurotransmissores, mesmo em um único subtipo de esquizofrenia, e sua participação no leque de sintomas. Somam-se a esses dois argumentos os achados de perturbação da conectividade cerebral tanto na esquizofrenia quanto nas psicoses em geral, avaliados pela técnica de Tractografia ou Imagem de Tensor de Difusão (*Diffusion Tensor Imaging*), que demonstram a redução de anisotropia (uma medida da direção das moléculas de água nos axônios, logo, um índice da integridade neuronal) de substância branca em pacientes com esquizofrenia (Gur et al, 2007), alteração que não seria esperada após administração de agonista 5HT_{2A} ou qualquer outra substância relacionada a um modelo farmacológico das psicoses.

Em suma, pode-se afirmar que o objetivo geral do presente estudo foi atingido, tendo sido possível identificar alterações funcionais cerebrais ocasionadas após a ingestão da ayahuasca através de imagens neurofuncionais, localizando-as em regiões sabidamente envolvidas em transtornos psiquiátricos, que são estados endógenos de alteração da consciência.

6. CONCLUSÕES

As alterações comportamentais observadas durante o efeito da ayahuasca compartilham alguns fenômenos com achados psicopatológicos de transtornos psiquiátricos, como o aumento do interesse e da percepção de estímulos ambientais, mudança na estruturação do pensamento e da linguagem e alterações na percepção do tempo e de estímulos proprioceptivos. Têm importância especial as alterações afetivas observadas, diante da possibilidade de ter-se, na ayahuasca, uma substância indutora de elevação do humor/afeto. Assim, seu uso, ou o uso da DMT, podem ser considerados na investigação de modelos farmacológicos indutores de fenômenos psicopatológicos, no estudo de alterações de algumas funções mentais, mas com limitações quanto à possibilidade de mimetizar quadros psiquiátricos completos, tanto pela ausência de perda de contato com a realidade durante seu efeito, segundo observação dos voluntários desse estudo, quanto pela complexa natureza estrutural dos transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia.

O estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca acompanha-se de modulação da atividade cerebral em áreas previamente descritas como centrais na neurobiologia dos transtornos psicóticos, como os lobos frontal, temporal e límbico, como o cíngulo e o giro parahipocampal, que estão associadas ao controle das emoções, pensamento, linguagem, sensopercepção e funções executivas.

A redução do fluxo sanguíneo regional do hemisfério cerebelar direito é outro achado importante, uma vez que o papel dessa estrutura na sensopercepção e no controle das emoções está cada vez mais estabelecido, e esse pode ser um dos substratos biológicos do efeito da ayahuasca, pois tanto o cerebelo como as áreas citada à cima, juntamente com o tálamo, participam dos modelos propostos de redes neurais que controlam a entrada sensorial e que realizam o adequado sincronismo entre estruturas cerebrais que permitem a integração contínua de estímulos externos e proprioceptivos, levando à adequada percepção do tempo, dos estímulos externos e da percepção dos pensamentos como fenômeno interno.

A perturbação de um ou mais elementos dessas redes parece ser o desencadeador de estados alterados da consciência, pois são observadas em estudos de neuroimagem funcional sobre as psicoses e sobre o efeito de substâncias alucinógenas.

A atenuação pela ayahuasca da ativação da área de Broca durante tarefa de fluência verbal, observada no experimento RMF, é semelhante com os achados de perda da lateralização da linguagem durante os estados psicóticos, e compatível com a hipótese de que a perturbação na lateralização fisiológica é responsável pela formação de fenômenos psicopatológicos, principalmente relacionados à linguagem e pensamento.

Assim, o uso de técnicas de neuroimagem funcional na pesquisa dos mecanismos biológicos subjacentes dos efeitos psicológicos provocados pela ayahuasca é bastante promissor para a identificação de seu mecanismo de ação, bem como para a identificação de novos modelos psicofarmacológicos de transtornos mentais e também de possíveis aspectos terapêuticos desta substância.

REFERÊNCIAS

ANDREASEN, NC; O'LEARY, DS; CIZADLO, T; ARNDT, S; REZAI, K; PONTO, LL; WATKINS, GL; HICHTWA, RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal–thalamic–cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(18): 9985–9990, 1996.

ANDREASEN, NC; PARADISO, S; O'LEARY, DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24(2):203-18, 1998.

ARORA RC; MELTZER HY. Serotonin2 (5-HT2) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect*, 85(1):19-29,1991.

AXELROD J. Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. *Science*, 134: 343, 1961.

BARBOSA, PC; CAZORLA, IM; GIGLIO, JS; STRASSMAN, R. A six-month prospective evaluation of personality traits, psychiatric symptoms and quality of life in ayahuasca-naïve subjects. *J Psychoactive Drugs*, 41(3):205-12, 2009.

BECH, P; KASTRUP, M; RAFAELSEN, OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania and schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.)*, 326: 7-37, 1986.

BLEULER , E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. *International University Press* , New York-NY, 1950. (Publicado originalmente em 1911).

BOKSMAN, K; THÉBERGE, J; WILLIAMSON, P; DROST, DJ; MALLA, A; DENSMORE, M; TAKHAR, J; PAVLOSKY, W; MENON, RS; NEUFELD, RW. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* , 75(2-3): 247-63, 2005.

BREMNER, JD; KRYSTAL JH; PUTNAM, FW; SOUTHWICK, SM; MARMAR, C; CHARNEY, DS; MAZURE, CM. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*, 11(1): 125-36, 1998.

BRETT, M; JOHNSRUDE, IS. OWEN, AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3: 243-249, 2002.

BUCHSBAUM, MS; HAZLETT, EA. Positron Emission Tomography Studies of Abnormal Glucose Metabolism in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24: 343-64, 1998.

BUSATTO FILHO, G; GARRIDO, GEJ; CRIPPA, JAS. Neuroimagem em Psiquiatria. In: KAPCZINSKI, F; QUEVEDO, J & IZQUIERDO, I (orgs). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2ª Ed., Artmed, Porto Alegre, cap. 11: 157-172, 2004.

CALLAWAY, JC; MCENNA, DJ; GROB, CS; BRITO, GS; RAYMON, LP; POLAND, RE; ANDRADE, EN; ANDRADE, EO; MASH, DC. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 65: 243–256, 1999.

CARLSSON, M; CARLSSON, A. Schizophrenia: A subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull*, 16:425-432, 1990.

CATAFAU, AM; PARELLADA, E; LOMENA, FJ; BERNARDO, M; PAVIA, J; ROS, D; SETOAIN, J; GONZALEZ-MONELUS, E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99m-hmpao spect patterns in young neuroleptic-naïve patients with acute disease. *J Nucl Med*, 35:935-941, 1994.

CHOI, KY; YOON, HK; KIM, YK. Association between Serotonin-Related Polymorphisms in 5HT2A, TPH1, TPH2 Genes and Bipolar Disorder in Korean Population. *Psychiatry Investig*, 7(1):60-7, 2010.

CIPRIAN-OLLIVIER, J. Delusional status and abnormally methylated compounds. In: RACAGNI, G; BRUNEUO, N; FUKUDA, T (Eds.), *Biological Psychiatry. Proceedings of the 5th World Congress of Biological Psychiatry*, Florence, Italy. Excerpta Medica, Amsterdam, p. 627-629, 1991.

CIPRIAN-OLIVIER, J & CETKOVICH-BAKMAS, MG. Altered consciousness states and endogenous psychoses: a common molecular pathway? *Schizophrenia Research*, 28: 257-265, 1997.

CLEGHORN, JM; GARNETT, ES; NAHMIAS, C; FIRNAU, G; BROWN, GM; KAPLAN, R; SZECHTMAN, H; SZECHTMAN, B. Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Res*, 28(2):119-33, 1989.

COSTA, DC; OLIVEIRA, JMAP; BRESSAN, RA. PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas.. *Rev Bras Psiquiatr*, 23(Supl I): 4-5, 2001.

CRIPPA, JA; SANCHES, RF; HALLAK, JE; LOUREIRO, SR; ZUARDI, AW. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res.*, 35(10): 1209-13, 2002.

CRIPPA, JA; ZUARDI, AW; GARRIDO, GE; WICHERT-ANA, L; GUARNIERI, R; FERRARI, L; AZEVEDO-MARQUES, PM; HALLAK, JE; MCGUIRE, PK; FILHO BUSATTO, G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*, 29(2): 417-26, 2004.

CROW TJ. The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res*, 102(1-3):31-52, 2008.

CROW, TJ; BALL, DJ; BLOOM, A. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46: 1145-1150, 1989.

DÁVILA, M. "Voluntário número 13". Revista Piauí, abr. 2007. (Disponível em: <http://www.neip.info/index.php/content/view/83.html>, acessado em 23/06/2009)

DEL BEN, CM; RODRIGUES, CRC; ZUARDI, AW. Reliability of the portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz. J. Med. Biol. Res*, 29 (12): 1675-82, 1996.

DOBKIN DE RIOS, M. Visionary Vine: Hallucinogenic Healing in the Peruvian Amazon. *Waveland Press, Inc.*, Illinois, 1972.

EBMEIER, KP; LAWRIE, SM; BLACKWOOD, DH; JOHNSTONE, EC; GOODWIN, GM. Hypofrontality revisited: a high resolution single photon emission computed tomography study in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(4):452-6, 1995.

FANTEGROSSI, WE; HARRINGTON, AW; KIESSEL, CL; ECKLER, JR; RABIN, RA; WINTER, JC; COOP, A; RICE, KC; WOODS, JH. Hallucinogen-like actions of 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine in mice and rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 83(1): 122-9, 2006.

FFYTCH DH. The hodology of hallucination. *Cortex*,44:1067-83, 2008.

FONG, GC; HO, WY; TSOI, TH; FONG, KY; HO, SL. Lateral temporal hyperperfusion in postictal psychosis assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage*, 17(3):1634-7, 2002

FRANZEN, F; GROSS, H. Tryptamine, N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyl-5-hydroxytryptamine and 5-methoxytryptamine in human blood and urine. *Nature*, 206: 1052, 1965.

FRECSKA, E; WHITE, KD; LUNA, LE. Effects of ayahuasca on binocular rivalry with dichoptic stimulus alternation. *Psychopharmacology*, 173: 79-87, 2004.

FRISTON, KJ; HOLMES, AP; WORSLEY, KJ; POLINE, JB; FRITH, CD; FRACKOWIAK, RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*, 2: 189-210, 1995.

FU, C; SUCKLING, J; WILLIAMS, SC; ANDREW, CM; VYTHELINGUM, GN; MCGUIRE, PK. Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in Schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *Am J Psychiatry*, 162(3): 485-94, 2005.

GEYER, MA; KREBS-THOMSON, K; VARTY, GB. The effects of M100907 in pharmacological and developmental animal models of prepulse inhibition deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 21:134142, 1999.

GEYER, MA; MOGHADDAAM, B. Animal models relevant to schizophrenia disorders. In: DAVIS, KL; CHARNEY, D; COYLE, JT; NEMEROFF, C. *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. American Neuropsychopharmacology Association. 2002.

GOULART, S. Contrastes e continuidades em uma tradição religiosa amazônica: os casos do Santo Daime, da Barquinha e UDV. In: LABATE, B.C. & GOULART, S.L. (orgs.). *O uso ritual das plantas de poder*. Ed. Mercado de Letras, Campinas – SP, cap. 11, 355-396, 2005.

GOUZOULIS-MAYFRANK, E; SCHRECKENBERGER, M; SABRI, O; ARNING, C; THELEN, B; SPITZER, M; KOVAR, KA; HERMLE, L; BÜLL, U; SASS, H. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [18F]FDG. *Neuropsychopharmacology*, 20: 565-81, 1999.

GOUZOULIS-MAYFRANK, E; HEEKEREN, K; NEUKIRCH, A; STOLL, M; STOCK, C; DAUMANN, J; OBRADOVIC, M; KOVAR, K. Psychological effects of (S)-Ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): A double-blind, cross-over study with healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 38: 301-311, 2005.

GOUZOULIS-MAYFRANK, E; HEEKEREN, K; NEUKIRCH, A; STOLL, M; STOCK, C; DAUMANN, J; OBRADOVIC, M; KOVAR, K. Inhibition of Return in the Human 5HT_{2A} Agonist and NMDA Antagonist Model of Psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 31: 431–441, 2006.

GROB CS; MCKENNA DJ; CALLAWAY JC; BRITO GS; NEVES ES; OBERLAENDER G; SAIDE OL; LABIGALINI E; TACLA C; MIRANDA CT; STRASSMAN RJ; BOONE KB. Human Psychopharmacology of Hoasca, A Plant Hallucinogen Used in Ritual Context in Brazil. *The Journal of Nervous & Mental Disease* 184(2): 86-94, 1996.

GROB, CS; MCKENNA, DJ; CALLAWAY, JC; BRITO, GS; ANDRADE, EO; OBERLAENDER, G; SAIDE, OL; LABIGALINI JR, E; TACLA, C; MIRANDA, CT; STRASSMAN, RJ; BOONE, KB & NEVES, E.S. Farmacologia humana da Hoasca: efeitos psicológicos. In: LABATE, B.C. & ARAÚJO, W.S. (orgs.). *O uso ritual da ayahwasca*. 2ª ed. Mercado de Letras, Campinas-SP, 653-669, 2004.

GUARNIERI, R; WICHERT-ANA, L; HALLAK, JE; VELASCO, TR; WALZ, R; KATO, M; ALEXANDRE, V JR; TERRA-BUSTAMANTE, VC; BIANCHIN, MM; ZUARDI, AW; DEAKIN, JF; SAKAMOTO, AC. Interictal SPECT in patients with mesial temporal lobe epilepsy and psychosis: a case-control study. *Psychiatry Res*. 30; 138(1): 75-84, 2005.

GUR, RE; KESHAVAN, MS; LAWRIE, SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull*, 33(4): 921-31, 2007.

GUREVICH, EV; JOYCE, JN; Alteration in the cortical serotonergic system in schizophrenia: A postmortem study. *Biol Psychiatry*, 42:529-545, 1997.

HERMLE, L; FUNFGELD, M; OEPEN, G; BOTSCH, H; BORCHARDT, D; GOUZOULIS, E; FEHRENBACH, RA; SPITZER, M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*, 32: 976-91, 1992.

HOLCOMB, HH; LAHTI, AC; MEDOFF, DR; WEILER, M; TAMMINGA, CA. Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂(15)O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology*, 25: 165-72, 2001.

JACOB, MS; PRESTI, DE. Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: an anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Med Hypotheses*, 64(5): 930-7, 2005.

JOYCE, JN; SHANE, A; LEXOW, N; WINOKUR, A; CASANOVA, M; KLEINMANN JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 8:315-336, 1993.

JUNI, JE; WAXMAN, AD; DEVOUS, MD; TIKOFSKY, RS; ICHISE, M; VAN HEERTUM, RL; HOLMAN, BL; CARRETTA, RF; CHEN, CC. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using technetium-99m radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. May, 39(5): 923-6, 1998.

KAPUR, S. How antipsychotics become anti-„psychotic“ – from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci*, 25 (8): 402-6, 2004.

KIRCHER, TT; LIDDLE, PF; BRAMMER, MJ; WILLIAMS, SC; MURRAY, RM; MCGUIRE, PK. Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 32(3):439-49, 2002.

KRAEPELIN, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Ed. Krieger, Huntington - NY, 1971. (Publicado originalmente em 1919).

KRYSTAL, JH; D'SOUZA, DC; MATHALON, D; PERRY, E; BELGER, A; HOFFMAN, R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology*, 169: 21-33, 2003.

LABATE CB; DE ROSE IS; SANTOS RG. Comentários sobre a bibliografia farmacológica, psiquiátrica e psicológica sobre as religiões ayahuasqueiras. In: LABATE CB; ROSE IS & SANTOS RG. *Religiões ayahuasqueiras: um balanço bibliográfico*. Mercado de Letras, Campinas-SP, cap: 2. 86-87, 2008.

LÅNGSJÖ, JW; KAISTI, KK; AALTO, S; HINKKA, S; AANTAA, R; OIKONEN, V; SIPILÄ, H; KURKI, T; SILVANTO, M; SCHEININ, H. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 99: 614-23, 2003.

LANGSJO, JW; SALMI, E; KAISTI, KK; AALTO, S; HINKKA, S; AANTAA, R; OIKONEN, V; VILJANEN, T; KURKI, T; SILVANTO, M; SCHEININ, H. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology*, 100: 1065-71, 2004.

LARUELLE, M; ABI-DARGHAM, A; CASANOVA, MF; TOTI, R; WEINBERGER, DR; KLEINMAN, JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry*, 50(10):810-8, 1993

LEZAK MD. Neuropsychological assessment, 3rd edn. *Oxford University Press*, New York, 544-546, 1995.

LI, X; BRANCH, CA; DELISI, LE. Language pathway abnormalities in schizophrenia: a review of fMRI and other imaging studies. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Mar;22(2):131-9.

LIDDLE, PF; FRISTON, KJ; FRITH, CD; FRACKOWIAK, RS. Cerebral blood flow and mental processes. *Schizophrenia.J R Soc Med*, 85: 224-7, 1992.

LIMA, MNM; BROMBERG, E; ROESLER, R; SCHRÖDER, N. Modelos animais de transtornos psiquiátricos In: KAPCZINSKI, F; QUEVEDO, J & IZQUIERDO, I (orgs). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2ª Ed. Artmed, Porto Alegre, cap. 9, 137-148, 2004.

LUNA, LE. Vegetalismo: shamanism among the mestizo population of the Peruvian Amazon. *Studies in Comparative Religion, Almqvist and Wiksell International*, Stockholm, 1986.

LUNA, LE. Narrativas da alteridade: a ayahuasca e o motivo de transformação em animal. In: LABATE, B.C. & GOULART, S.L. (orgs.). *O uso ritual das plantas de poder*. Mercado de Letras, Campinas-SP, cap: 10. 333-354, 2005.

MACRAE E. Santo Daime e Santa Maria: Usos religiosos de substâncias psicoativas lícitas e ilícitas. In: LABATE, B.C. & GOULART, S.L. (orgs.). *O uso ritual das plantas de poder*. Ed. Mercado de Letras, Campinas – SP, cap. 13, 459-488, 2005.

MAIER, W; MÖSSNER, E; QUEDNOW, BB; WAGNER, M; HURLEMANN, R. From genes to psychoses and back: the role of the 5HT2a-receptor and prepulse inhibition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*,258(5): 40–43, 2008.

MCNEALY, K; MAZZIOTTA, JC; DAPRETTO M. Cracking the language code: neural mechanisms underlying speech parsing. *J Neurosci*, 26(29):7629-39, 2006.

MCKENNA, DJ; CALLAWAY, JC; GROB, CS. The Scientific Investigation of Ayahuasca: A Review of Past and Current Research. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1: 65-76, 1998.

MCKENNA, DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*,102(2): 111-29, 2004.

MELTZER, HY; MATSUBARA, S; LEE, JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin-2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* ,251: 238–246, 1989.

NARANJO, P. El ayahuasca em la arqueologia ecuatoriana. *América Indígena*, 46:117-127, 1986.

NORRIS, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology*, 10(21): 181-91, 1971.

OEPEN, G; FUENFGELD, M; HARRINGTON, A; HERMLE, L; BOTSCH, H. Right hemisphere involvement in mescaline-induced psychosis. *Psychiatry Res*, 29: 335-6, 1989.

OLDFIELD, RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1): 97-113, 1971.

OTADUY, MCG; TOYAMA, C; NAGAE, LM; AMARO JUNIOR, E. Técnicas de obtenção das imagens em neurorradiologia. In: LEITE, CC; AMARO JUNIOR, E & LUCATO, LT (orgs). *Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro- RJ, cap. 1: 1-47, 2008.

OVERALL, JE; GORHAM, DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep*, 10: 799-812, 1962.

PARK, HJ; LEE, JD; CHUN, JW; SEOK, JH; YUN, M; OH, MK; KIM, JJ. Cortical surface-based analysis of 18F-FDG PET: measured metabolic abnormalities in schizophrenia are affected by cortical structural abnormalities. *Neuroimage*, 31: 1434-44, 2006.

PICARD, H; AMADO, I; MOUCHET-MAGES, S; OLIÉ, JP; KREBS, MO. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull*, 34(1):155-172, 2008.

RAZAFIMANDIMBY, A; MAÏZA, O; HERVÉ, PY; LECARDEUR, L; DELAMILLIEURE, P; BRAZO, P; MAZOYER, B; TZOURIO-MAZOYER, N; DOLLFUS, S. Stability of functional language lateralization over time in schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 94(1-3):197-206, 2007.

RIBA, J; RODRÍGUEZ-FORNELLS, A; URBANO, G; MORTE, A; ANTONIJOAN, R; MONTERO, M; CALLAWAY, JC; BARBANOJ, MJ. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154: 85-95, 2001.

RIBA, J; RODRÍGUEZ-FORNELLS, A; BARBANOJ, MJ. Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology (Berl)*, Dec; 165(1): 18-28, 2002.

RIBA, J. Human Pharmacology of Ayahuasca. *Tese de Doutorado*. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona-Espanha, 2003 A.

RIBA J, VALLE M, URBANO G, YRITIA M, MORTE A, BARBANOJ MJ. Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine

Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306: 73-83, 2003B.

RIBA, J; ANDERER, P; JANE, F; SALETU, B; BARBANOJ, MJ. Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology*, 50: 89-101, 2004.

RIBA, J; ROMERO, S; GRASA, E; MENA, E; CARRIO, I; BARBANOJ, MJ. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology*, 186: 93-8, 2006.

SABRI, O; ERKWOH, R; SCHRECKENBERGER, M; OWEGA, A; SASS, H; BUELL, U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*, 349: 1735-9, 1997.

SANTOS, RG. Efeitos da ingestão de Ayahuasca em estados psicométricos relacionados ao pânico, ansiedade e depressão em membros do culto do Santo Daime. *Dissertação de Mestrado*. Universidade de Brasília, 2006.

SHANON, B. The Antipodes of the mind: charting the phenomenology of the Ayahuasca experience. *Oxford University Press*, Oxford, 2002.

SCHMIDT, CJ; KEHNE, JH; CARR, AA. M100,907: a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist for the treatment of schizophrenia. *CNS Drug Rev*, 3: 49-67, 1997.

SCHAUFELBERGER, M; SENHORINI, MC; BARREIROS, MA; AMARO, E JR; MENEZES, PR; SCAZUFCA, M; CASTRO, CC; AYRES, AM; MURRAY, RM; MCGUIRE, PK; BUSATTO, GF. Frontal and anterior cingulate activation during overt verbal fluency in patients with first episode psychosis. *Rev Bras Psiquiatr*, 27(3): 228-32, 2005.

SCHMAHMANN, JD; WEILBURG, JB; SHERMAN, JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3):254-67, 2007.

SCHROEDER, J; BUCHSBAUM, MS; SIEGEL, BV; GEIDER, FJ; HAIER, RJ; LOHR, J; WU, J; POTKIN, SG. Patterns of cortical activity in schizophrenia. *Psychol Med*, 2:947-55, 1994.

SOMMER IE, DIEDEREN KM, BLOM JD, WILLEMS A, KUSHAN L, SLOTEMA K, BOKS MP, DAALMAN K, HOEK HW, NEGGERS SF, KAHN RS. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 131: 3169-77, 2008.

SOMMER, IE; RAMSEY, NF; KAHN, RS. Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophr Res*, 52(1-2):57-67, 2001.

SOMMER, IE; VEER, AJ; WIJKSTRA, J; BOKS, MP; KAHN, RS. Comparing language lateralization in psychotic mania and psychotic depression to schizophrenia; a functional MRI study. *Schizophr Res* Jan; 89(1-3): 364-5, 2007.

STRASSMAN, R.J., QUALLS, C.R. & BERG, L.M. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry*, 39 (9): 784-795, 1996.

SUZUKI, M; YUASA, S; MINABE, Y; MURATA, M; KURACHI, M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 242(5):257-61, 1993.

SZECHTMAN, HJ; NAHMAIS, C; GARNETT, ES; FIRNAU, G; BROWN, G; KAPLAN, R AND CLEGHORN, J. Effect of neurolepticson altered cerebral glucose metabolism. *Schizophrenia.Archives of General Psychiatry*, 45: 523-532,1988.

TALAIRACH, J; TOURNOUX, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. *Thieme: Stuttgart*, 1988.

THAKER, GK. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr Bull.*34(4): 760-73, 2008.

TSUKIURA, T; MOCHIZUKI-KAWAI, H; FUJII, T. The effect of encoding strategies on medial temporal lobe activations during the recognition of words: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 25(2):452-61, 2005.

UHLHAAS, PJ; MISHARA, AL. Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive Neuroscience. *Schizophr Bull*, 33(1): 142-56, 2007.

VILELA, JÁ; CRIPPA, JA; DEL-BEM, CM; LOUREIRO, SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*, 38(9): 1429-39, 2005.

VOLLENWEIDER, FX; LEENDERS, KL; SCHARFETTER, C; MAGUIRE P, STADELMANN O, ANGSTJ. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*.1997A;16:357-72.

VOLLENWEIDER, FX; LEENDERS, KL; SCHARFETTER, C; ANTONINI, A; MAGUIRE, P; MISSIMER, J; ANGST, J. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol*, 7: 9-24, 1997B.

VOLLENWEIDER, FX; VONTOBEL, P; HELL, D; LEENDERS, KL. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man--a PET study with [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20: 424-33, 1999.

VOLLENWEIDER FX, GEYER MA. A systems model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull*, 56:495-507, 2001

VOLLENWEIDER, FX; CSOMOR, PA; KNAPPE, B; GEYER, MA; QUEDNOW, BB. The effects of the preferential 5-HT_{2A} agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacology*, 32: 1876–1887, 2007.

WALLACH, JV. Endogenous hallucinogens as ligands of the trace amine receptors: a possible role in sensory perception. *Med Hypotheses*, Jan;72(1): 91-4, 2009.

WEINSTEIN, S; WERKER, JF; VOULOUMANOS, A; WOODWARD, TS; NGAN, ET. Do you hear what I hear? Neural correlates of thought disorder during listening to speech in schizophrenia. *Schizophr Res*, 86(1-3):130-7, 2006.

WEISS, EM; HOFER, A; GOLASZEWSKI, S; SIEDENTOPF, C; FELBER, S; FLEISCHHACKER, WW. Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Psychiatry Res*, 146(2):185-90, 2006.

WICHERT-ANA, L; VELASCO, TR; TERRA-BUSTAMANTE, VC; ARAUJO, D JR; JUNIOR, VA; KATO, M; LEITE, JP; ASSIRATI, JA; MACHADO, HR; BASTOS, AC; SAKAMOTO, AC. Typical and atypical perfusion patterns in perictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, May;42(5): 660-6, 2001.

WILDE, OM; BOUR, LJ; DINGEMANS, PM; KOELMAN, JH; LINSZEN, DH. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res*, 97(1–3): 137–151, 2007.

WOLBACH, AB; MINER, EJ; ISBELL, H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD25. *Psychopharmacologia*, 3: 219 223, 1962.

YOUNG, RC; BIGGS, JT; ZIEGLER, E ; MEYER, DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133: 429-435, 1978.

YRITIA, M; RIBA, J; ORTUNO, J; RAMIREZ, A; CASTILLO, A; ALFARO, Y; DE LA TORRE, R; BARBANOJ, M. Determination of *N,N*-dimethyltryptamine and *b*-carboline alkaloids in human plasma following oral administration of *Ayahuasca*. *Journal of Chromatography B*, 779: 271–281, 2002.

ZUARDI, AW; KARNIOL, IG.. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiq*, 31: 403-406, 1981.

ZUARDI, AW; LOUREIRO, SR; RODRIGUES, CRC; CORREA, AJ; GLOCK, SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *ABP-APAL*, 16(2): 63-8, 1994.

ANEXO A- Folha de Respostas BPRS e EAM

Nome			REG	Suj.#	Av.#
Data e Hora da Avaliação	Local da Avaliação	Entrevistador	Avaliador		

BPRS	
Ítem	Escore
01. Preocupações Somáticas	
02. Ansiedade Psíquica	
03. Retraimento Emocional	
04. Desorganização Conceitual	
05. Sentimentos de Culpa	
06. Ansiedade	
07. Distúrbios Motores Específicos	
08. Auto-estima Exagerada	
09. Humor Deprimido	
10. Hostilidade	
11. Desconfiança	
12. Alucinações	
13. Retardo Psicomotor	
14. Falta de Cooperação	
15. Conteúdo Incomum do Pensamento	
16. Afeto Embotado ou Inapropriado	
17. Agitação Psicomotora	
18. Desorientação e Confusão	

EAM	
Ítem	Escore
01. Humor Elevado	
02. Atividade e Energia Aumentadas	
03. Interesse Social	
04. Sono	
05. Irritabilidade	
06. Fala (Velocidade e Quantidade)	
07. Linguagem-Distúrbio do Pensamento	
08. Conteúdo do Pensamento	
09. Comportamento Disruptivo Agressivo	
10. Aparência	
11. Insigth (Discernimento)	

Escore Final BPRS	
--------------------------	--

Escore Final EAM	
-------------------------	--

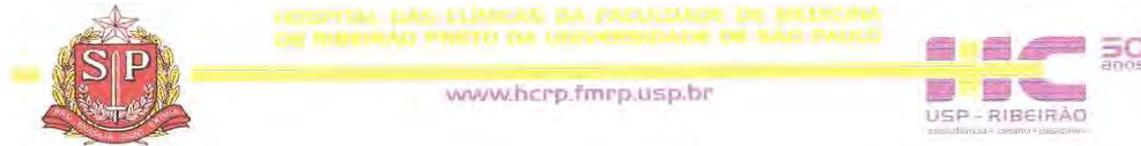
ANEXO B- Itens da Escala de Avaliação Clínica de Estados Dissociativos (CADSS)

- 1- Parece que as coisas estão se movendo em câmera-lenta?
- 2- Parece que as coisas são irreais para você, como se estivesse em um sonho?
- 3- Você se sente separado ou desligado do que está acontecendo à sua volta, como se estivesse em um filme, representando ou fosse um robô?
- 4- Você se sente como se estivesse olhando as coisas de fora do seu corpo?
- 5- Você se sente como se estivesse assistindo a situação a sua volta, como um observador ou espectador?
- 6- Você se sente desligado de seu próprio corpo?
- 7- Seu corpo parece diferente do habitual? Muito grande ou pequeno, por exemplo?
- 8- As pessoas parecem sem movimento, como mortas ou mecânicas?
- 9- Os objetos parecem diferentes do que você esperaria?
- 10- As cores parecem menos intensas?
- 11- Você está vendo as coisas como se você estivesse em um túnel ou através de uma grande lente fotográfica?
- 12- Parece que essa experiência está demorando muito mais do que você esperava?
- 13- Parece que as coisas estão acontecendo muito rápidas, como se uma vida inteira se passasse em um momento?
- 14- Acontecem coisas que você não pode se responsabilizar por elas (explicá-las, se dar conta), mais tarde?
- 15- Você se desliga, ou de algum jeito perdeu o “fio da meada”?
- 16- Os sons quase somem ou ficam muito mais fortes do que você esperaria?
- 17- As coisas parecem muito reais, como se possuísse um sentido especial de clareza?
- 18- Parece como se você estivesse vendo o mundo através de uma neblina, assim, as pessoas e os objetos parecem distantes ou nebulosos?
- 19- As cores parecem muito mais brilhantes do que você poderia esperar?
- 20- O sujeito parece misterioso ou estranho, ou de alguma forma transmite-lhe um sentimento de desconforto?
- 21- O sujeito parece perdido ou desligado ou de alguma maneira parece que perdeu o “fio da meada”?
- 22- O sujeito parece estar fora ou desligado do que está acontecendo? Como se não fizesse parte da experiência ou respondendo de forma diferente do que você esperaria?
- 23- O sujeito falou alguma coisa bizarra ou fora de contexto, ou não falou, quando você esperaria que o fizesse?
- 24- O sujeito se comportou de maneira bizarra ou inesperada, ou fica completamente imóvel, como um cadáver ou como se fosse um pedaço de madeira?
- 25- O sujeito tem que ser "traído de volta", ou tem que ser chamado para o aqui e-agora durante ou logo após a experiência?
- 26- O sujeito apresentou alguma contração ou careta não usual na musculatura da face?
- 27- O sujeito virou os olhos para cima, de uma forma incomum ou tremeu as pálpebras?

ANEXO C- Lista de alimentos que contêm tiramina
ALIMENTOS QUE CONTÊM TIRAMINA

Derivados do leite	Queijos duros, amarelos e requeijão tipo Philadelphia devem ser evitados. Queijos frescos e ricota contêm quantidades mínimas de tiramina e podem ser consumidos desde que sem exagero. Alimentos contendo queijo (pizzas, tortas etc) devem ser evitados por não se saber a origem do queijo.
Frutas e vegetais	Fava, banana com e sem casca e abacate devem ser evitados.
Carne e peixes	Arenque e outros peixes defumados devem ser evitados. Alimentos antigos armazenados há algum tempo depois de preparados devem ser evitados. Fígado de galinha e ganso (patê ou qualquer outra forma). Carnes envelhecidas ou curadas, frios (salame, presunto etc) devem ser evitados. Extratos de carne e fermentos devem ser evitados.
Derivados de soja	Soja, molho de soja (tipo Shoyo), queijo de soja (tofu) devem ser evitados.
Alimentos que não deve ser ingeridos com exagero	Pêssego, porco maturado, repolho azedo, espinafre.
Alimentos com quantidade mínima de tiramina	Polpa de banana, chocolate, queijo cottage, requeijão fresco, berinjela, polvo, salsichas, tomate, vinagre, iogurte comercial, molho inglês (Worcester).
Relatos isolados	Nuggets de galinha, suplementos protéicos.

ANEXO D- Cópia da carta de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do HCRP- FMRP-USP



Ribeirão Preto, 11 de abril de 2007

Ofício nº 1132/2007
CEP/SPC

Prezado Senhor,

O trabalho intitulado “**ESTUDO SOBRE ALTERAÇÕES NEUROFUNCIONAIS APÓS INGESTÃO DE AYAHUASCA**”, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 244ª Reunião Ordinária realizada em 09/04/2007, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14672/2006.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
JOEL PORFÍRIO PINTO
PROF. DR. JAIME EDUARDO CECÍLIO HALLAK (Orientador)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica

ANEXO E- TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DA PESQUISA: Estudo sobre alterações agudas do fluxo sanguíneo regional cerebral após ingestão de ayahuasca

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Joel Porfírio Pinto CRM-SP: 118217

DESCREVER ABAIXO AS INFORMAÇÕES DADAS AO PACIENTE SOBRE:

- 01 - A justificativa e objetivo da pesquisa;
- 02 - Os procedimentos que serão utilizados e seu propósito, bem como a identificação dos procedimentos que são experimentais;
- 03 - Os desconfortos e riscos esperados.
- 04 - Os benefícios que se pode obter.

AS INFORMAÇÕES SUPRACITADAS DEVEM SER REDIGIDAS EM TERMOS SIMPLES CONHECIDOS PELOS PACIENTES E DE FORMA QUE POSSAM ENTENDER.

01. Vários estudos mostraram que a substância conhecida como ayahuasca (ou daime), chá extraído das plantas *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, é capaz de gerar alterações da percepção sobre o mundo externo e sobre o próprio corpo do usuário. Comumente as pessoas que a utilizam têm visões enquanto mantêm os olhos fechados, sensação de estarem sonhando, mais alertas e mais estimuladas que seu comum. Entretanto ainda não se sabe ao certo quais regiões do cérebro em humanos que estão envolvidas nos efeitos desta substância. O presente estudo pretende avaliar estas questões.

02. Caso concorde, você fará um exame chamado Tomografia por Emissão de Fóton Único (ou SPECT) em duas ocasiões distintas, com um intervalo de uma semana entre elas. Na primeira sessão o exame será feito em repouso, enquanto na segunda lhe será administrado o chá conhecido por ayahuasca, ou daime, e o exame de SPECT ocorrerá 120 minutos após a tomada do chá. Para fazer este exame será necessário instalar um soro na sua veia e será injetado uma substância conhecida como traçador, para poder avaliar as diferentes regiões do cérebro. Neste exame, você deverá permanecer deitado sem se movimentar, para podermos avaliar o funcionamento de seu cérebro.

03. Como qualquer injeção, o soro que será instalado em sua veia poderá lhe causar dor. A substância (ayahuasca) que você receberá já foi estudada em outras pessoas e apresentou os seguintes efeitos indesejáveis: náusea, vômitos e diarreia. Também pode causar elevação da Pressão Arterial. Esses efeitos são diminuídos ou ausentes quando os alimentos que contêm tiramina são evitados nos dias anteriores à ingestão do chá, por tanto, solicitamos que você não os utilize nos dois dias que precedem a sessão em que será administrada a ayahuasca. Para conhece-los veja a tabela que você recebeu. De qualquer forma, ao final dos exames verificaremos se você estará bem e idealmente você não deverá operar máquinas ou dirigir até o dia seguinte. Você será transportado até a sua residência

por um dos pesquisadores colaboradores. Caso você sinta desconforto durante qualquer um dos exames, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado interromperemos o exame se você assim desejar. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Caso você se interesse, os resultados dos seus exames e da pesquisa serão fornecidos, assim que disponíveis.

04. O esclarecimento de como a ayahuasca age no cérebro poderá aumentar o nosso entendimento dos seus potenciais efeitos terapêuticos e fornecer uma base científica para novas aplicações médicas da droga.

Joel Porfírio Pinto

CRM: 118217

Eu _____, R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito, por parte da Instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa e;
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e desejo participar do estudo citado.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PACIENTE E DO FAMILIAR (OU RESPONSÁVEL LEGAL)

Contato:

Pesquisador Responsável: Joel Porfirio Pinto, CRM-SP: 118217

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campous da Usp. 3º andar.

Enfermaria de Psiquiatria.

Tel: 36022431