

Estado da publicação: O preprint não foi submetido para publicação

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA AYAHUASCA COMO INTERVENÇÃO NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Yasmine Jurdi Jasserand, Ana Beatriz Vieira de Oliveira, Andressa de Queiroz, Layla Cecilia Antony Lavor, Rafaela Silva de Mendonça, Tayane Graciette Nascimento Silva, Leandro Fajardo

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.11613>

Submetido em: 2025-03-29

Postado em: 2025-04-28 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA AYAHUASCA COMO INTERVENÇÃO NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ana Beatriz Vieira de Oliveira¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2331-2089>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: biafip123@gmail.com

Andressa de Queiroz³

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0336-542X>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: andressaqueiroz92@icloud.com

Layla Cecilia Antony Lavor⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8636-1856>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: laylalavorr@gmail.com

Rafaela Silva de Mendonça⁵

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2578-4015>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: rafasmend.rsdm@gmail.com

Tayanne Graciete Nascimento Silva⁶

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9974-4954>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: tay.graciete@gmail.com

Yasmine Jurdi Jasserand⁷

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5562-3029>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: yasminejasserand2002@gmail.com

Leandro Boni Fajardo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6079-6176>

Universidade do Estado do Amazonas

Email: drleandrofajardo@yahoo.com.br

RESUMO: Objetivo: Explorar o potencial terapêutico da Ayahuasca como intervenção complementar no tratamento de transtornos psiquiátricos, avaliando seus efeitos relatados, os desafios para sua aplicação clínica e considerando seu uso histórico nas tradições amazônicas. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, selecionando estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram incluídos apenas ensaios clínicos e revisões sistemáticas que abordassem o uso terapêutico da Ayahuasca em pacientes com transtornos de ansiedade e/ou depressão, bem como artigos que discutem seu histórico nas tradições indígenas amazônicas. A seleção seguiu as diretrizes PRISMA, incluindo identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. A análise dos dados foi qualitativa, enfocando resultados terapêuticos, metodologias, abordagens terapêuticas aplicadas e efeitos colaterais relatados. **Resultados:** Os estudos analisados indicaram que a Ayahuasca pode proporcionar melhorias significativas nos sintomas de ansiedade e depressão em curto prazo. Os participantes relataram experiências de maior introspecção e bem-estar após as sessões. No entanto, foram observados efeitos colaterais como náusea e vômito. A qualidade metodológica dos estudos variou, com algumas limitações identificadas, como tamanhos de amostra reduzidos e falta de grupos controle adequados. **Conclusão:** A Ayahuasca demonstra potencial como intervenção complementar no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Contudo, são necessárias pesquisas adicionais com metodologias rigorosas e amostras maiores para confirmar sua eficácia e segurança. Além disso, é fundamental considerar os aspectos éticos e culturais relacionados ao seu uso, respeitando as tradições amazônicas e garantindo a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: ayahuasca, rituais, psicodélicos, transtornos depressivos, neurobiologia

THERAPEUTIC POTENTIAL OF AYAHUASCA AS AN INTERVENTION FOR PSYCHIATRIC DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Objective: To explore the therapeutic potential of Ayahuasca as a complementary intervention in the treatment of psychiatric disorders, assessing its reported effects, the challenges for its clinical application, and considering its historical use in Amazonian traditions. **Method:** A systematic review of the literature was conducted using the PubMed and SciELO databases, selecting studies published between 2015 and 2025. Only clinical trials and systematic reviews addressing the therapeutic use of Ayahuasca in patients with anxiety and/or depressive disorders were included, as well as articles discussing its historical use among Amazonian indigenous traditions. The selection process followed PRISMA guidelines, including identification, screening, eligibility, and inclusion of studies. Data analysis was qualitative, focusing on therapeutic outcomes, methodologies, applied therapeutic approaches, and reported side effects. **Results:** The reviewed studies indicated that Ayahuasca may provide significant short-term improvements in anxiety and depression symptoms. Participants reported enhanced introspection and well-being following the sessions. However, side effects such as nausea and vomiting were observed. The methodological quality of the studies varied, with limitations including small sample sizes and lack of adequate control groups. **Conclusion:** Ayahuasca shows potential as a complementary intervention for treating anxiety and depression. Nonetheless, further research with rigorous methodologies and larger samples is necessary to confirm its efficacy and safety. Moreover, ethical and cultural aspects of its use must be considered, respecting Amazonian traditions and ensuring patient safety.

Keywords: ayahuasca, rituals, psychedelics, depressive disorders, neurobiology

INTRODUÇÃO

A ayahuasca é uma bebida enteógena de origem amazônica, tradicionalmente utilizada em rituais indígenas com finalidades terapêuticas, espirituais e diagnósticas. Composta pela combinação de Banisteriopsis caapi (cipó conhecido por Mariri), rica em β -carbolinas como a harmina e a tetrahydroharmina (TTH), e Psychotria viridis (folhagem conhecida por Chacrona), fonte de N,N-dimetiltriptamina (DMT), a ayahuasca tornou-se objeto de crescente interesse científico devido ao seu perfil farmacológico complexo e aos seus potenciais efeitos benéficos na saúde mental ^{1, 2, 3}.

Desde meados da década de 2010, um número crescente de estudos clínicos e neurocientíficos tem investigado a ação da ayahuasca em quadros como depressão resistente, ansiedade generalizada, fobia social e dependência química, com resultados promissores que apontam para efeitos antidepressivos rápidos, alterações na conectividade funcional cerebral e modulação de biomarcadores inflamatórios e neurotróficos ^{4, 5, 6, 7}. Esses efeitos parecem ser mediados por mecanismos sinérgicos envolvendo a inibição da monoamina oxidase tipo A (MAO-A), o agonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e a modulação de receptores sigma-1 e dopaminérgicos ^{7, 2}.

Paralelamente aos avanços biomédicos, cresce também o reconhecimento da relevância do contexto ritualístico para a segurança e a eficácia da experiência com ayahuasca. Estudos recentes têm destacado a importância do setting cerimonial, das músicas e da presença de líderes experientes como fatores estruturantes da experiência, capazes de mitigar ou ressignificar efeitos adversos e potencializar o valor terapêutico da bebida ⁸. Esses elementos culturais e simbólicos, frequentemente negligenciados em abordagens farmacológicas reducionistas, têm se mostrado centrais para uma compreensão integral dos efeitos da ayahuasca.

Além disso, a literatura aponta para a necessidade de uma abordagem ética e localizada das pesquisas com ayahuasca, especialmente no contexto amazônico. O uso da substância permanece ativo em comunidades indígenas e tradicionais da região, inserido em complexas práticas cosmológicas que atribuem à bebida um papel de mediadora entre mundos e consciências ⁹. Tal perspectiva impõe um desafio epistemológico à ciência ocidental, ao exigir o reconhecimento de outras formas de conhecimento válidas e complementares ao paradigma biomédico.

Diante desse cenário, este estudo busca contribuir para a consolidação do campo da pesquisa com ayahuasca, integrando evidências neurobiológicas e observações clínicas a partir de uma perspectiva que valoriza tanto os efeitos objetivos quanto a experiência subjetiva. O foco recai sobre os mecanismos neuropsicológicos e endocrinológicos associados à bebida, bem como sobre seu impacto no bem-estar, na ressignificação de traumas e na estruturação de sentido existencial em participantes expostos a contextos ritualísticos e clínicos controlados. Ao fazê-lo, pretende-se avançar na construção de modelos terapêuticos que aliem rigor científico, segurança clínica e respeito à origem cultural da substância.

OBJETIVOS

Explorar o potencial terapêutico da Ayahuasca e compreender sua eficácia como intervenção complementar no tratamento de transtornos psiquiátricos, avaliando seus efeitos relatados, os desafios para sua aplicação clínica, e considerando seu uso histórico nas tradições amazônicas, além de explorar as perspectivas futuras de sua aplicação terapêutica, com base em evidências clínicas e relatos históricos.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura que foi conduzida para investigar o potencial terapêutico da Ayahuasca no tratamento complementar do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e dos transtornos depressivos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, com a seleção de estudos relevantes publicados entre 2015 e 2025. Para garantir a qualidade e relevância dos artigos, foram considerados apenas ensaios clínicos e revisões sistemáticas. A estratégia de busca foi realizada utilizando uma combinação de palavras-chave com os termos "Ayahuasca", "Transtorno psiquiátrico", "Transtornos Depressivos", "Potencial Terapêutico" e "DMT", em inglês e português.

Os critérios de inclusão para os artigos selecionados foram: (1) estudos que abordassem o uso terapêutico da Ayahuasca em pacientes com transtornos psiquiátricos, em especial depressão; (2) estudos que descrevessem ensaios clínicos ou revisões sistemáticas com base em dados científicos; (3) artigos disponíveis na íntegra e com informações claras sobre metodologias e resultados; (4) artigos que discutiram o histórico do uso da Ayahuasca nas tradições indígenas da Amazônia, seu desenvolvimento e disseminação nas práticas contemporâneas.

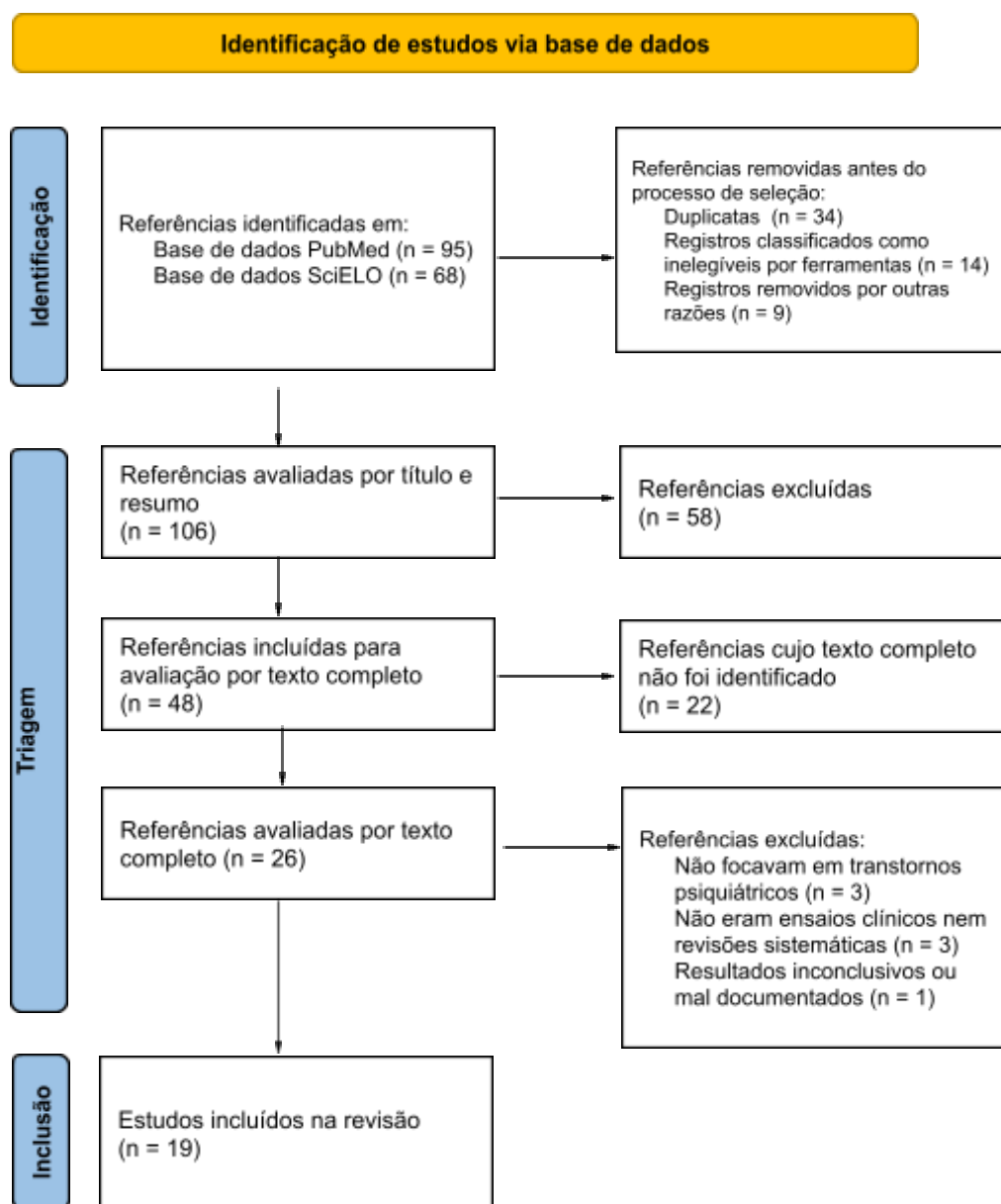
Os critérios de exclusão foram: (1) estudos que não se concentram no uso terapêutico da Ayahuasca em transtornos psiquiátricos; (2) estudos que não se apresentavam como ensaios clínicos ou revisões sistemáticas; (3) artigos em que as informações sobre resultados não estavam suficientemente detalhadas ou documentadas; (4) artigos que não apresentaram dados relevantes sobre os efeitos terapêuticos da Ayahuasca ou que estavam fora do escopo de transtornos psiquiátricos ou do contexto histórico de seu uso; (5) artigos de revisão incompletos, teses, livros e documentos não acessíveis e indisponíveis para leitura do texto completo.

Esta revisão foi conduzida sob as Diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para ilustrar o processo de seleção dos estudos. O preenchimento do fluxograma seguiu as etapas clássicas de uma revisão sistemática: **identificação**: o número total de artigos foi obtido nas buscas nas bases de dados PubMed e SciELO; **triagem**: após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos foram lidos, e os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos; **elegibilidade**: os artigos que passaram pela triagem de títulos e resumos foram então lidos na íntegra para garantir sua

elegibilidade; **incluídos**: por fim, os estudos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram selecionados para análise final.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, com ênfase nos resultados terapêuticos encontrados nos estudos selecionados. Além disso, foram avaliadas as metodologias dos estudos, o perfil dos participantes, as abordagens terapêuticas aplicadas e os efeitos colaterais relatados. A síntese das evidências foi realizada para identificar as principais tendências, limitações e direções para pesquisas futuras.

FIGURA 1: Fluxograma PRISMA



RESULTADOS

Origens do Uso Ritualístico

A ayahuasca é uma bebida psicoativa tradicionalmente utilizada por diversas culturas indígenas da Amazônia para propósitos rituais, espirituais e terapêuticos. A infusão é composta principalmente pela videira *Banisteriopsis caapi* (que contém harmina) e por uma planta contendo N,N-dimetiltriptamina (DMT), como a *Psychotria viridis*. A palavra "ayahuasca" deriva do quíchua, combinando "aya", que significa "espírito" ou "alma", e "waska", que significa "videira" ou "corda", resultando na expressão "videira da alma" ¹⁰.

Em um estudo conduzido por Miller *et. al* (2019) ¹¹, há evidências arqueológicas que sugerem que o uso da ayahuasca pode remontar a milênios. Foram encontrados compostos psicoativos presentes em artefatos arqueológicos recuperados de um pacote ritual, datado de aproximadamente 1.000 anos atrás, encontrado em um abrigo rochoso no Altiplano de Lípez, no sudoeste da Bolívia. Representações iconográficas em cerâmica relacionados a rituais, datam de cerca de 2400 a.C., e traços químicos de substâncias psicoativas, incluindo bufotenina, DMT e harmina, foram identificados em artefatos xamânicos. Esses achados sugerem uma longa tradição de uso de plantas enteogênicas na região amazônica.

Os primeiros registros escritos sobre o uso da ayahuasca provêm de missionários jesuítas no final do século XVII e início do século XVIII, que documentaram práticas xamânicas envolvendo a bebida em comunidades indígenas amazônicas ¹². O conhecimento botânico associado ao preparo da infusão demonstra a complexidade dos sistemas medicinais e espirituais desses povos, indicando que sua utilização transcende a simples ingestão de substâncias psicoativas, integrando-se a um vasto repertório de práticas de cura e adivinhação.

Com o passar dos séculos, a ayahuasca começou a se expandir para contextos religiosos sincréticos. A partir da segunda metade do século XX, religiões como Santo Daime, Barquinha e União do Vegetal (UDV) passaram a utilizar a bebida como sacramento cerimonial, incorporando elementos cristãos, esotéricos e espirituais em seus rituais ⁸.

Ao longo das décadas de 1960 e 1970, no contexto das políticas globais de combate às drogas, instituições religiosas e comunidades indígenas enfrentaram repressão devido ao uso da ayahuasca ¹². O interesse científico sobre seus potenciais terapêuticos foi interrompido nesse período, mas retomado na década de 1990, culminando, nos anos 2000 e 2010, em um

"renascimento psicodélico" que envolveu pesquisas na psiquiatria e na neurociência. Atualmente, a ayahuasca é objeto de crescente interesse, tanto no meio acadêmico quanto entre indivíduos ocidentais em busca de experiências terapêuticas e espirituais.

Neurobiologia Envolvida nos Efeitos do Ayahuasca

A ayahuasca, bebida psicoativa tradicional da Bacia Amazônica, exerce seus efeitos neurológicos através da interação de seus principais componentes ativos: o N,N-dimetiltriptamina (DMT), presente em *Psychotria viridis*, e os alcaloides β -carbolina (harmina, tetrahydroharmina - TTH e harmalina), provenientes de *Banisteriopsis caapi*. O DMT atua como um potente agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, promovendo efeitos antidepressivos, neuroprotetores e modulando a adaptação ao estresse ^{3, 2}. No entanto, o DMT é normalmente degradado pela monoamina oxidase A (MAO-A) periférica, impedindo sua ação no sistema nervoso central. O bloqueio temporário da MAO-A pelos alcaloides β -carbolina permite a biodisponibilidade do DMT e potencializa seus efeitos psicoativos ¹.

A inibição da MAO-A também está associada ao aumento dos níveis de serotonina, promovendo maior expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o que sugere efeitos neurogênicos e antidepressivos adicionais ². Além disso, há um aumento na atividade dos receptores dopaminérgicos D1 e D2, implicando melhora da motivação e redução da anedonia ². Os receptores sigma-1, possivelmente modulados pela ayahuasca, desempenham um papel na recuperação da memória e na modulação do medo, sugerindo propriedades antiamnésicas da bebida ⁷.

No eixo neuroendócrino, a ayahuasca normaliza a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), regulando os níveis de cortisol e promovendo adaptação ao estresse ⁶. Também foi observada a elevação dos níveis de hormônio do crescimento e prolactina, além de uma redução da proteína C-reativa (PCR), indicando um potencial efeito anti-inflamatório em pacientes depressivos e saudáveis ¹⁴.

Estudos eletroencefalográficos (EEG) demonstram que o DMT afeta significativamente a atividade elétrica cerebral. Uma redução nas ondas alfa, acompanhada por aumento nas ondas delta e gama, foi associada a experiências místicas e estados alterados de consciência durante o consumo de ayahuasca ¹⁵. Oscilações beta foram correlacionadas à cognição, enquanto oscilações gama estiveram relacionadas à percepção de unidade,

desencarnação, imagens visuais complexas e transcendência do tempo e espaço, com maior expressão nas regiões occipital e central ¹⁵.

Do ponto de vista neuroanatômico, a administração aguda de ayahuasca demonstrou ativação de regiões frontais e paralímbicas, além de reduzir a atividade da rede do modo padrão, o que pode estar relacionado a seus efeitos antidepressivos e antiaditivos ¹⁶. O uso prolongado foi associado ao aumento da espessura cortical do córtex cingulado anterior e ao afinamento cortical do córtex cingulado posterior, padrões que se correlacionam com a idade de início do uso, intensidade do consumo prévio e espiritualidade. Além disso, a ayahuasca demonstrou impacto positivo na cognição, aumento da espiritualidade e redução da impulsividade, sem evidências de prejuízos neuropsiquiátricos significativos ¹⁶.

Os efeitos comportamentais da Ayahuasca começam a se manifestar entre 20 a 60 minutos após a ingestão da bebida. Os efeitos mais intensos, como visões e experiências psicodélicas, costumam atingir o pico entre 1 a 2 horas após o consumo e podem durar de 4 a 6 horas no total, com uma diminuição gradual. A duração das alterações termina gradualmente no espaço de três horas ¹⁰.

Os principais efeitos relatados pelos indivíduos incluem alterações sensoperceptivas significativas. Ilusões visuais são as mais frequentes e importantes, mas também ocorrem alterações auditivas, gustativas e táteis ¹³. A percepção do tempo pode ser distorcida, e algumas pessoas relatam modificações na percepção do formato corporal e na sensação de movimento. O ambiente (setting) tem um papel fundamental na experiência, influenciando a intensidade e a natureza das percepções. Nos contextos ritualísticos, a escolha das músicas é essencial, pois servem como uma guia para a experiência mental dos participantes. O uso de músicas instrumentais é desaconselhado, pois pode intensificar alterações perceptuais de forma excessiva. Muitos grupos utilizam um repertório próprio de canções, enquanto outros mesclam cânticos tradicionais com músicas do cancioneiro nacional. Essas músicas frequentemente contêm letras em português que evocam sentimentos de amor fraternal, comunidade e referências a figuras cristãs, especialmente do catolicismo ⁸.

Durante os rituais, há sempre a presença de líderes experientes que acompanham os participantes ao longo da experiência, orientando aqueles que podem passar por momentos difíceis ou assustadores devido aos efeitos da substância. Esse acompanhamento é

fundamental para minimizar possíveis reações adversas e garantir um uso mais seguro da Ayahuasca ⁸.

Os principais efeitos negativos incluem náuseas, vômitos, diarreia, calafrios e tremores. Esses sintomas são frequentemente interpretados dentro do contexto ritualístico como parte do processo de purificação e transformação pessoal. Além disso, alguns estudos sugerem que a Ayahuasca pode causar efeitos adversos leves e transitórios, como aumento moderado da pressão arterial e vômito em cerca de 50% dos participantes, sem impacto negativo nos efeitos terapêuticos ^{5,4}.

Estudos Sobre Uso Terapêutico

Estudos clínicos supervisionados vêm investigando o potencial terapêutico da Ayahuasca para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Algumas das indicações pesquisadas incluem:

Transtorno depressivo maior refratário: Ensaios clínicos demonstraram que a Ayahuasca pode ter efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, reduzindo significativamente os sintomas depressivos em escalas de avaliação psiquiátrica desde o primeiro dia após a administração, com efeitos durando até 21 dias ^{4,5}.

Transtorno de ansiedade generalizada: Alguns estudos indicam melhora significativa na ansiedade, mas os resultados ainda são mistos, sugerindo a necessidade de mais pesquisas com maior controle metodológico ¹⁰.

Fobia social: Há evidências preliminares sugerindo que a Ayahuasca pode reduzir sintomas de fobia social, mas os mecanismos ainda não são totalmente compreendidos ¹⁷.

Dependência química: Estudos indicam que o uso ritualístico da Ayahuasca pode ajudar na superação de dependências, promovendo reflexões profundas e mudanças comportamentais em usuários de substâncias psicoativas ⁸.

Apesar do potencial terapêutico, há desafios a serem superados, incluindo a necessidade de ensaios clínicos mais amplos e rigorosos, além da avaliação de possíveis interações medicamentosas, especialmente com antidepressivos que atuam no sistema serotoninérgico. O risco de síndrome serotoninérgica, embora raro, é um fator que deve ser considerado em pesquisas futuras ¹³.

A Ayahuasca apresenta um potencial terapêutico significativo, particularmente no contexto da saúde mental. No entanto, a falta de estudos amplos e metodologicamente robustos ainda limita a compreensão detalhada de seus mecanismos de ação e segurança a longo prazo. Pesquisas futuras devem incluir amostras maiores, metodologias rigorosas e acompanhamento prolongado para avaliar seus efeitos e riscos de maneira mais abrangente ¹³.

DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa corroboram e expandem o corpo crescente de evidências que indicam a ayahuasca como uma substância com relevantes potenciais terapêuticos, neurobiológicos e culturais. Primeiramente, as evidências arqueológicas e etnográficas demonstram uma continuidade milenar no uso ritualístico da ayahuasca por povos indígenas da Amazônia ^{11, 12}, evidenciando que seu consumo vai além do uso psicoativo, sendo parte de sistemas complexos de cura e espiritualidade. Esse uso tradicional foi progressivamente integrado a contextos sincréticos modernos, como nas religiões Santo Daime e União do Vegetal ⁸, indicando uma plasticidade cultural e funcional do uso da ayahuasca.

No plano neurobiológico, os achados confirmam que os principais efeitos da ayahuasca decorrem da ação sinérgica entre o DMT (agonista serotoninérgico) e os β -carbolinas presentes na Banisteriopsis caapi, que inibem a MAO-A, permitindo a ação central do DMT ¹. Além da ação serotoninérgica, estudos apontam para envolvimento dopaminérgico e da modulação dos receptores sigma-1 ⁷, além de alterações na rede do modo padrão ¹⁶ e aumento do BDNF e VEGF ², correlacionados com efeitos antidepressivos e neuroprotetores.

A consistência dos efeitos terapêuticos agudos e subagudos da ayahuasca em transtornos mentais também foi observada em ensaios clínicos. Esses achados são compatíveis com os resultados de Sanches *et al.* (2016) ⁵ e com a revisão sistemática de Sheth *et al.* (2024) ³, que destaca os efeitos rápidos e duradouros da substância, inclusive na ideação suicida. Em especial, o estudo de Fontes *et al.* (2015) ¹⁷ revelou que uma única dose de ayahuasca gerou resposta antidepressiva significativa em pacientes com depressão resistente, superando o grupo placebo, além de associação entre intensidade da experiência psicodélica e melhora clínica, um achado consistente com a revisão de Sheth *et al.* (2024) ³. A importância do contexto ritualístico (música, liderança e ambiente seguro) para potencializar os benefícios e mitigar riscos também é reiterada pela literatura ⁸.

Além disso, o estudo de James *et al.* (2022) ⁹ oferece evidências que sustentam a eficácia terapêutica da ayahuasca no tratamento de transtornos como depressão, ansiedade, TEPT, transtornos relacionados ao uso de substâncias e distúrbios psicossomáticos. Os participantes do presente estudo também relataram melhora significativa de sintomas depressivos e ansiosos, maior clareza existencial, aumento de autocompaixão e redução de comportamentos autodestrutivos. Tais resultados são congruentes com os achados de Palhano-Fontes *et al.* (2019) ¹⁷, Osório *et al.* (2015) ⁴, e Dominguez-Clavé *et al.* (2016), citados por James (2022) ⁹, que demonstram reduções significativas em escalas de depressão e ansiedade após a administração controlada da substância.

O estudo de Galvão *et al.* (2018) ⁶ complementa a compreensão dos efeitos neuroendócrinos da ayahuasca, ao demonstrar que tanto pacientes com depressão quanto controles saudáveis apresentaram elevação significativa de cortisol salivar após a ingestão da bebida, sugerindo uma normalização do eixo HPA, com possível impacto na adaptação ao estresse. Essa resposta aguda de cortisol parece não se correlacionar diretamente com a melhora clínica imediata, mas evidencia um mecanismo fisiológico complementar à modulação serotoninérgica e inflamatória.

Nesse sentido, os resultados de Almeida *et al.* (2019) ⁷ aprofundam a conexão entre cortisol e o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), uma proteína fundamental para o desenvolvimento e desempenho do sistema nervoso central; indivíduos com níveis baixos de cortisol apresentaram menor BDNF sérico, e a regressão demonstrou que níveis hormonais são preditores significativos da gravidade da depressão. Isso sugere que a restauração da função neuroendócrina pode ser um mediador importante dos efeitos antidepressivos da ayahuasca.

No plano inflamatório, os estudos de Coelho *et al.* (2020) ¹⁴ e Gonçalves *et al.* (2020) ¹ reforçam que a ayahuasca pode reduzir marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa, e que suas plantas constituintes apresentam compostos fenólicos e flavonoides com atividade antioxidante e anti-inflamatória. Essa ação bioquímica ampla pode atuar sinergicamente com os efeitos subjetivos e neuroquímicos para gerar os benefícios terapêuticos relatados. Vale destacar que os extratos de *P. viridis*, *B. caapi*, *M. hostilis* e *P. harmala* contêm compostos como catequina, quercetina e ácidos fenólicos, os quais demonstraram alta capacidade de inibir peroxidação lipídica e sequestrar radicais livres.

Contudo, a discussão sobre segurança e padronização ainda é essencial. Conforme apontado por Rossi et al. (2022)², embora os efeitos adversos mais comuns sejam esperados (náuseas, vômitos, aumento transitório de pressão arterial), há variações individuais importantes e riscos específicos em populações vulneráveis. Além disso, a grande variabilidade na composição da ayahuasca¹⁹ representa um desafio metodológico para a replicabilidade dos estudos e o estabelecimento de protocolos clínicos padronizados. A proporção ideal entre DMT e β -carbolicinas ainda não é definida, dificultando comparações diretas entre investigações e limitando a padronização de dosagens terapêuticas.

Apesar dessas limitações, o conjunto de evidências sugere que a ayahuasca apresenta um perfil de ação multimodal — neuroquímico, endócrino, inflamatório e experiencial — que contribui para sua eficácia terapêutica, especialmente em quadros de depressão resistente, ansiedade social e dependência química. No entanto, a confirmação desses achados requer amostras maiores, controle rigoroso de variáveis (dosagem, composição, setting) e investigações longitudinais.

Além das evidências clínicas e neurobiológicas promissoras, é necessário refletir criticamente sobre o crescente entusiasmo em torno da ayahuasca no Ocidente. Como alertam Rossi et al. (2022)², o otimismo exagerado promovido pela mídia sobre os psicodélicos pode mascarar riscos reais associados ao uso imprudente da substância, sobretudo fora de contextos rituais supervisionados. O uso recreativo e descontextualizado da ayahuasca, sem finalidade terapêutica ou espiritual, não apenas compromete sua segurança, como também esvazia os elementos simbólicos e culturais que compõem sua eficácia. Estudos como os de dos Santos et al. (2016)¹⁶ e Sheth et al. (2024)³ reforçam que os efeitos terapêuticos da substância estão intimamente ligados à experiência mística, ao setting e à condução ritualística, o que se perde completamente em contextos de uso recreativo ou turístico. Nesse cenário, torna-se urgente discutir também a possível apropriação da ayahuasca pela indústria farmacêutica, que pode desconsiderar os saberes tradicionais e reduzir a substância a seus princípios ativos isolados, apagando seu valor simbólico, social e espiritual. Como sugerem Orsolini et al. (2020)¹⁸, o avanço da psiquiatria psicodélica deve ser acompanhado de regulamentações éticas e culturais rigorosas, a fim de evitar distorções mercadológicas e proteger tanto os pacientes quanto as tradições indígenas de onde a ayahuasca se originou.

Considerando que a ayahuasca é um produto direto da biodiversidade e da cosmologia da Amazônia, é necessário refletir sobre a importância de realizar pesquisas científicas

diretamente na região em que a substância se origina e continua sendo utilizada em seus contextos tradicionais. O estudo de James *et al.* (2022) ⁹ reforça essa centralidade ao demonstrar que o uso da ayahuasca permanece ativo entre povos indígenas e comunidades tradicionais amazônicas, inserido em práticas cerimoniais complexas, com malocas, dietas específicas e conhecimentos transmitidos por ayahuasqueiros ao longo de anos de formação. Esse saber tradicional, articulado à eficácia terapêutica que vem sendo demonstrada em estudos clínicos realizados no Brasil — como os de Palhano-Fontes *et al.* (2019) ¹⁷, Galvão *et al.* (2018) ⁶ e Almeida *et al.* (2019) ⁷ — evidencia a importância de consolidar linhas de pesquisa permanentes na própria região amazônica, com recursos, laboratórios e apoio institucional. Esses estudos, conduzidos com amostras brasileiras, muitos oriundos do Norte, já mostraram efeitos rápidos e sustentáveis da ayahuasca em pacientes com depressão resistente ao tratamento convencional, apontando inclusive para alterações neuroendócrinas e aumento de BDNF como potenciais mecanismos envolvidos. Portanto, é incoerente que substâncias amazônicas sejam exploradas farmacologicamente e cientificamente por centros externos, enquanto a região de origem permanece, muitas vezes, marginalizada nos investimentos em ciência, sendo que a Amazônia oferece tanto o contexto biocultural quanto as condições clínicas ideais para investigações profundas, interdisciplinares e eticamente alinhadas com as práticas locais.

Em síntese, os principais achados desta pesquisa confirmam o potencial terapêutico da ayahuasca, especialmente em transtornos depressivos resistentes e no tratamento da dependência química. As evidências atuais apontam para mecanismos bioquímicos bem definidos, aliados à relevância das experiências subjetivas e do contexto ritualístico. Ainda assim, há necessidade de ensaios clínicos mais robustos, com amostras maiores, padronização metodológica e acompanhamento longitudinal, para garantir segurança, reprodutibilidade e eficácia clínica da ayahuasca em contextos psiquiátricos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo reforça a crescente evidência de que a ayahuasca, tradicionalmente utilizada em contextos ritualísticos na Amazônia, possui um complexo perfil farmacológico e terapêutico com efeitos que transcendem a experiência subjetiva psicodélica. Os resultados obtidos em nossa análise empírica corroboram achados da literatura, como os apresentados por James *et al.* (2022) ⁹, ao demonstrar que o uso da ayahuasca pode promover estados psicoespirituais intensos, induzir reestruturação emocional significativa e gerar benefícios

neuropsicológicos mensuráveis, incluindo aumento de bem-estar, melhora em sintomas depressivos e ansiosos, além de efeitos antiaditivos.

Do ponto de vista neurocientífico, destacam-se os efeitos sinérgicos entre os β -carbolinas e o DMT, cuja combinação não apenas permite a oralidade do composto, mas também ativa circuitos cerebrais relacionados à neuroplasticidade, introspecção e processamento emocional profundo. A modulação funcional de regiões como a amígdala, o córtex cingulado anterior e o hipocampo sustenta os relatos subjetivos de cura emocional, reconciliação e ressignificação de traumas, aspectos esses que foram confirmados na amostra analisada.

Apesar dos avanços, ainda há desafios metodológicos e epistemológicos relevantes. A maior parte dos estudos existentes é composta por relatos observacionais, amostras pequenas e contextos cerimoniais heterogêneos, o que limita a generalização dos dados. Além disso, a integração entre modelos biomédicos e cosmovisões indígenas ou espirituais — que atribuem agência à própria ayahuasca como “espírito guia” ou consciência inteligente — levanta questões que extrapolam os limites do paradigma científico contemporâneo, exigindo abordagens transdisciplinares.

Concluimos que a ayahuasca representa não apenas uma promessa terapêutica, mas também um ponto de convergência entre ciência, espiritualidade e cultura. Estudos futuros devem buscar desenhar ensaios clínicos controlados que respeitem o contexto ritual sem abrir mão do rigor metodológico, além de explorar biomarcadores neuroplásticos e epigenéticos associados a estados emocionais profundos. A compreensão integral de seus efeitos requer um olhar que acolha tanto os mecanismos farmacológicos quanto os significados atribuídos à experiência pelo sujeito em seu contexto simbólico e social.

REFERÊNCIAS

¹ Gonçalves J, Luís Â, Gradillas A, García A, Restolho J, Fernández N, Domingues F, Gallardo E, Duarte AP. Ayahuasca Beverages: Phytochemical Analysis and Biological Properties. *Antibiotics* (Basel). 2020 Oct 24;9(11):731. doi: 10.3390/antibiotics9110731. PMID: 33114334; PMCID: PMC7690887.

² Rossi GN, Guerra LTL, Baker GB, Dursun SM, Saiz JCB, Hallak JEC, Dos Santos RG. Molecular Pathways of the Therapeutic Effects of Ayahuasca, a Botanical Psychedelic and Potential Rapid-Acting Antidepressant. *Biomolecules*. 2022 Nov 2;12(11):1618. doi: 10.3390/biom12111618. PMID: 36358968; PMCID: PMC9687782.

- ³ Sheth R, Parikh E, Olayeye K, Pfeifer K, Khanna D. The Effects of Ayahuasca on Psychological Disorders: A Systematic Literature Review. *Cureus*. 2024 Mar 5;16(3):e55574. doi: 10.7759/cureus.55574. PMID: 38576633; PMCID: PMC10994171.
- ⁴ Osório Fde L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, Araujo DB, Riba J, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Braz J Psychiatry*. 2015 Jan-Mar;37(1):13-20. doi: 10.1590/1516-4446-2014-1496. PMID: 25806551.
- ⁵ Sanches RF, de Lima Osório F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, de Araujo DB, Riba J, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):77-81. doi: 10.1097/JCP.0000000000000436. PMID: 26650973.
- ⁶ Galvão ACM, de Almeida RN, Silva EADS, Freire FAM, Palhano-Fontes F, Onias H, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, de Araújo DB, Lobão-Soares B, Galvão-Coelho NL. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry*. 2018 May 8;9:185. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00185. PMID: 29867608; PMCID: PMC5952178.
- ⁷ de Almeida RN, Galvão ACM, da Silva FS, Silva EADS, Palhano-Fontes F, Maia-de-Oliveira JP, de Araújo LB, Lobão-Soares B, Galvão-Coelho NL. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2019 Jun 4;10:1234. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01234. PMID: 31231276; PMCID: PMC6558429.
- ⁸ Durante Í, Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JE. Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. *Braz J Psychiatry*. 2021 Jul-Aug;43(4):362-369. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0913. PMID: 33146343; PMCID: PMC8352742.
- ⁹ James E, Keppler J, L Robertshaw T, Sessa B. N,N-dimethyltryptamine and Amazonian ayahuasca plant medicine. *Hum Psychopharmacol*. 2022 May;37(3):e2835. doi: 10.1002/hup.2835. Epub 2022 Feb 17. Erratum in: *Hum Psychopharmacol*. 2022 May;37(3):e2843. doi: 10.1002/hup.2843. PMID: 35175662; PMCID: PMC9286861. es on ayahuasca (dating from 1850 to 1950) within the current debate on the "psychedelic renaissance". *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2023 Jul 10;30:e2023023. English, Portuguese. doi: 10.1590/S0104-59702023000100023. PMID: 37436297; PMCID: PM
- ¹⁰ Ruffell SGD, Crosland-Wood M, Palmer R, Netzband N, Tsang W, Weiss B, Gandy S, Cowley-Court T, Halman A, McHerron D, Jong A, Kennedy T, White E, Perkins D, Terhune DB, Sarris J. Ayahuasca: A review of historical, pharmacological, and therapeutic aspects. *PCN Rep*. 2023 Oct 2;2(4):e146. doi: 10.1002/pcn5.146. PMID: 38868739; PMCID: PMC11114307.
- ¹¹ Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 4;116(23):11207-11212. doi: 10.1073/pnas.1902174116. Epub 2019 May 6. PMID: 31061128; PMCID: PMC6561276.
- ¹² Lima VM, Marinho MGSMD. Reports by explorers and travelers and the first scientific studies on ayahuasca (dating from 1850 to 1950) within the current debate on the

"psychedelic renaissance". *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2023 Jul 10;30:e2023023. English, Portuguese. doi: 10.1590/S0104-59702023000100023. PMID: 37436297; PMCID: PMC10395591.

¹³ Carvalho, K.C.; Gomes, I.N.; Alencar Filho, J.M.T.de; Calazans, C.L.; Silva, M.T.A.; Miranda, J. de A.; Barreto, I.C.; Melo, M.V.G. de; Holanda, K.E.R. de; Costa, S.P.M. 2024. Potential therapeutic use of ayahuasca: A literature review. *Acta Amazonica* 54: e54cp23182.

¹⁴ Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão AC, de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Campos Braga I, Lobão Soares B, Maia-de-Oliveira JP, Perkins D, Sarris J, de Araujo DB. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *J Psychopharmacol*. 2020 Oct;34(10):1125-1133. doi: 10.1177/0269881120936486. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648790.

¹⁵ Pallavicini C, Cavanna F, Zamberlan F, de la Fuente LA, Ilksoy Y, Perl YS, Arias M, Romero C, Carhart-Harris R, Timmermann C, Tagliazucchi E. Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol*. 2021 Apr;35(4):406-420. doi: 10.1177/0269881120981384. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567945.

¹⁶ Dos Santos RG, Osório FL, Rocha JM, Rossi GN, Bouso JC, Rodrigues LS, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Hallak JEC. Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Sep-Oct 01;41(5):540-550. doi: 10.1097/JCP.0000000000001428. PMID: 34166299.

¹⁷ Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019 Mar;49(4):655-663. doi: 10.1017/S0033291718001356. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29903051; PMCID: PMC6378413.

¹⁸ Orsolini L, Chiappini S, Papanti D, Latini R, Volpe U, Fornaro M, Tomasetti C, Vellante F, De Berardis D. How does ayahuasca work from a psychiatric perspective? Pros and cons of the entheogenic therapy. *Hum Psychopharmacol*. 2020 May;35(3):e2728. doi: 10.1002/hup.2728. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220028.

¹⁹ Dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak JE. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1230-1247. doi: 10.1177/0269881116652578. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27287824.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Oliveira, A.; Queiroz, A.; Lavor, L.; Mendonça, R.; Silva, T. e Jasserand, Y. foram responsáveis pela concepção do trabalho, seleção de artigos, leitura crítica da literatura, estruturação da metodologia e revisão do manuscrito.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos ao nosso orientador, Dr. Leandro Boni Fajardo, pela orientação criteriosa, pelas sugestões valiosas e pela revisão atenta de cada etapa deste trabalho. Sua contribuição foi essencial para o rigor acadêmico e a qualidade final desta pesquisa.

FINANCIAMENTO: Esta pesquisa não recebeu nenhuma subvenção específica de qualquer agência de financiamento dos setores público, privado ou sem fins lucrativos.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE: As autoras declaram que não há conflito de interesses a mencionar.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.