



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA  
(ILACVN)**

**BIOTECNOLOGIA**

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA NÃO-CLÍNICA *in silico* E *in vivo* DA BEBIDA  
AYAHUASCA**

**CINTTIA DARLENI VEGA RODRIGUEZ**

Foz do Iguaçu  
2025

CINTTIA DARLENI VEGA RODRIGUEZ

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA NÃO-CLÍNICA *in silico* E *in vivo* DA BEBIDA  
AYAHUASCA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Kelvinson Fernandes Viana

Coorientadora: Profa. Dra. Micheline Freire Donato

Foz do Iguaçu  
2025

CINTTIA DARLENI VEGA RODRIGUEZ

**AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA NÃO-CLÍNICA *in silico* E *in vivo* DA BEBIDA  
AYAHUASCA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Kelvinson Fernandes Viana

---

Coorientador (a): Profa. Dra. Micheline Freire Donato

---

Profa. Dra. Angela Maria Arenas Velásquez

---

Dra. Flávia Zacouteguy Boos

Dedico este trabalho a minha família. À minha mãe, Hermecenda, por ser uma mulher forte, abnegada e o pilar mais firme da minha vida. Ao meu pai, pelo seu carinho. Ao meu irmão mais velho, Helver, cuja inspiração e apoio incondicional orientaram cada um dos meus passos. A minha irmã, Milena, pelo seu amor incondicional. E ao meu irmão Beto, por suas palavras de força e por me dar o impulso que eu precisava para embarcar nesta jornada.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço profundamente a minha família, em especial a minha mãe, Hermecenda, e aos meus irmãos Helver — a quem admiro imensamente e que foi meu principal incentivo para embarcar nesta trajetória — Milena e Wigberto, pelo apoio incondicional, pelas palavras de encorajamento e pelo amor constante. Vocês são a minha maior inspiração. Agradeço também ao meu sobrinho, por ter chegado no momento mais oportuno e iluminado essa fase da minha vida.

Agradeço à Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA) por me proporcionar a grandiosa oportunidade de acesso a uma educação gratuita, inclusiva e de qualidade.

Quero agradecer à Micaela pelo apoio, compreensão, carinho e presença em tantos momentos em que precisei, por não soltar a minha mão nesses anos e por tornar a vida muito mais leve, agradável e feliz. Faltam palavras para descrever o que a sua companhia fez por mim.

A minha amiga Paloma, por sempre me incentivar a seguir meus sonhos e ser meu porto seguro em tantas ocasiões. Ao meu amigo Sebas, pela companhia, pelos risos, pelo tempo de qualidade, por sempre me acompanhar até em casa, compartilhar refeições comigo e servir de exemplo a ser seguido, sem ele teria sido difícil. Ao meu amigo Diego, pela parceria ao longo da nossa longa jornada experimental, por seus conselhos e incentivo constantes. E à Emanuela Leite, por sua ajuda generosa e paciência, mesmo diante de tantas responsabilidades. A cada pessoa com quem compartilhei essa jornada, deixo o meu sincero agradecimento.

A minha orientadora, professora doutora Micheline Donato, cujo vasto conhecimento, orientação cuidadosa e incentivo constante foram fundamentais durante todo este processo. Ao professor doutor Kelvinson, pela orientação complementar e pelo apoio no fornecimento dos camundongos.

Agradeço ainda ao Santuário Lua de Pena, localizado em João Pessoa/PB, pelo fornecimento do extrato da bebida ancestral ayahuasca, indispensável para a realização deste estudo. Quero agradecer também ao Prof. Dr. Maurício Yonamine (FCF-USP) e à técnica farmacêutica Beatriz (FCF-USP), que realizou a dosagem química dos princípios ativos da bebida ayahuasca.

E a todos os professores com quem tive o privilégio de aprender: cada um, com sua forma singular de ensinar, me ofereceu ânimo, disciplina — e, muitas vezes, inúmeras exigências — que, sem dúvida, contribuíram profundamente para a pessoa que me tornei.

*A mão que balança o berço é a mão que governa o mundo.*  
**William Ross Wallace**

## RESUMO

Apesar de já existirem diversas pesquisas voltadas à compreensão da ação da ayahuasca em organismos complexos, ainda são escassos os estudos conduzidos em modelos experimentais devidamente estabelecidos. Há uma necessidade evidente de avaliar de forma rigorosa a segurança dessa substância, sobretudo considerando seu crescente interesse em contextos clínicos e terapêuticos. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta uma análise toxicológica da bebida ancestral ayahuasca, de origem indígena, composta principalmente pelo cipó *Banisteriopsis caapi* e pelas folhas de *Psychotria viridis*. Dessa bebida, o cipó *Banisteriopsis caapi* contém os alcaloides  $\beta$ -carbolínicos — harmina (HMN), harmalina (HRL) e tetrahydroarmina (THH) — que atuam como inibidores reversíveis da monoamina oxidase (iMAO), enquanto as folhas de *Psychotria viridis* são fonte do principal componente psicoativo, a *N,N*-dimetiltriptamina (DMT). O estudo avaliou o perfil toxicológico por meio de análises *in silico* utilizando a ferramenta Protox 3.0, e de um ensaio *in vivo* de toxicidade aguda em camundongos machos BALB/c, seguindo as diretrizes da OECD 423, com adaptações. As predições computacionais indicaram que o DMT apresenta uma dose letal mediana (DL<sub>50</sub>) estimada em 225 mg/kg e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que corrobora com seus efeitos psicoativos. As  $\beta$ -carbolinas apresentaram DL50 de aproximadamente de 500 mg/kg para HMN, 550 mg/kg para HRL e 355 mg/kg para THH, classificando-se na categoria 4 de toxicidade. Além disso, foi observada alta probabilidade de imunotoxicidade e potencial de interação com enzimas hepáticas da família CYP450. No ensaio toxicológico *in vivo*, não foram registradas mortes associadas à dose de 64,7 mg/kg (1,94 mg do extrato bruto aquoso). Também não foram identificadas diferenças significativas no consumo de água, ração ou no ganho ponderal entre os grupos experimentais. Na avaliação macroscópica dos órgãos, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas no baço, onde o grupo tratado apresentou esplenomegalia. O fígado apresentou aumento de tamanho, embora sem significância estatística, e os demais órgãos permaneceram sem alterações aparentes. De um modo geral, os resultados obtidos revelaram segurança no uso da bebida ayahuasca. Contudo, reforçam a necessidade de realizar estudos complementares, incluindo análises histopatológicas, bioquímicas, e estudos a longo prazo, para ampliar o conhecimento sobre a segurança da ayahuasca, bem como seu potencial terapêutico no tratamento de doenças refratárias.

**Palavras chave:** Ayahuasca.  $\beta$ -carbolinas. *N,N*-dimetiltriptamina (DMT). Toxicologia *in silico*. Toxicologia *in vivo*. OECD 423.

## RESUMEN

A pesar de que ya existen numerosas investigaciones orientadas a la comprensión de la acción de la ayahuasca en organismos complejos, aún son escasos los estudios realizados en modelos experimentales debidamente establecidos. Existe una necesidad evidente de evaluar de manera rigurosa la seguridad de esta sustancia, especialmente considerando su creciente interés en contextos clínicos y terapéuticos. En este sentido, el presente trabajo presenta un análisis toxicológico de la bebida ancestral ayahuasca, de origen indígena, compuesta principalmente por la liana *Banisteriopsis caapi* y por las hojas de *Psychotria viridis*. De esta bebida, la liana *Banisteriopsis caapi* contiene los alcaloides  $\beta$ -carbolínicos — harmina (HMN), harmalina (HRL) y tetrahydroharmina (THH) — que actúan como inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (iMAO), en cuanto a las hojas de *Psychotria viridis* son fuente del principal componente psicoactivo, la *N,N*-dimetiltriptamina (DMT). El estudio evaluó el perfil toxicológico mediante análisis *in silico* utilizando la herramienta Protox 3.0, y mediante un ensayo *in vivo* de toxicidad aguda en ratones machos BALB/c, siguiendo las directrices de la OECD 423, con adaptación. Las predicciones computacionales indicaron que el DMT presenta una dosis letal media ( $DL_{50}$ ) estimada en 225 mg/kg y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que corrobora sus efectos psicoactivos. Las  $\beta$ -carbolinas presentaron  $DL_{50}$  aproximadas de 500 mg/kg para HMN, 550 mg/kg para HRL y 355 mg/kg para THH, clasificándose en la categoría 4 de toxicidad. Además, se observó una alta probabilidad de inmunotoxicidad y un potencial de interacción con enzimas hepáticas de la familia CYP450. En el ensayo toxicológico *in vivo*, no se registraron muertes asociadas a la dosis de 64,7 mg/kg (1,94 mg del extracto bruto acuoso). Tampoco se identificaron diferencias significativas en el consumo de agua, alimento ni en el aumento de peso corporal entre los grupos experimentales. En la evaluación macroscópica de los órganos, se observó una diferencia estadísticamente significativa únicamente en el bazo, donde el grupo tratado presentó esplenomegalia. El hígado mostró un aumento de tamaño, aunque sin significancia estadística, y los demás órganos permanecieron sin alteraciones aparentes. Los resultados obtenidos revelaron seguridad en el uso de la bebida ayahuasca. No obstante, refuerzan la necesidad de realizar estudios complementarios, incluyendo análisis histopatológicos, bioquímicos y estudios a largo plazo, para ampliar el conocimiento sobre la seguridad de la ayahuasca, así como su potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades refractarias.

**Palabras clave:** Ayahuasca.  $\beta$ -carbolínicos. *N,N*-dimetiltriptamina. Toxicología *in silico*. Toxicología *in vivo*. OECD 423.

## ABSTRACT

Although numerous studies have already been conducted to understand the action of ayahuasca in complex organisms, studies carried out using well-established experimental models remain scarce. There is a clear need to rigorously evaluate the safety of this substance, particularly in light of its growing interest in clinical and therapeutic contexts. In this sense, the present work presents a toxicological analysis of the ancestral beverage ayahuasca, of indigenous origin, composed mainly of the vine *Banisteriopsis caapi* and the leaves of *Psychotria viridis*. From this beverage, the vine *Banisteriopsis caapi* contains the  $\beta$ -carboline alkaloids — harmine (HMN), harmaline (HRL), and tetrahydroharmine (THH) — which act as reversible inhibitors of monoamine oxidase (MAOs), while the leaves of *Psychotria viridis* are the source of the principal psychoactive component, N,N-dimethyltryptamine (DMT). The toxicological profile was evaluated through *in silico* analyses using the Protox 3.0 tool, as well as through an *in vivo* acute toxicity assay in male BALB/c mice, following OECD guideline 423 with modification. Computational predictions indicated that DMT presents an estimated median lethal dose (LD<sub>50</sub>) of 225 mg/kg and the ability to cross the blood–brain barrier, corroborating its psychoactive effects. The  $\beta$ -carbolines exhibited approximate LD<sub>50</sub> values of 500 mg/kg for HMN, 550 mg/kg for HRL, and 355 mg/kg for THH, classifying them within toxicity category 4. In addition, a high probability of immunotoxicity and potential interaction with hepatic enzymes of the CYP450 family was observed. In the *in vivo* toxicological assay, no deaths were recorded at the dose of 64.7 mg/kg (1.94 mg of the aqueous crude extract). No significant differences were observed in water or food intake, nor in body weight gain among the experimental groups. Macroscopic evaluation of the organs revealed a statistically significant difference only in the spleen, where the treated group exhibited splenomegaly. The liver showed an increase in size, although without statistical significance, and the remaining organs showed no apparent alterations. The results obtained indicate safety in the use of the ayahuasca beverage. Nevertheless, they reinforce the need for further studies, including histopathological and biochemical analyses, as well as long-term studies, to expand knowledge regarding the safety of ayahuasca and its therapeutic potential in the treatment of refractory diseases.

**Key words:** Ayahuasca.  $\beta$ -carboline. N,N-dimethyltryptamine. *in silico* toxicology. *in vivo* toxicology. OECD 423.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	<i>Psychotria viridis</i> e <i>Banisteriopsis caapi</i> utilizadas na preparação da ayahuasca.	9
<b>Figura 2</b>	Estrutura química da <i>N-N</i> dimetiltriptamina (DMT).	10
<b>Figura 3</b>	Esquema ilustrativo do mecanismo de ação do DMT sobre os receptores serotoninérgicos.	11
<b>Figura 4</b>	Localização do córtex pré-frontal, região neurológica associada à modulação serotoninérgica.	12
<b>Figura 5</b>	Fluxograma da metodologia QSAR utilizada para a predição <i>in silico</i> .	14
<b>Figura 6</b>	Fluxograma de ensaio para teste de toxicidade oral aguda (OECD 423).	21
<b>Figura 7</b>	Representação visual da composição do extrato bruto Ayahuasca.	25
<b>Figura 8</b>	Parâmetros comportamentais relacionados ao SNC após administração aguda de ayahuasca.	29
<b>Figura 9</b>	Consumo diário de água dos grupos controle e tratado durante 14 dias.	30
<b>Figura 10</b>	Consumo diário de ração dos grupos controle e tratado durante 14 dias.	31
<b>Figura 11</b>	Evolução ponderal dos animais ao longo dos 14 dias de observação.	32
<b>Figura 12</b>	Comprimento médio dos órgãos avaliados nos grupos experimental e controle.	33
<b>Figura 13</b>	Altura média dos órgãos avaliados.	35
<b>Figura 14</b>	Peso dos órgãos avaliados.	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Doses Utilizados da bebida Ayahuasca	21
<b>Tabela 2</b>	Volume Utilizado de Veículo (Controle)	21
<b>Tabela 3</b>	Quantificação por CLAE dos principais alcaloides presentes no extrato bruto da ayahuasca.	23
<b>Tabela 4</b>	Predições toxicológicas geradas pela ferramenta Protox 3.0 para o DMT, HMN, HRL e THH.	24
<b>Tabela 5</b>	Parâmetros comportamentais de estimulação do SNC observados após o tratamento.	26
<b>Tabela 6</b>	Parâmetros comportamentais de depressão do SNC observados após o tratamento.	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina (serotonina)
<b>ADMET</b>	Administração, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicologia.
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>CYP 450</b>	Citocromo P450
<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de alta eficiência
<b>DAG</b>	Diacilglicerol
<b>LSD</b>	Dietilamida do ácido lisérgico
<b>DAD</b>	Diode Array Detector
<b>DAT</b>	Transportador de dopamina
<b>DL50</b>	Dose letal mediana
<b>SEM</b>	Erro padrão da média
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>PIP2</b>	Fosfatidilinositol
<b>GHS</b>	Globally Harmonized System of Classification
<b>HRL</b>	Harmalina
<b>HMN</b>	Harmina
<b>iMAO-A</b>	Inibidor da enzima monoamina oxidase tipo A
<b>iMAO</b>	Inibidores da monoamino oxidase
<b>IP3</b>	Inositol trifosfato
<b>AMPc</b>	Monofosfato cíclico de adenosina
<b>DMT</b>	<i>N,N</i> -dimetiltryptamina
<b>OECD</b>	Organization for Economic Cooperation and Development

<b>DYRK1A</b>	Quinase
<b>GPCR</b>	Receptor acoplado à proteína G
<b>SMILES</b>	Simplified molecular input line entry specification
<b>SNA</b>	Sistema nervoso autônomo
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNPA</b>	Sistema nervoso periférico autônomo
<b>THH</b>	Tetrahydroharmina
<b>DAT</b>	Transportador de dopamina
<b>TDR</b>	Transtorno depressivo resistente
<b>T3</b>	Tri-functionally bonded

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	6
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	7
2.1	ANTECEDENTES HISTÓRICOS E SOCIAIS DA AYAHUASCA	7
2.2	ASPECTOS BOTÂNICOS E FITOQUÍMICOS DA AYAHUASCA	8
2.3	DADOS TOXICOLÓGICOS DA AYAHUASCA	9
2.4	RELEVÂNCIA DOS TESTES não-clínicos NA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DA AYAHUASCA	13
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	16
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	17
4.1	OBJETIVO GERAL	17
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b>	18
5.1	BEBIDA AYAHUASCA	18
5.2	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA	18
5.3	AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA <i>in silico</i>	18
5.4	AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA <i>in vivo</i> AGUDA (DOSE ÚNICA)	19
5.4.1	Animais	19
5.4.3	Protocolo Experimental	20
5.4.4	Análises Estatísticas	21
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	23
6.1	ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA COMPOSIÇÃO DA AYAHUASCA	23
6.2	AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA <i>in silico</i>	24
6.3	AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA <i>in vivo</i> AGUDA	25
6.4	AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁGUA	29
6.5	AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE RAÇÃO	30
6.6	AVALIAÇÃO PONDERAL	31
6.7	AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DE ÓRGÃOS	33
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	40

## 1 INTRODUÇÃO

Utilizada por diversas etnias com fins terapêuticos, em rituais e de uso espiritual, a ayahuasca é uma bebida ancestral. Seu uso, originalmente restrito às comunidades indígenas, começou a se expandir para outras culturas, dando origem a práticas como o vegetalismo (Costa et al., 2005). Esse crescente interesse se deve, em grande parte, aos efeitos produzidos pelos compostos presentes em seus principais componentes: o cipó *Banisteriopsis caapi*, que contém as beta-carbolinas harmina (HMN), harmalina (HML) e tetrahydroharmina (THH), inibidores reversíveis da enzima monoamina oxidase (iMAO), e a planta conhecida como chacrona, cujo nome científico é *Psychotria viridis*, fonte de N,N-dimetiltriptamina (DMT), o alcalóide responsável pelos efeitos psicodélicos característicos da bebida (Asis et al., 2017).

Ao longo do tempo, numerosos estudos foram realizados com o objetivo de compreender as implicações do uso da ayahuasca. Essas pesquisas indicam que o principal componente ativo da bebida é o DMT, enquanto a harmina e a harmalina têm a capacidade de inibir a enzima monoamina oxidase (iMAO), assim como a ativação dos receptores serotoninérgicos. Estudos pré-clínicos também apontam que o uso de harmina em roedores produziu efeitos antidepressivos. No que diz respeito à ayahuasca, ela demonstrou um potencial antidepressivo em patologias como o transtorno depressivo resistente ao tratamento (TDR) e o transtorno de ansiedade social; além disso, tem sido utilizada para mitigar os efeitos da dependência do álcool (Dos Santos, R. G; Hallak, J. E. C., 2024).

No entanto, apesar do uso etnofarmacológico ancestral e ritualístico da bebida ayahuasca, para tratamentos de condições clínicas neuropsiquiátricas, faz-se necessário um estudo toxicológico criterioso, que permita compreender os efeitos farmacocinéticos (ADME) e eventuais efeitos toxicológicos causados a partir do uso oral da bebida, inclusive porque esta é uma avaliação crucial para o processo de desenvolvimento de fármacos. Foi nesse contexto que o presente estudo foi proposto para trazer evidências científicas de segurança no uso da bebida ayahuasca.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A ayahuasca é uma bebida de uso ancestral, protegida por legislações em vários países e utilizada por diferentes grupos religiosos, como a Barquinha (Martins., 2023), a União do Vegetal e o Santo Daime, esta última atualmente conta com aproximadamente 212 núcleos e 23 distribuições autorizadas (União do Vegetal., 2025). Além desses, existem diversas etnias, coletivos tradicionais e movimentos contemporâneos conhecidos como neoxamanistas, que também fazem uso ritual e terapêutico dessa preparação (Costa, M. et al., 2005). Diante de sua crescente expansão e popularização, torna-se indispensável investigar suas implicações toxicológicas em organismos vivos, assim como explorar seu potencial no tratamento de diversas patologias.

De forma geral, os psicodélicos podem ser classificados em dois grandes grupos, com base em seu mecanismo de ação: os psicodélicos clássicos, que atuam predominantemente como agonistas dos receptores serotoninérgicos, especialmente del subtipo 5-HT<sub>2A</sub> (Navarro Sanchez., 2024), e os psicodélicos atípicos, que apresentam mecanismos adicionais ou mistos. Entre os clássicos estão compostos sintéticos, como o dietilamida do ácido lisérgico (LSD), e compostos de origem natural, como o DMT, principal componente psicoativo da ayahuasca, assim como a psilocibina e a mescalina. Em paralelo, há registros da implicação desses receptores em transtornos como depressão, ansiedade e dependências pelo uso de ayahuasca (Martins., 2023), o que aponta para um panorama promissor no desenvolvimento de tratamentos alternativos baseados em substâncias psicoativas, especialmente para quadros neuropsiquiátricos refratários aos tratamentos convencionais (Álvarez Cortez., 2023).

Nesse contexto, é fundamental compreender o funcionamento das substâncias enteógenas, psicodélicas que compõem a bebida ayahuasca. Embora existam múltiplos estudos dedicados a essas substâncias, ainda persistem importantes incógnitas quanto aos seus mecanismos farmacológicos.

### 2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS E SOCIAIS DA AYAHUASCA

O termo ayahuasca provém do quéchua e é composto por “aya”, que significa cadáver, morto ou corpo, e “waskha”, que se traduz como corda, cipó ou liana, dessa

forma, ayahuasca é entendida como “a liana dos mortos”. Essa bebida ancestral é o resultado da decocção de duas espécies vegetais: o cipó *Banisteriopsis caapi* e as folhas do arbusto conhecido cientificamente como *Psychotria viridis*, comumente chamado chacrona segundo Labate e Araújo (2002). A ayahuasca tem sido utilizada, há séculos, por mais de 72 povos indígenas, com fins diversos, incluindo práticas religiosas, expressões artísticas e tratamentos terapêuticos. (Costa et al., 2005).

Com o passar do tempo e a crescente difusão de seu uso, surgiu uma rede de práticas contemporâneas denominada “neoayahuasqueira”, o que deu origem a novas formas de uso da bebida. No entanto, é no Brasil que se estabeleceram sistemas religiosos institucionalizados que legitimam o uso ritual da ayahuasca. Entre eles, destacam-se a União do Vegetal, o Santo Daime e a barquinha (Navarro Sanchez., 2024), sendo estes reconhecidos legalmente com fins religiosos (Asis et al., 2017).

## 2.2 ASPECTOS BOTÂNICOS E FITOQUÍMICOS DA AYAHUASCA

A chacrona, também conhecida como *Psychotria viridis* (Figura 1), é uma planta arbustiva de caule grosso, pertencente à família *Rubiaceae*, uma das mais abundantes entre as angiospermas. Esta planta é responsável pelo efeito psicoativo da bebida devido ao seu princípio ativo o DMT, um composto enteógeno derivado indólico, presente no corpo humano em uma concentração aproximada de 0,1% a 0,66%, cuja principal ação ocorre sobre os receptores serotoninérgicos (Costa et al., 2005). Cabe destacar que esta planta também contém traços de N-metiltriptamina e metil-tetrahydroharmina (Labigalini Junior, E., 1998).

Por outro lado, a associação da chacrona com o cipó *Banisteriopsis caapi* (Figura 1), pertencente à família *Malpighiaceae* e nativo da região amazônica e dos Andes (Costa et al., 2005), é fundamental. Esse cipó contém os alcaloides harmina (HMN), harmalina (HRL) e tetrahydroharmina (THH) (Assis et al., 2017), todos pertencentes ao grupo das  $\beta$ -carbolinas. Segundo Escobar (2015) esses compostos atuam como inibidores reversíveis da enzima monoamina oxidase (iMAO), localizada principalmente no fígado e no intestino — órgãos centrais no metabolismo de primeira passagem. A inibição da iMAO permite que o DMT atinja o sistema nervoso central (SNC), desencadeando os efeitos psicodélicos característicos da ayahuasca (Domínguez et al., 2016).

**Figura 1** - Plantas utilizadas na preparação da bebida ayahuasca.

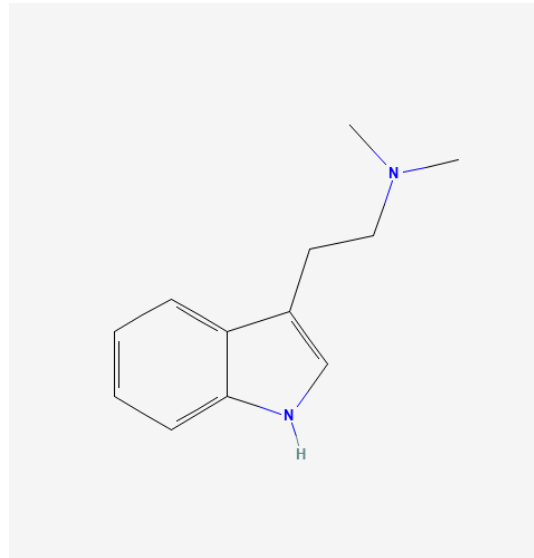


*Psychotria viridis* (esquerda) responsável pelo efeito psicoativo da bebida devido ao seu princípio ativo o DMT e *Banisteriopsis caapi* (direita) cipó que contém os alcaloides harmalina (HMN), harmalina (HRL) e tetrahidroharmina (THH) inibidores da MAO. Créditos: Micheline Donato. Florianópolis/SC, agosto de 2025.

### 2.3 DADOS TOXICOLÓGICOS DA AYAHUASCA

Para compreender o funcionamento e a farmacodinâmica da bebida, é essencial analisar os efeitos de seus princípios ativos. As substâncias psicoativas são definidas como compostos ou fármacos capazes de alterar o funcionamento do encéfalo, provocando mudanças na percepção, nos pensamentos, nos sentimentos e no comportamento (Instituto nacional do câncer., [s.d.]). Nesse contexto, o DMT (Figura 2) integra o grupo dos psicodélicos clássicos, também chamados serotoninérgicos, ao lado do LSD. Essas substâncias atuam como agonistas com afinidade por diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, principalmente 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, além de interagirem com receptores não-serotoninérgicos, incluindo os dopaminérgicos e noradrenérgicos (Dos Santos., 2024).

**Figura 2** - Estrutura química da *N,N*-dimetiltriptamina (DMT).

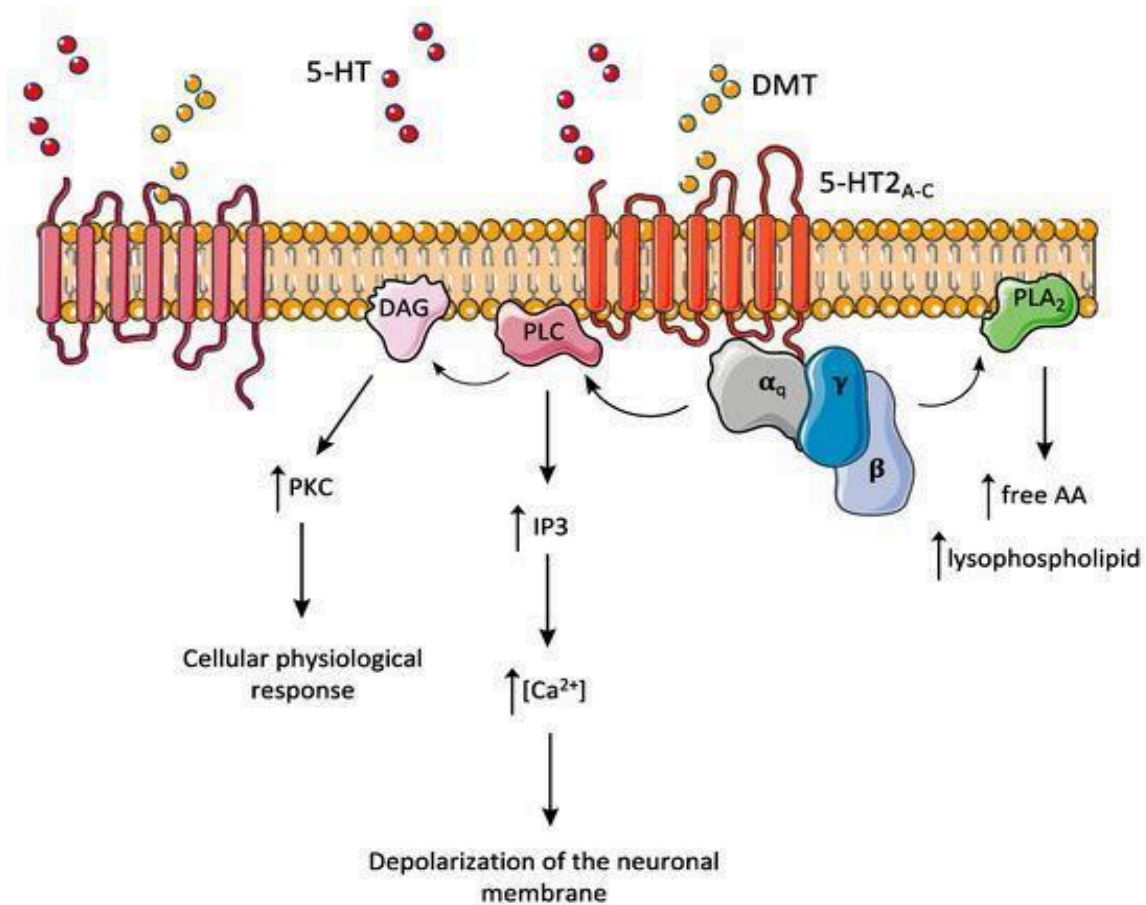


O DMT é um composto enteógeno derivado indólico produzido pelo organismos, cuja principal ação ocorre sobre os receptores serotoninérgicos. Fonte: PubChem (2025).

Segundo Costa et al. (2005), a serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um neurotransmissor endógeno presente em diversos tecidos animais, onde desempenha múltiplas funções fisiológicas. Na glândula pineal, participa da síntese de melatonina; no trato gastrointestinal, cerca de 90% da serotonina encontra-se nas células enterocromafins; e nos núcleos da rafe do tronco encefálico exerce papel central na neurotransmissão (Katzung., 1998).

A serotonina (Figura 3) exerce suas ações por meio de diferentes subtipos de receptores localizados na membrana celular. O receptor 5-HT<sub>1A</sub>, distribuído nos núcleos da rafe e no hipocampo, reduz os níveis de AMP cíclico e promove a hiperpolarização da membrana neuronal, resultado do aumento da condutância de K<sup>+</sup>. O receptor 5-HT<sub>1B</sub>, presente no globo pálido e nos gânglios da base, também diminui o AMPc quando estimulado. Já o receptor 5-HT<sub>1C</sub>, encontrado no plexo coróide e no hipocampo, está associado ao aumento da produção de IP3 nesses locais (Katzung., 1998).

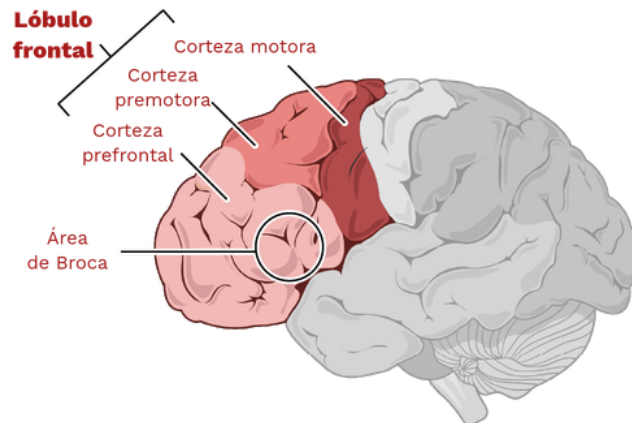
**Figura 3** - Mecanismo farmacológico e bioquímico do DMT.



O DMT é estruturalmente semelhante à serotonina e atua principalmente como agonista dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Sua ativação leva à formação de IP<sub>3</sub> e DAG, aumentando o cálcio intracelular e ativando a proteína cinase C, processos que desencadeiam respostas celulares associadas aos efeitos fisiológicos do composto. Fonte: Brito da Costa et al. (2020)

Diversos estudos demonstraram que, devido à semelhança estrutural do DMT com a serotonina, ela atua como agonista e possui afinidade por vários subtipos de receptores de serotonina (5-HT). Entre eles, a ativação dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> é a mais relevante para os efeitos psicodélicos clássicos. Esses receptores estão acoplados à proteína G, que mediam cascatas de sinalização intracelular envolvendo canais iônicos e segundos mensageiros. No córtex cerebral (figura 4), os 5-HT<sub>2A</sub> são amplamente expressos nos neurônios piramidais glutamatérgicos da camada V, onde modulam a excitabilidade e a integração sináptica, impactando diretamente funções cognitivas e perceptivas (Berthoux et al., 2019).

**Figura 4** - Localização do córtex pré-frontal no SNC, região neurológica associada à modulação serotoninérgica.



No córtex cerebral os 5-HT<sub>2A</sub> são amplamente expressos nos neurônios piramidais glutamatérgicos do lóbulo frontal. Disponível em: <<https://theory.labster.com/es/frontal-lobe/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

Segundo Brierley e Davidson (2012), a harmina atua como um potente inibidor da enzima monoamina oxidase tipo A (iMAO-A), responsável pelo metabolismo de neurotransmissores essenciais como dopamina, serotonina e norepinefrina. Ao inibir essa enzima, a harmina impede a degradação dessas moléculas, prolongando sua permanência na fenda sináptica. Esse mecanismo potencializa a ação neuromoduladora dos neurotransmissores e pode estar relacionado a efeitos significativos sobre o sistema nervoso central.

Além da inibição da iMAO-A, estudos demonstram que a harmina atua como um potente inibidor da quinase (DYRK1A). Essa enzima está envolvida em processos como a endocitose de vesículas sinápticas e o tráfego de membrana do transportador de dopamina (DAT), de modo que sua inibição pode contribuir para a normalização de alterações no transporte de dopamina e, conseqüentemente, na taxa de recaptação desse neurotransmissor. Ensaios *in vitro* confirmam que a harmina exerce uma ação específica e potente sobre a DYRK1A em diferentes modelos celulares, apresentando alta permeabilidade e baixa toxicidade em concentrações micromolares (Brierley; Davidson., 2012).

Ao longo do tempo, diferentes estudos investigaram os efeitos da ayahuasca, identificando causas comuns relacionadas à natureza química das moléculas que a compõem. Segundo Costa et al. (2005), os efeitos subjetivos estão ligados às percepções individuais, como imagens, sonhos e sensações. Em nível fisiológico, usuários dessa bebida costumam apresentar taquicardia, tremores,

dilatação das pupilas e euforia. Além disso, associado à ativação dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia.

Diversos estudos clínicos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar a toxicidade da bebida ancestral ayahuasca, utilizando diferentes doses e também em ambientes naturalísticos, nos quais alguns efeitos psicotomiméticos são interpretados como parte de processos de limpeza espiritual (Bouso et al., 2022). É importante destacar que, embora relevantes, esses estudos são geralmente realizados com indivíduos saudáveis, e a maior parte das investigações tende a enfatizar os efeitos positivos da bebida. No entanto, a incidência real de efeitos adversos é elevada.

Segundo Brooks e Heise. (2017), entre 2005 e 2015, foram registradas 538 exposições à ayahuasca, a maioria de caráter agudo. Esses registros correspondem a pessoas que procuraram serviços de saúde, principalmente centros de controle de intoxicações, devido a efeitos adversos relacionados ao consumo da bebida. Em 63% dos casos, observou-se um efeito clínico moderado ou grave: 35% apresentaram alucinações, 34% taquicardia, 34% agitação, 16% midríase e 6% episódios de vômito. Além disso, 28 casos (5%) precisaram de intubação endotraqueal, enquanto ocorreram quatro paradas cardíacas e sete paradas respiratórias. Aproximadamente 83% das notificações foram provenientes de centros de controle de intoxicações.

## 2.4 RELEVÂNCIA DOS TESTES não-clínicos NA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DA AYAHUASCA

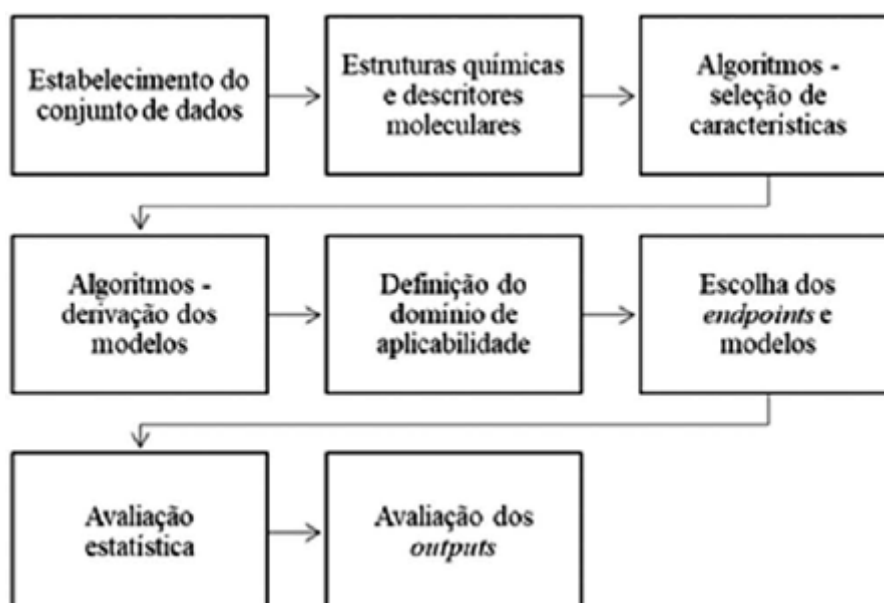
No processo de desenvolvimento de um fármaco e na avaliação toxicológica de uma molécula, existem diferentes etapas que envolvem sua concepção e estudo. A fase inicial refere-se à descoberta ou síntese da molécula, seguida pela interpretação dos seus mecanismos de ação. Nesta última, uma etapa fundamental é a avaliação toxicológica não-clínica (Regina., 2012). Para isso, utilizam-se ferramentas *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, que permitem compreender os efeitos da substância antes dos ensaios clínicos em humanos.

Os estudos *in silico* são modelos matemáticos determinantes na predição da eficácia de fármacos. Além de antecipar o perfil farmacocinético dos compostos, ou seja, como são administrados, distribuídos, metabolizados e excretados (ADMET)

(Vargas Aguilar; Fuentes Condori., 2021), fornecem informações importantes sobre a margem de segurança, precisão da predição, possíveis aspectos toxicológicos, tais como carcinogenicidade, citotoxicidade, toxicidade ambiental e teratogenicidade.

Com o avanço da tecnologia, houve importantes progressos na área de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, bem como na detecção dos efeitos que um composto pode gerar em um organismo complexo. Esse avanço facilitou o estudo de diferentes sítios ativos, devido ao grande volume de dados disponíveis sobre ligantes, interação com alvos terapêuticos e estruturas moleculares, incluindo, por exemplo, parâmetros de mutagenicidade. Alguns descritores moleculares contribuem para a compreensão dos efeitos associados às moléculas, desde parâmetros simples, como massa molecular e coeficiente de partição, até processos mais complexos. Essa relação predita por modelagem computacional é denominada *end point* (Alves, M. S. et al., 2023).

**Figura 5** - Fluxograma da metodologia QSAR utilizada para a predição *in silico*.



O diagrama apresenta as etapas de desenvolvimento do modelo computacional em toxicologia. Primeiro, é estabelecido o conjunto de dados que gera as estruturas químicas e descritores moleculares; em seguida, os algoritmos realizam a seleção das características e derivam os modelos de aplicabilidade, também denominados *endpoints* toxicológicos a serem modelados. Esses resultados passam por uma análise estatística, que verifica a confiabilidade das predições obtidas.

Fonte: Alves, M. S. et al., 2023

Considerando que, atualmente, é fundamental conhecer as possíveis consequências tóxicas de qualquer composto e seu perfil de segurança, torna-se essencial recorrer a informações complementares além das análises toxicológicas

tradicionais, como os ensaios *in vivo* e *in vitro*, que frequentemente demandam tempo, recursos financeiros e, principalmente, eutanásia de animais. Nesse contexto, as modelagens computacionais oferecem informações relevantes e constituem uma ferramenta útil para otimizar esses estudos (Alves et al., 2023).

Segundo Alves et al. (2023) Além dos estudos *in silico*, também são utilizados modelos *in vitro*, que buscam reduzir a experimentação com animais; no entanto, muitas vezes esses experimentos são realizados em condições controladas que não contemplam fenômenos ambientais, o que dificulta sua compreensão em organismos biológicos complexos.

Para avaliar o perfil toxicológico de uma substância é realizado um teste de segurança não-clínica em animais, com o objetivo de obter a maior quantidade de informações possível utilizando o menor número de exemplares, seguindo parâmetros previamente estabelecidos. Nesta etapa, avalia-se a toxicidade aguda, subcrônica e crônica (Regina., 2012), sendo esta uma etapa fundamental para compreender e mitigar os efeitos de uma determinada substância.

A avaliação toxicológica tem como objetivo identificar os efeitos que uma substância exógena pode provocar em um organismo vivo. Nesse contexto, os estudos de toxicidade aguda analisam a letalidade, o impacto tóxico em diferentes órgãos e a relação dose-resposta de uma substância. Esses ensaios também permitem estabelecer diagnósticos, propor tratamentos e gerar informações úteis para comparações futuras.

Na década de 1970, a Food and Drug Administration (FDA) utilizava cerca de 100 animais ( $n=100$ ) para determinar a dose letal média ( $DL_{50}$ ). Posteriormente, em 1981, a Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) estabeleceu que, por meio da análise estatística e da curva dose-resposta, seria possível estimar a dose letal — definida na toxicologia como a quantidade de miligramas de uma substância necessária por quilograma de peso corporal para causar a morte de 50% da população testada (química.es., [s.d]) — além de identificar sinais tóxicos relevantes, utilizando um número significativamente menor de animais (Valdares., 2007)

No processo de regulamentação de fármacos, existem etapas fundamentais que asseguram a segurança e a eficácia dos produtos antes de sua disponibilização ao público. Entre essas etapas, destacam-se os estudos toxicológicos não-clínicos, que constituem a base da avaliação inicial de risco. Esses

estudos permitem identificar possíveis efeitos adversos e danos potenciais ao ser humano, por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo*, sendo este último indispensável para fornecer informações precisas sobre a eficácia e a segurança dos novos compostos.

No Brasil, o órgão regulador responsável é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que exige a avaliação criteriosa do potencial toxicológico de qualquer produto farmacêutico. Além disso, para o registro de medicamentos, agências regulatórias como a FDA e a própria ANVISA tornam obrigatória a realização de estudos toxicológicos completos, garantindo que apenas substâncias com perfil de segurança adequado avancem para as fases clínicas e, posteriormente, para a aprovação e comercialização (Silva et al., 2021).

Nesse contexto, Pic Taylor et al. (2015) conduziram um estudo em ratas Wistar, seguindo o protocolo 423 da OCDE (2001). Os resultados indicaram que a dose letal da ayahuasca é superior a 50 vezes a dose padrão, ou seja, acima de 15 mg/kg de DMT. Os sinais observados foram compatíveis com a síndrome serotoninérgica, incluindo piloereção, tremores, postura corporal achatada, movimentos repetitivos e oscilação da cabeça. Apesar disso, não foram encontradas alterações macroscópicas ou histológicas em órgãos vitais como fígado, coração, cérebro e rins.

Por outro lado, diversos estudos têm investigado o uso da ayahuasca em humanos. As doses de DMT administradas por via oral variam geralmente entre 30 mg e 120 mg. Uma revisão sistemática de 28 estudos concluiu que nem o uso agudo, nem o uso prolongado foram associados ao aumento de psicopatologias ou déficits cognitivos. Apenas indivíduos com condições psiquiátricas prévias ou que combinavam a ayahuasca com outros psicoativos apresentaram sintomas ou transtornos psicóticos. De acordo com Gable RS. (2007), em 25.000 sessões realizadas pela União Vegetal ao longo de cinco anos, foram registrados entre 12 e 24 casos, representando apenas 0,1% (White E et al., 2024).

Além disso, Schenberg et al. (2015) observaram que um dos sintomas mais característicos da ingestão de ayahuasca é o vômito, provocado pela presença de harmalina e tetrahydroharmina. Esse efeito esteve presente em todos os participantes. Na fase inicial, a bebida também pode aumentar a frequência cardíaca, a pressão arterial e, em menor medida, a frequência respiratória (Nižnanský, L' et al., 2022).

### 3 JUSTIFICATIVA

Apesar de já terem sido realizadas diversas pesquisas para compreender a ação da ayahuasca em organismos complexos, ainda são escassos os estudos toxicológicos desenvolvidos em modelos experimentais não-clínicos. Logo, existe uma necessidade evidente de compreender e avaliar a segurança dessa substância com fins de pesquisa clínica e uso terapêutico.

Nesse contexto, as ferramentas de predição *in silico* oferecem uma alternativa eficaz para estimar parâmetros toxicológicos como a dose letal mediana (DL50), hepatotoxicidade, mutagenicidade, toxicidade em órgãos, carcinogenicidade, citotoxicidade e imunotoxicidade. Essas predições baseiam-se em modelos matemáticos que analisam a estrutura molecular dos compostos. Ferramentas como o Protox 3.0 fornecem informações-chave para a compreensão da ação de certos fármacos e seus sítios ativos (Marlet., 2025).

Por outro lado, os modelos *in vivo* permitem monitorar em tempo real os efeitos dessas substâncias em organismos como camundongos, possibilitando a observação de comportamentos e alterações bioquímicas, hematológicas e histopatológicas. Essas avaliações são realizadas conforme as diretrizes da OECD, que estabelecem protocolos internacionais padronizados e facilitam a comparação entre estudos.

Nesse sentido, o presente estudo visa trazer informações relevantes sobre o perfil toxicológico da bebida ayahuasca, amplamente utilizada de forma ritualística, por meio do uso combinado de ferramentas *in silico* e ensaio toxicológico agudo, dose única, proporcionando assim uma visão mais integral dos efeitos dessa bebida em organismos complexos. Além disso, busca oferecer ferramentas que permitam aprofundar seu potencial uso terapêutico, especialmente no tratamento de doenças associadas aos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, como a esquizofrenia, depressão, ansiedade e dependências. Ao mesmo tempo, propõe-se aprofundar o conhecimento científico sobre os riscos e a segurança do uso da ayahuasca, a fim de contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas, regulamentações sanitárias e possíveis aplicações terapêuticas, gerando assim dados relevantes sobre a toxicidade dessa bebida ancestral.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil toxicológico *in silico* e *in vivo* dose única da bebida ayahuasca de acordo com a OECD 423.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar *in silico* a DL50 e ADMET do DMT, harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH), principais componentes da bebida ayahuasca.
- Investigar alterações comportamentais utilizando o Teste de Campo Aberto para avaliação do efeito da bebida ayahuasca no Sistema Nervoso Autônomo (SNA).
- Quantificar o consumo de água e ração em camundongos BALB/c tratados com ayahuasca durante 14 dias.
- Avaliar a evolução ponderal de camundongos BALB/c durante 14 dias, comparando a variação do peso corporal.
- Investigar alterações macroscópicas de órgãos como baço, fígado, rins, coração, pulmões, intestino, estômago e cérebro de camundongos tratados com dose única de ayahuasca.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 BEBIDA AYAHUASCA

A ayahuasca utilizada neste estudo foi fornecida pelo Santuário Lua de Pena, localizado em João Pessoa/PB, legalmente reconhecido, sendo preparada conforme o ritual tradicional. A escolha de uma entidade reconhecida visa garantir a qualidade e autenticidade da substância, assegurando que o processo respeite as práticas tradicionais, o que é essencial para a segurança dos participantes e a precisão dos resultados obtidos.

O preparo foi composto pela decocção do cipó *Banisteriopsis caapi* e da folha *Psychotria viridis*, num preparo 3:1, seguindo os processos tradicionais de fervura e extração. Após o preparo, a bebida foi armazenada a -8°C para preservação dos compostos ativos e, posteriormente, foi feita avaliação toxicológica *in vivo*.

### 5.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA

A separação cromatográfica foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando um sistema Prominence (Shimadzu, Kyoto, Japão), reconhecido pela sua alta estabilidade e precisão. Esse método foi empregado para a quantificação do DMT e das  $\beta$ -carbolinas harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH).

Para a separação, utilizou-se uma coluna Atlantis T3 (Tri-functionally bonded C18), com dimensões de 150 × 3,0 mm e partículas de 3  $\mu$ m, o que proporciona maior eficiência de separação. O sistema conta ainda com uma coluna de guarda Atlantis T3, que protege a coluna analítica principal e contribui para a estabilidade e durabilidade do sistema. A fase móvel foi composta por ácido fosfórico 10 mmol/L em água ultrapura, com pH ajustado para 3,0 utilizando trietilamina, e acetonitrila como solvente orgânico, combinação que reduz interações indesejadas e melhora a resolução cromatográfica.

A vazão da fase móvel foi ajustada para 1 mL/min. As amostras foram injetadas automaticamente por um auto amostrador, com volume de injeção de 10  $\mu$ L. A detecção foi realizada por um detector de arranjo de diodos (Diode Array Detector, DAD), que registra espectros na faixa de 195 a 600 nm. Para a

quantificação dos analitos, os cromatogramas foram extraídos em 279 nm para DMT, 291 nm para THH, 320 nm para harmina (HMN) e 375 nm para harmalina (HML).

### 5.3 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *in silico*

Foi realizada uma predição da toxicidade química dos alcalóides majoritários presentes na bebida ayahuasca utilizando a ferramenta ProTox 3.0 ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II](https://tox-new.charite.de/protox_II)). A análise permitiu prever possíveis toxicidades, como hepatotoxicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. A predição foi baseada no SMILE string dos principais alcalóides presentes na bebida, utilizando informações disponibilizadas pela base de dados PubChem®. Além disso, foi realizada a estimativa da dose letal mediana (DL50) e a identificação de possíveis alvos farmacológicos e vias de sinalização envolvidas nos efeitos da bebida.

### 5.4 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *in vivo* AGUDA (DOSE ÚNICA)

#### 5.4.1 Animais

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) da linhagem BALB/c machos, pesando entre 18 e 30 g, com 28 a 45 dias de idade, provenientes do Biotério da UNIOESTE Cascavel/PR. mantidos sob condições controladas de temperatura e ciclo claro-escuro de 12 horas, com livre acesso à água e alimentação.

Os animais permaneceram alocados durante todo o período experimental no Biotério de Experimentação de Animais da UNILA/PR. Foram utilizados quatro animais por grupo experimental ou veículo, em dose única, conforme demonstrado nos cálculos apresentados. Além disso, foi solicitado um acréscimo de 20% no número total de animais, a fim de compensar possíveis perdas durante o estudo, de acordo com os cálculos descritos a seguir:

$$N = n + (N \times f(\text{perda}))$$

$$N = \text{número de animais} + N \times 0,2$$

$$N(N \times 0,2) = \text{número de animais}$$

$$N(1 - 0,2) = \text{número de animais}$$

$$N(0,8) = \text{número de animais}$$

$$N = \frac{\text{númerodeanimais}}{0,8} = X_{animais}$$

O ensaio de toxicidade aguda foi conduzido de acordo com o guia para estudos não-clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, conforme a OECD 423 (2001), com modificações. A princípio, a dose inicial prevista era de 2000 mg/kg de peso corporal por via oral (gavagem) do extrato integral da bebida ayahuasca. Contudo, em função do volume máximo permitido para administração, a dose efetivamente aplicada foi de 64,7 mg/kg, correspondente a um volume total de 400 µL, dividido em duas gavagens de 200 µL, com intervalo de 30 minutos entre cada administração.

O experimento foi realizado com dois grupos de quatro machos cada:

- Grupo experimental, que recebeu a dose única do extrato bruto de ayahuasca.
- Grupo controle, que recebeu solução salina por via oral, utilizada como controle.

As observações foram feitas diretamente nas caixas de moradia. Após a administração, os animais foram avaliados nos intervalos de 30 e 60 minutos no primeiro dia.

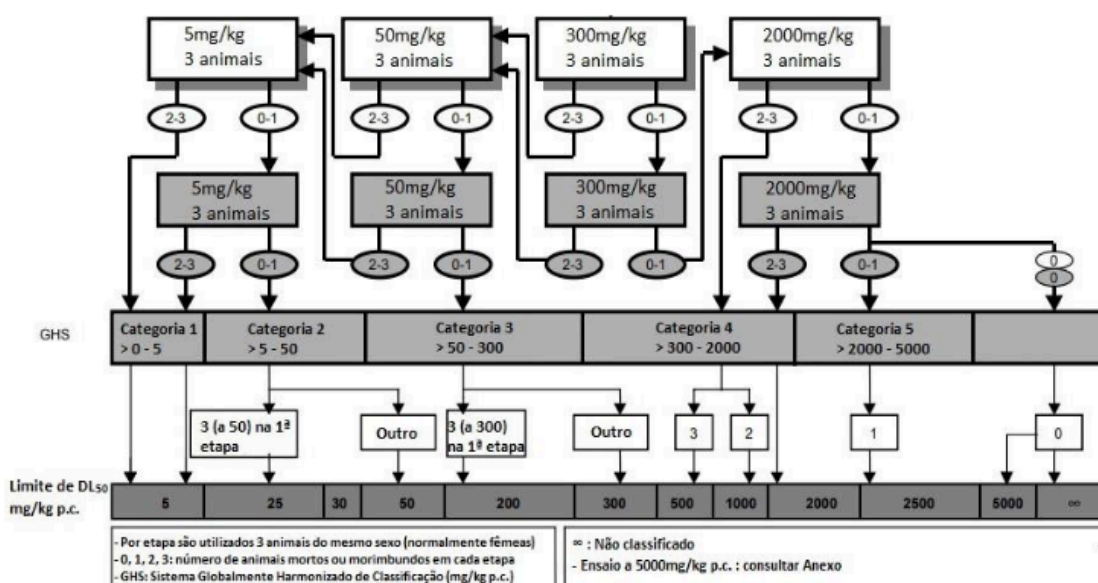
Os animais eram monitorados diariamente, sempre às 8h, para mapear possíveis alterações comportamentais sugestivas de atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) ou o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), utilizando o protocolo experimental descrito por Almeida et al. (1999). Os parâmetros observados incluíram sinais tóxicos gerais e efeitos sobre o comportamento, como sinais de depressão e excitação do SNC, conforme descrito por Carlini (1973). Além disso, foram acompanhados diariamente o consumo de água, a ingestão de alimentos e a evolução ponderal semanal de todos os grupos durante 14 dias.

Ao fim do período de observação, todos os animais sobreviventes foram eutanasiados por injeção de sobredosagem de cetamina (300 mg/kg) e xilazina (30 mg/kg) via injeção intraperitoneal, segundo recomendação do CONCEA, e em seguida autopsiados. Também foram avaliados os aspectos anatomopatológicos macroscópicos (peso e medidas) dos órgãos, tais como coração, pulmão, cérebro, baço, fígado, rins, estômago e intestino.

O fluxograma apresentado na Figura 6, adaptado da OECD 423 (2001), ilustra o procedimento padrão para ensaios de toxicidade oral aguda, indicando a progressão das doses e os critérios de mortalidade utilizados para estimar a DL50 e

classificar a substância segundo o sistema GHS. No presente estudo, este fluxograma foi utilizado como referência metodológica, embora tenham sido realizadas adaptações, como a aplicação de dose única de 64,7 mg/kg, em função do volume máximo permitido para administração e do número reduzido de animais empregados.

**Figura 6** - Fluxograma de ensaio para teste de toxicidade oral aguda.



Fonte: (OECD, 2001).

#### 5.4.3 Protocolo Experimental

**Tabela 1** - Doses Utilizadas da bebida Ayahuasca.

DOSE (mg/kg)	ANIMAIS MACHOS
64,7	4

Fonte: elaborado pelo autor.

**Tabela 2** - Volume Utilizado de Veículo (Controle).

GRUPO	ANIMAIS MACHOS	VOLUME (µL)	ADMINISTRAÇÕES
Controle (Veículo: Solução salina)	4	400 µL (2 administrações x 200 µL)	2 administrações fracionadas em 24h

Controle (Veículo: Solução salina) (repetição)	4	400 µL (2 administrações x 200 µL)	2 administrações fracionadas em 24h
--	---	--	--

Fonte: elaborado pelo autor.

#### 5.4.4 Análises Estatísticas

Os dados obtidos foram apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média (SEM) e, quando necessário, normalizados em relação ao grupo controle para permitir a comparação entre os diferentes grupos experimentais. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism, versão 8.0.

A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste t de Student pareado ou da análise de variância (ANOVA) unifatorial ou bifatorial, conforme a complexidade do estudo. Quando a ANOVA indicou diferenças significativas.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de p foi inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ), em conformidade com as convenções estatísticas padrão.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA COMPOSIÇÃO DA AYAHUASCA

Para a caracterização química, foi realizada uma análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) da amostra de ayahuasca, com o objetivo de quantificar os principais alcalóides presentes: DMT,  $\beta$ -carbolinas, harmina, harmalina e tetrahydroharmina. A análise permitiu obter os seguintes resultados.

**Tabela 3** - Quantificação dos principais alcalóides presentes no extrato bruto ayahuasca (CLAE).

Tabela geral quantificação				
MG/ML				
	DMT	HMN	HRL	THH
Amostra	1,21	2,34	0,17	1,13
Porcentagem	24,75%	48,45 %	3,6 %	23,19%

Fonte: Autoral, 2025.

Considerando o peso médio dos animais utilizados (0,03 kg), foram administrados 0,4 mL (400  $\mu$ L) da amostra. Para o cálculo das concentrações, tomou-se como referência a concentração obtida a partir da dosagem por CLAE, de acordo com os cálculos descritos a seguir. No extrato bruto total, somando as concentrações de cada ativo DMT + HMN + HRL + THH obteve-se a concentração total de 4,85 mg/mL da bebida, a partir da qual foi possível calcular a quantidade dos ativos da bebida ayahuasca, foi de:

DMT

$$1.21 \frac{mg}{ml} \times 0.4 ml = 0,4845 mg/mL$$

HMN

$$2.34 \frac{mg}{ml} \times 0.4 ml = 0,936 mg/mL$$

HRL

$$0.17 \frac{mg}{ml} \times 0.4 ml = 0.068 mg/mL$$

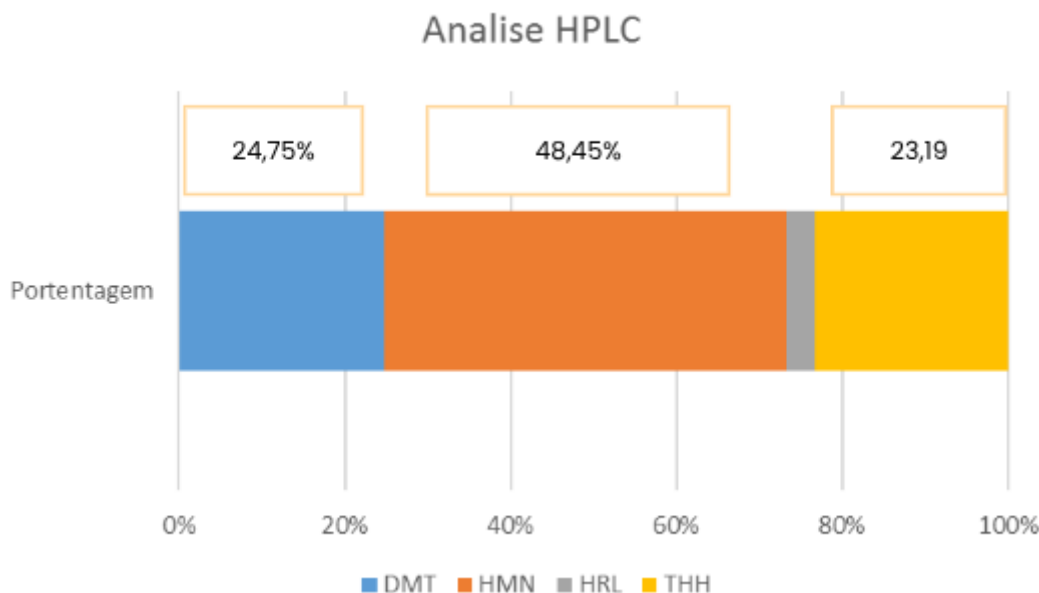
THH

$$1.13 \frac{mg}{ml} \times 0.4 mg = 0.452 mg/mL$$

Logo, a dose administrada do extrato aquoso bruto da ayahuasca foi de 64,7 mg/kg ou 1,94 mg. Não foi possível administrar a dose preconizada pela OECD

423 de 2000 mg/mL em virtude do volume máximo seguro permitido para administração em camundongos.

**Figura 7** - Representação visual da composição do extrato bruto Ayahuasca.



Fonte: Autoral, 2025.

Sobre a dose administrada, o estudo de Pic-Taylor et al. (2015) realizou um ensaio toxicológico agudo, dose única de ayahuasca (VO, por gavagem) de 30 (9 mg/kg de DMT) a 50 (15 mg/kg de DMT) vezes a dose ritual regular, em ratas Wistar fêmeas. Os animais foram observados durante os 14 dias seguintes para determinar a toxicidade oral aguda da bebida. Não foi possível determinar a dose letal do extrato, mas consideraram que ela era superior a 50 vezes a dose padrão (aproximadamente 0,302 mg/kg de DMT; 3,34 mg/kg de harmina e 0,261 mg/kg de harmalina).

O resultado acima quando comparado ao presente estudo, a dose utilizada de DMT foi de 16,13 mg/kg, que está acima da dose de 50 vezes a dose padrão. Sobre a dose da harmina (HMN), foi administrado 31,2 mg/kg, dose cerca de 10 vezes mais do que é administrado nos rituais. Já a dose da harmalina (HRL), a dose administrada foi de 2,27 mg/kg, representando cerca de 10 vezes mais do que é administrado nos rituais. O presente estudo mostrou que apesar de ser uma dose maior, também não houve possibilidade de cálculo da DL50 para camundongos machos BALB/c. Os animais também foram monitorados e avaliados durante 14

dias.

## 6.2 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *in silico*

Foi realizada uma busca das principais substâncias presentes na bebida ayahuasca, iniciando pela dimetiltriptamina (DMT). Para tal, foi utilizado o SMILES string correspondente a esta molécula é CN(C)CCC1=CNC2=CC=CC=C21, e seu valor de DL50 reportado é de 225 mg/kg, o que a posiciona na classe de toxicidade 3. O coeficiente de partição (LogP) é de 2,27. Segundo a base de dados PubChem, a DMT é classificada como um composto capaz de induzir ilusões, delírios e ideias paranoides. Além disso, destaca-se sua ação como agonista serotoninérgico, devido à ligação aos receptores de serotonina.

Quanto às  $\beta$ -carbolinas, foram analisados os três alcaloides principais:

- Harmina, cujo SMILES string é CC1=NC=CC2=C1NC3=C2C=CC(=C3)OC, apresenta uma predição de DL50 de 500 mg/kg, sendo classificada como toxicidade nível 4. Seu coeficiente de partição (LogP) foi de 3,03, indicando natureza predominantemente lipofílica. Ressalta-se também sua ação como inibidora da enzima monoamina oxidase (iMAO).
- Harmalina, com SMILES string CC1=NCCC2=C1NC3=C2C=CC(=C3)OC, possui DL50 predito de 550 mg/kg, classificação toxicológica de nível 4 e coeficiente de partição de 1,98. É um inibidor conhecido da iMAO, promovendo aumento dos níveis de serotonina e dopamina no SNC.
- Tetraidroharmina (THH), cujo SMILES string é C[C@@H]1C2=C(CCN1)C3=C(N2)C=C(C=C3)O, apresenta coeficiente de partição de 2,71, DL50 de 355 mg/kg e classificação toxicológica de nível 4.

Na Tabela 4 são apresentadas as predições toxicológicas geradas pela ferramenta ProTox.

**Tabela 4** - Predições toxicológicas geradas pela ferramenta Protox 3.0 para DMT, HMN, HRL e THH.

<b>DMT</b>	<b>Probabilidade</b>
Neurotoxicidade	0,75
Toxicidade respiratória	0,88
Barreira Hematoencefálica	0,92
<b>Harmina</b>	
Imunotoxicidade	0,81

Mutagenicidade	0,90
Barreira Hematoencefálica	0,89
Ecotoxicidade	0,70
Citocromo CYP1A2	0,99
Citocromo CYP2C19	0,74
<b>Harmalina</b>	
Neurotoxicidade	0,71
Toxicidade respiratória	0,85
Barreira Hematoencefálica	0,88
Cytochrome CYP1A2	0,87
Cytochrome CYP2D6	0,83
<b>Tetrahydroharmina</b>	
Toxicidad Respiratoria	0,86
Imunotoxicidade	0,70
Barreira Hematoencefálica	0,88
Citocromo CYP1A2	0,81
Citocromo CYP2D6	0,89

Fonte: Adaptado de Protox 3.0. (2025)

Os dados obtidos por meio da ferramenta Protox 3.0 baseiam-se em um grau de confiança expresso em valores entre 0 e 1. Para a elaboração da tabela, foram considerados apenas os resultados classificados como ativos.

No caso do primeiro composto analisado, o DMT, observou-se uma alta probabilidade de afetar a função respiratória. A ferramenta indicou um DL50 de 500 mg/kg. No estudo realizado por Pic Taylor et al. (2015), não foi possível determinar com precisão a dose letal, mas estima-se que seja aproximadamente 50 vezes superior à dose padrão de 0,302 mg/kg. Por outro lado, as ratas Wistar tratadas com ayahuasca apresentaram expressão de c-fos em regiões cerebrais associadas à neurotransmissão serotoninérgica. Segundo Tp Su et al. (2009), esse composto tende a se acumular em grandes quantidades quando a ação da iMAO, enzima responsável pela degradação das aminas, é inibida.

Em relação às  $\beta$ -carbolinas, a ferramenta indicou um DL50 entre 355 e 550 mg/kg. No estudo realizado por Pic Taylor, estima-se que a dose letal seja aproximadamente 50 vezes superior à dose padrão, sendo 3,34 mg/kg para a harmina e 0,261 mg/kg para a harmalina.

Além disso, foi evidenciada uma interação agonista com a enzima iMAO, o que explica o efeito sinérgico entre as duas plantas que compõem a ayahuasca (Herraiz et al., 2010). No caso das harmalinas, as classificações de toxicidade respiratória e imunotoxicidade apresentaram probabilidade superior a 0,86, além de demonstrarem interação significativa com enzimas hepáticas.

Adicionalmente, estudos sobre as  $\beta$ -carbolinas apontam potenciais efeitos mutagênicos. Kummrow et al. (2019), por meio do ensaio de Salmonella/microsoma, detectaram que a substância apresentou atividade mutagênica, provavelmente em decorrência da ação da harmalina.

### 6.3 AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA *in vivo* AGUDA

A avaliação foi realizada com dois grupos experimentais. O grupo controle recebeu duas doses de 200  $\mu$ L de solução salina. Já o grupo tratado recebeu duas doses de 200  $\mu$ L do extrato integral de ayahuasca, administradas por gavagem com intervalo de 30 minutos entre cada aplicação. Neste estudo, foi utilizada a dose máxima correspondente a 64,7 mg/kg, equivalente a 1,94 mg por animal, considerando o volume total de 400  $\mu$ L administrado.

Na Tabela 5 são apresentados os resultados da análise comportamental segundo o protocolo de Carlini et al. (1973), que avalia sinais de estimulação e depressão do SNC em camundongos. Os dados exibidos referem-se apenas ao grupo tratado, uma vez que os animais do grupo controle não apresentaram pontuação nesses parâmetros e foram considerados normais por terem recebido apenas o placebo.

**Tabela 5** - Parâmetros comportamentais de estimulação do SNC observados após o tratamento.

Estimulante do SNC	C 1		C 2		C 3		C 4	
	30'	60'	30'	60'	30'	60'	30'	60'
1. Agressividade :	0	0	0	0	0	0	0	1
2. Ambulação aumentada:	0	0	0	0	1	0	1	3
3. Andar em círculo:	0	0	0	0	0	0	1	0
4. Autolimpeza:	1	0	1	1	0	1	0	0
5. Bocejo:	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Contorções abdominais:	0	0	0	0	0	0	0	0
7. Convulsões:	0	0	0	0	0	0	0	0

8. Escalar:	0	0	0	0	0	1	2	3
9. Estereotipia:	0	0	0	1	0	1	0	1
10. Irritabilidade:	0	0	0	0	0	0	1	2
11. Levantar:	0	0	0	0	0	1	1	2
12. Movimentação o intensa de vibrissas:	1	2	1	2	1	2	2	3
13. Pedalar:	0	0	0	0	0	0	0	0
14. Sacudir a cabeça:	0	0	0	0	0	0	0	0
15. Saltos:	0	0	0	0	0	1	1	3
16. Tremores:	1	0	0	1	1	2	1	3
17. Vocalização:	0	0	0	0	0	0	0	0
18. Fechamento de olhos	0	2	1	1	1	1	1	1

Os dados mostram uma escala de 0 a 3, sendo 0 ausente e 3 fortemente presente. C1, 2, 3 e 4 equivalem aos quatro camundongos. Fonte: Aural, 2025. Parâmetros *adaptados de*: Carlini. (1973)

**Tabela 6** - Parâmetros comportamentais de depressão do SNC observados após o tratamento.

Depressão do SNC	C 1		C 2		C 3		C 4	
	30'	60'	30'	60'	30'	60'	30'	60'
1. Abdução das patas do trem posterior:	0	0	0	0	0	0	0	1
2. Ambulação diminuída:	0	0	0	0	1	0	1	3
3. Analgesia/Anticoncepção:	0	0	0	0	0	0	1	0
4. Anestesia:	1	0	1	1	0	1	0	0
5. Ataxia:	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Catatonia:	0	0	0	0	0	0	0	0

7. Cauda de Straub:	0	0	0	0	0	0	0	0
8. Hipnose:	0	0	0	0	0	1	2	3
9. Perda do reflexo auricular:	0	0	0	1	0	1	0	1
10. Perda do reflexo corneal:	0	0	0	0	0	0	1	2
11. Ptose palpebral:	0	0	0	0	0	1	1	2
12. Reflexo do endireitamento:	1	2	1	2	1	2	2	3
13. Resposta ao toque aumentada	0	0	0	0	0	0	0	0
14. Sedação:	0	0	0	0	0	0	0	0
15. Cianose:	0	0	0	0	0	1	1	3
16. Constipação:	1	0	0	1	1	2	1	3
17. Defecação:	0	0	0	0	0	0	0	0
18. Diarreia:	0	2	1	1	1	1	1	1

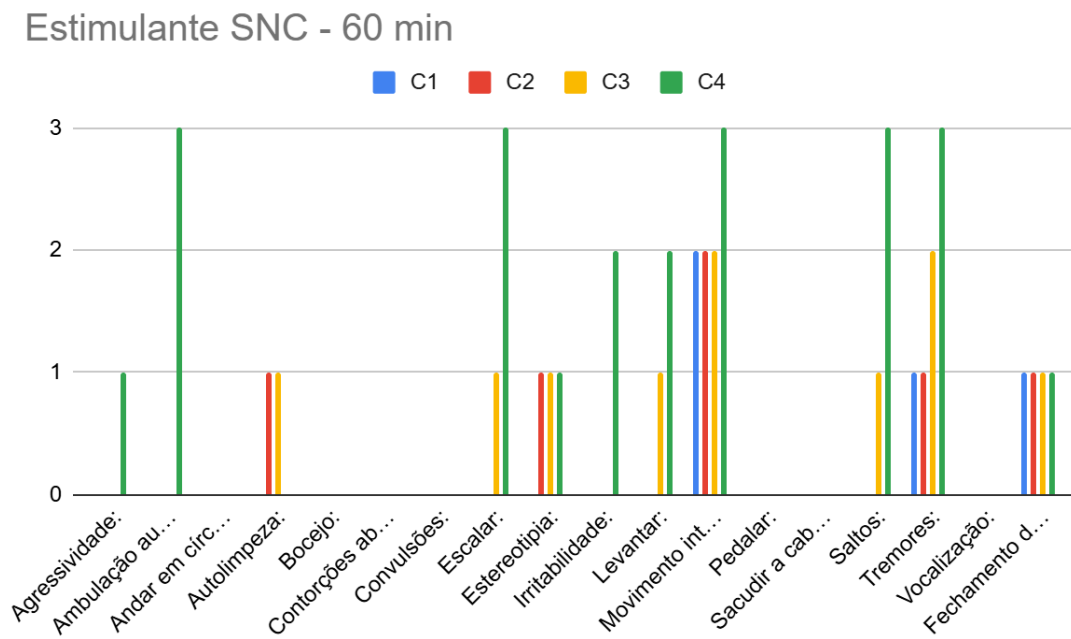
Os dados mostram uma escala de 0 a 3, sendo 0 ausente e 3 fortemente presente. C1, 2, 3 e 4 equivalem aos quatro camundongos. Fonte: Autoral, 2025. Parâmetros *adaptados de*: Carlini. (1973)

A análise comportamental mostrou que o grupo tratado apresentou, em sua maioria, atividades estimulantes do sistema nervoso central. Entre os efeitos observados, destacou-se a presença de convulsões clônicas, que segundo Carlini et al. (1973), caracterizam-se por movimentos anormais das vibrissas e das orelhas. Também se registrou aumento na locomoção, escaladas, saltos e tremores. Estes últimos correspondem a comportamentos estereotipados caracterizados por movimentos repetitivos, sugerindo uma possível ação agonista serotoninérgica. De modo geral, os efeitos observados se enquadram dentro da categoria de

estimulação central, em concordância com os achados no estudo de Pic Taylor et al. (2015).

Cabe ressaltar que o camundongo número 4 apresentou maior sensibilidade ao extrato, como se observa no gráfico de estimulação do SNC (Figura 8), o que está associado às variações individuais entre os sujeitos. Para esta análise consideraram-se os resultados comportamentais do SNC registrados 60 minutos após a primeira dose do extrato bruto de ayahuasca. Conforme evidenciado no gráfico, o camundongo 4 apresentou uma resposta mais intensa frente à administração do extrato.

**Figura 8** - Parâmetros comportamentais relacionados ao SNC após administração aguda de ayahuasca.

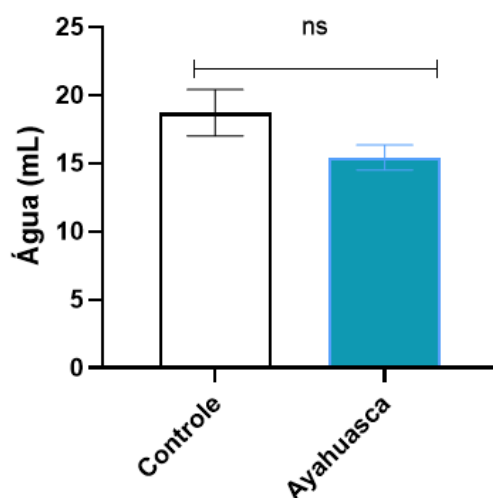


Fonte: Autoral, 2025.

#### 6.4 AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁGUA

Após a administração do extrato bruto de ayahuasca nos grupos tratado e controle salina, monitorou-se o consumo de água durante um período de 14 dias após a administração, com o objetivo de analisar possíveis alterações fisiológicas nos camundongos, obtendo-se os resultados apresentados (figura 9).

**Figura 9** - Consumo diário de água dos grupos controle e tratado durante 14 dias após a administração.



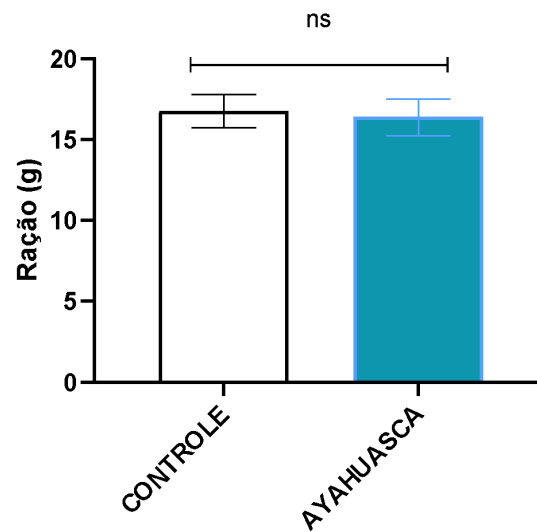
Realizou-se um teste estatístico por meio do teste t de Student, obtendo-se um valor de  $p = 0,1012$ . Este resultado não foi significativo. Fonte: Autoral, 2025.

Observou-se uma diminuição na média do consumo de água nos tratamentos. Para avaliar a significância dessa diferença, realizou-se um teste estatístico por meio do teste t de Student, obtendo-se um valor de  $p = 0,1012$ . Este resultado não foi significativo, indicando que a variação observada não pode ser considerada estatisticamente significativa, em concordância com Oliveira et al. (2011) onde não houve aumento no consumo de água, em ratas prenhes, no qual foram avaliadas 18 ratas fêmeas no grupo controle e 18 no grupo tratado.

## 6.5 AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE RAÇÃO

Realizou-se também a análise do consumo de ração durante os 14 dias posteriores à administração do extrato bruto de ayahuasca ao grupo tratado e de solução salina ao grupo controle (figura 10).

**Figura 10** - Consumo diário de ração dos grupos controle e tratado durante 14 dias.



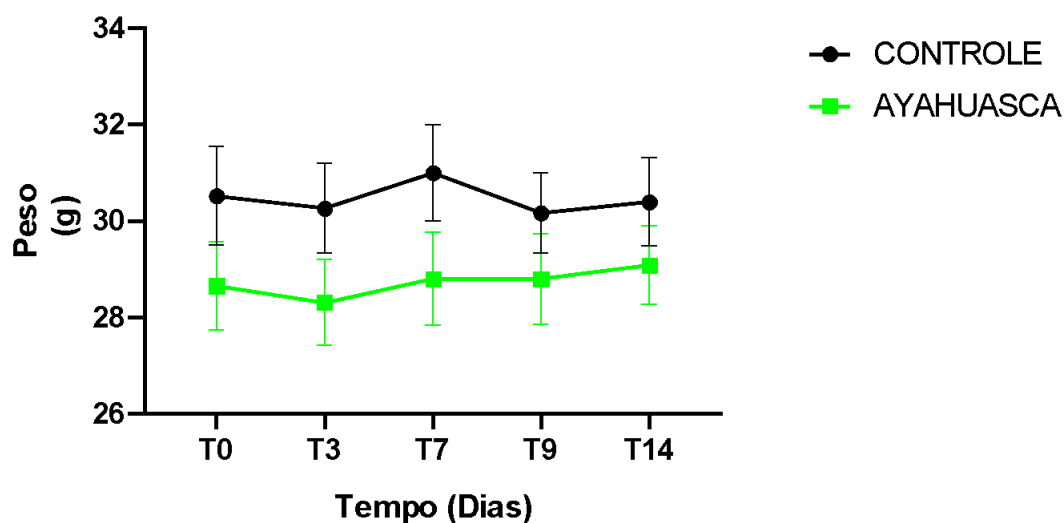
A análise estatística foi realizada por meio do teste t de Student para amostras não pareadas, obtendo-se um valor de  $p=0,8122$ , o qual não foi significativo. Fonte: Autoral, 2025.

A análise estatística foi realizada por meio do teste t de Student para amostras não pareadas, obtendo-se um valor de  $p=0,8122$ , o qual não foi significativo. A média do grupo controle foi de 16,78 g, enquanto a do grupo tratado foi de 16,41 g, com diferença de médias de  $-0,3700 \pm 1,541$ . O intervalo de confiança é de 95%, o que confirma a ausência de diferenças significativas entre os grupos. O teste de comparação de variâncias ( $F = 1,172$ ;  $p = 0,7795$ ) também não mostrou diferenças significativas, o que demonstra que ambos os grupos apresentam variabilidade semelhante, de acordo com Oliveira et al. (2011), onde não encontro-se variação entre o grupo tratado e o grupo controle.

## 6.6 AVALIAÇÃO PONDERAL

A avaliação ponderal do peso dos camundongos foi realizada no dia da administração para determinação do estado basal, e posteriormente nos dias 3, 7, 9 e 14 após o desafio fisiológico (figura 11).

**Figura 11** - Evolução ponderal dos animais ao longo dos 14 dias de observação após administração da bebida ayahuasca.



Análise estatística do tipo Two-way Repeated Measures ANOVA, considerando os efeitos de tempo, tratamento e interação. Os resultados mostraram que nem o efeito do tempo ( $p=0,7258$ ), nem o efeito do tratamento ( $p = 0,1259$ ), nem a interação entre ambos ( $p 0,9565$ ) foram significativos. Fonte: Autoral, 2025.

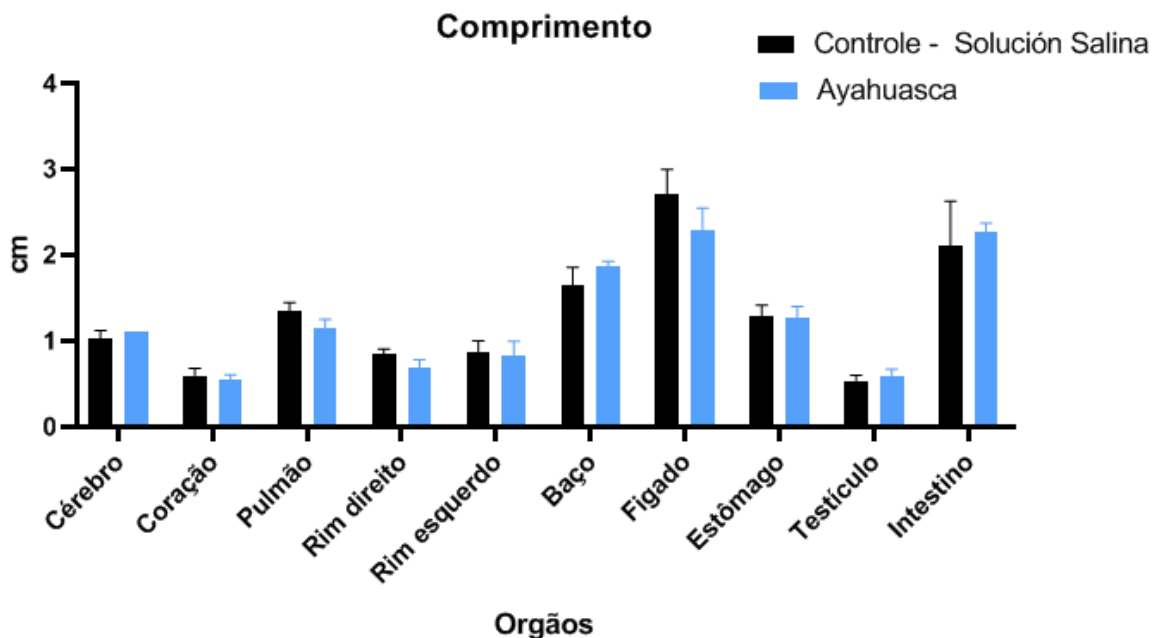
Conforme observado, não foram encontradas diferenças significativas no peso dos camundongos entre os dois grupos ao longo do tempo avaliado. Realizou-se análise estatística do tipo Two-way Repeated Measures ANOVA, considerando os efeitos de tempo, tratamento e interação. Os resultados mostraram que nem o efeito do tempo ( $p=0,7258$ ), nem o efeito do tratamento ( $p = 0,1259$ ), nem a interação entre ambos ( $p 0,9565$ ) foram significativos. A diferença de médias entre os grupos controle e ayahuasca foi de 1,743 g, com intervalo de confiança de 95% que inclui zero (-0,6568 a 4,143), o que confirma a falta de significância estatística.

Esses resultados indicam que a administração de ayahuasca não produziu alterações relevantes no peso corporal dos camundongos nas condições do estudo, segundo os dados encontrados no estudo de Oliveira et al. (2011), não houve diferença significativa no peso dos camundongos ao longo da experimentação, reforçando assim os resultados encontrados neste experimento. A maior variabilidade observada é atribuída a diferenças individuais entre os animais, fenômeno esperado em estudos com número limitado de sujeitos. Em conjunto, esses achados sugerem que os tratamentos avaliados não afetam a evolução ponderal dos camundongos, cumprindo os critérios de observação estabelecidos pela OECD 423 para estudos de toxicidade aguda.

## 6.7 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DE ÓRGÃOS

Após o desafio fisiológico com a ayahuasca, realizou-se a eutanásia dos camundongos e procedeu-se à medição do comprimento dos órgãos, obtendo-se os resultados apresentados.

**Figura 12** - Comprimento médio dos órgãos avaliados nos grupos experimental e controle.



Para todos os órgãos não houve significância estatística. Fonte: Autoral, 2025.

Foi realizada análise estatística por teste t não pareado para cada órgão em base ao seu comprimento. Na comparação entre os grupos controle (solução salina) e tratado (ayahuasca), foram calculadas as médias das medidas obtidas para cada tecido. De maneira geral, os resultados indicaram ausência de diferenças estatisticamente significativas, embora algumas variações possam ser observadas.

No cérebro, as médias foram de 1,025 cm no grupo controle e 1,10 cm no grupo tratado; o teste t apresentou  $p=0,21$ , não significativo, confirmando valores muito próximos. No coração, observou-se média de 0,60 cm no controle e 0,55 cm no tratado ( $p=0,18$ , não significativo). O pulmão apresentou média de 1,35 cm no

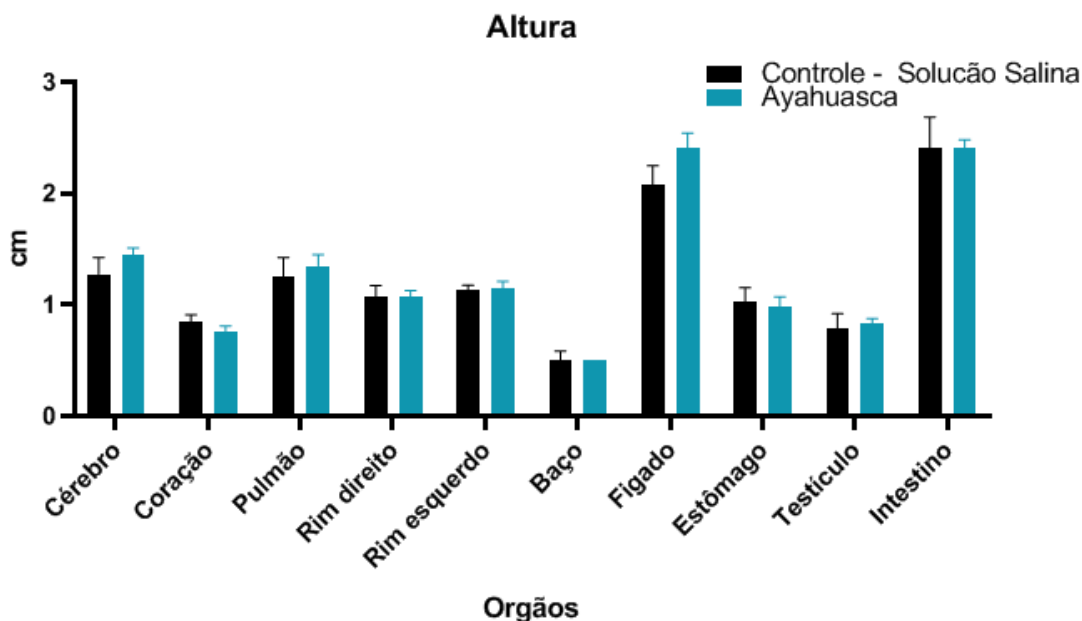
controle e 1,10 cm no tratado ( $p=0,09$ , não significativo), enquanto o rim mostrou 0,8625 cm no controle e 0,7625 cm no tratado ( $p=0,06$ , não significativo), ambos com tendência a valores menores no grupo ayahuasca.

Por outro lado, o baço apresentou média de 1,65 cm no controle e 1,875 cm no tratado ( $p=0,11$ , não significativo), e o intestino de 2,10 cm no controle contra 2,275 cm no tratado ( $p=0,50$ , não significativo), sugerindo aumento relativo nesses tecidos. No fígado, a média foi de 2,70 cm no controle e 2,175 cm no tratado, indicando redução no grupo tratado ( $p=0,16$ , não significativo). Já no estômago (1,30 cm vs. 1,275 cm) e nos testículos (0,5375 cm vs. 0,60 cm), as médias foram praticamente equivalentes entre os grupos.

Em relação à altura dos órgãos (figura 13), os resultados mostraram médias de 1,275 cm no cérebro do grupo controle e 1,45 cm no tratado, indicando valores ligeiramente maiores com ayahuasca. No coração, observou-se 0,85 cm no controle e 0,75 cm no tratado, sugerindo discreta redução. O pulmão apresentou média de 1,225 cm no controle e 1,35 cm no tratado, mostrando tendência a aumento no grupo tratado.

No rim, a média foi de 1,1375 cm no controle e 1,1125 cm no tratado, valores muito próximos entre si. O baço apresentou média de 0,50 cm no controle e 0,50 cm no tratado, sem diferenças entre os grupos. O fígado apresentou média de 2,075 cm no controle e 2,40 cm no grupo tratado, sugerindo aumento relativo. No estômago, os valores foram de 1,025 cm no controle e 0,975 cm no tratado, indicando discreta redução. Em relação aos testículos, a média foi de 0,8125 cm no controle e 0,85 cm no tratado, mostrando valores muito próximos. Por fim, no intestino, a média foi de 2,40 cm no controle e 2,40 cm no tratado, sem diferenças entre os grupos.

**Figura 13** - Avaliação macroscópica relacionada à altura média dos órgãos avaliados.



Fonte: Autoral, 2025.

Foi realizada a análise do peso dos órgãos nos animais em estudo, sendo observadas diferenças mais evidentes nos valores referentes ao baço, fígado e órgãos reprodutores, conforme ilustrado na figura 14.

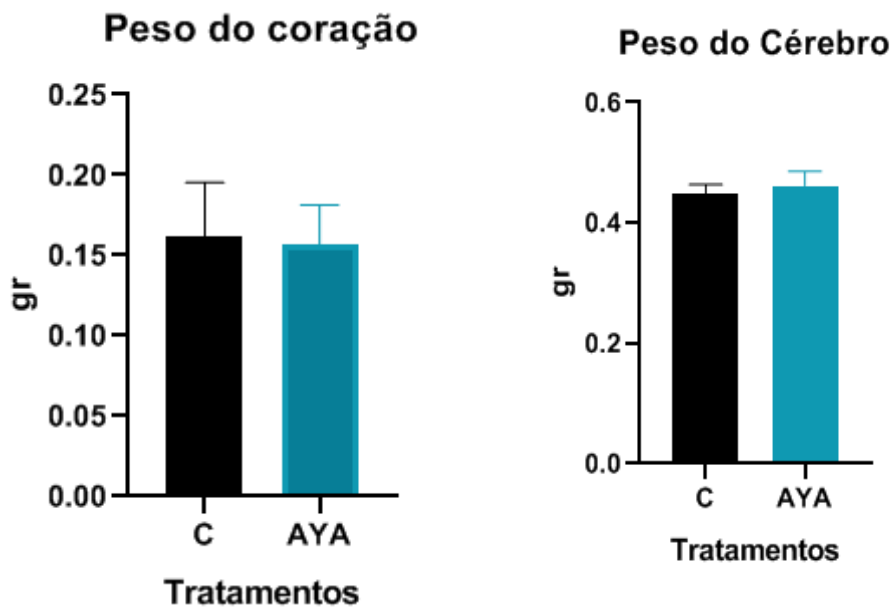
Para verificar estatisticamente essas diferenças, aplicou-se o teste t não pareado. No caso do baço, obteve-se  $p=0,0199$ , indicando diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com ayahuasca e o grupo controle. Assim, pode-se inferir que, nas condições experimentais deste estudo, a dose da bebida ayahuasca induziu esplenomegalia. A análise detalhada mostrou que a média do grupo controle foi de 0,1288 g, enquanto a do grupo tratado atingiu 0,1878 g, resultando em uma diferença de  $0,0590 \pm 0,01876$  g. O intervalo de confiança de 95% situou-se entre 0,01309 e 0,1049 g. Esses achados sugerem que o tratamento com ayahuasca pode ter contribuído para o aumento do peso do baço, indicando um possível efeito biológico associado à sua administração (Hueza, I. M., 2006). Essa interpretação está em consonância com a análise *in silico*, que identificou potenciais efeitos imunotóxicos relacionados às  $\beta$ -carbolicinas, com valores de 0,81 para a harmina e 0,70 para a tetrahydroharmina. No entanto, no experimento conduzido por Pic-Taylor et al. (2015) em ratos Wistar, não foram observadas alterações macroscópicas ou histológicas nesse órgão, ressaltando a necessidade

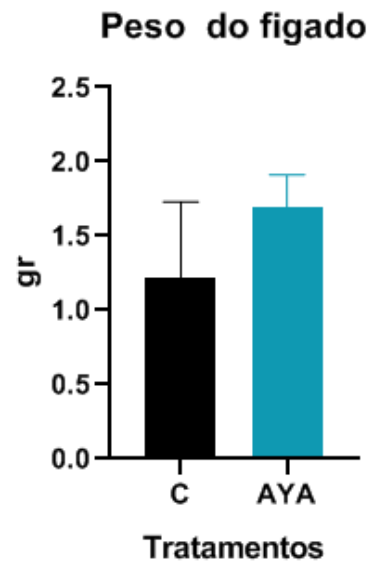
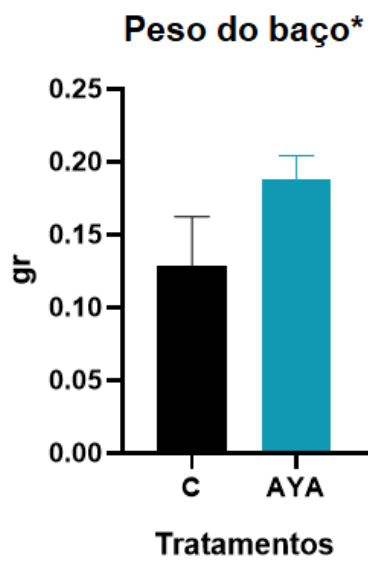
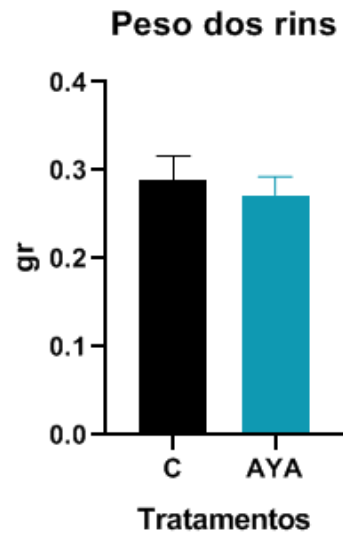
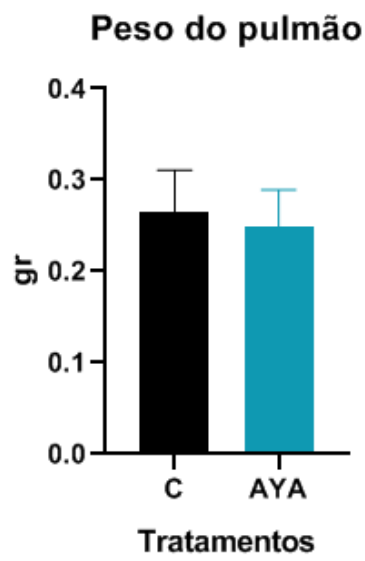
de estudos adicionais para esclarecer tais discrepâncias.

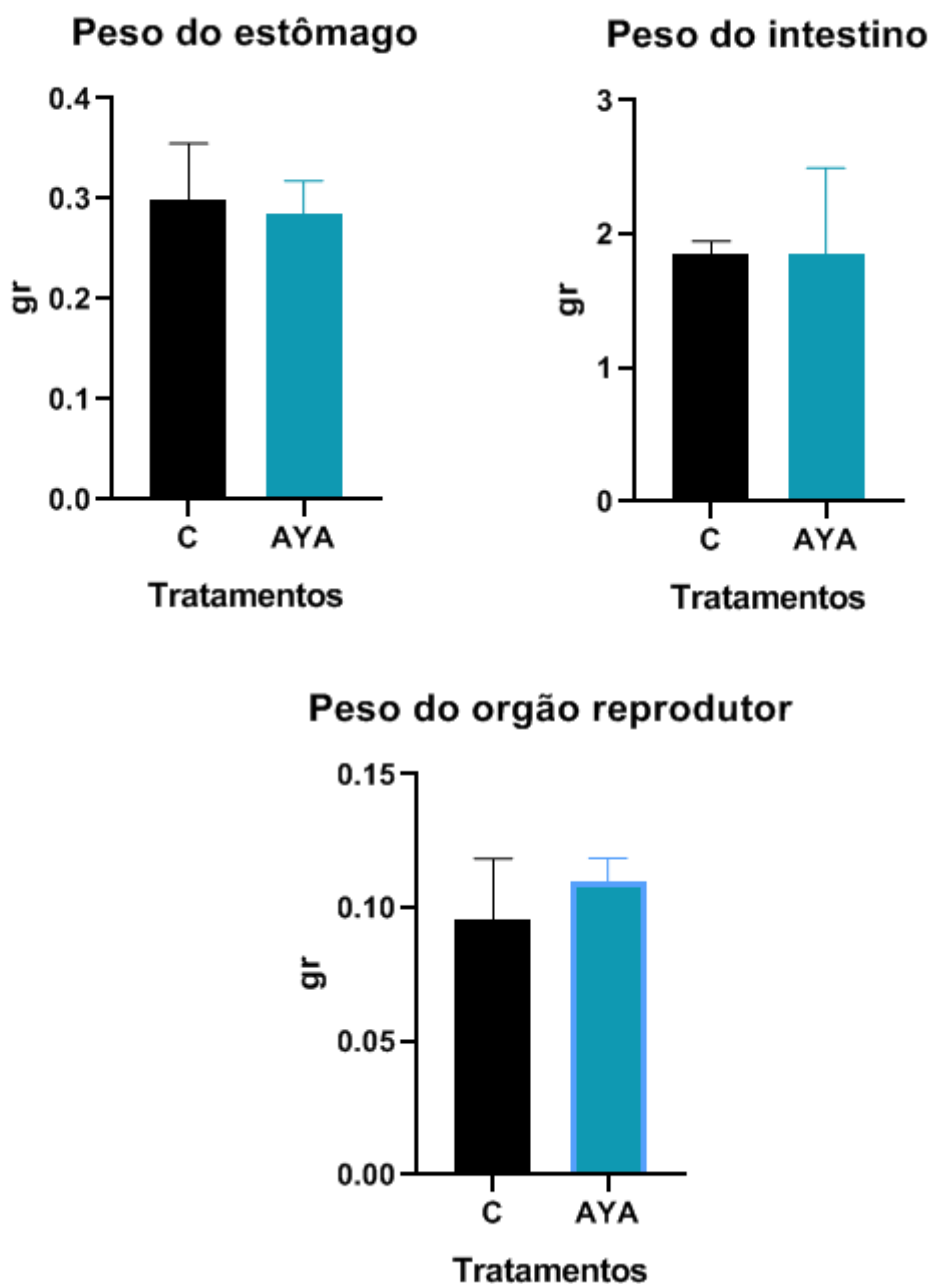
Por outro lado, no caso do fígado, obteve-se  $p=0,14$ , não significativo. O estudo conduzido por Pic-Taylor et al. (2015) também não identificou diferenças estatisticamente significativas na avaliação macroscópica e histológica desse órgão. Contudo, foi observada uma dilatação geral no grupo tratado. Embora os dados não tenham alcançado significância estatística, essa tendência de aumento do fígado pode estar relacionada à atividade do CYP450 identificada no ensaio in silico. Tal hipótese está alinhada aos achados de Oliveira et al. (2010), que relataram alteração no peso relativo do fígado após a administração de ayahuasca.

No caso dos órgãos reprodutores, obteve-se  $p=0,28$ , sem significância estatística, indicando ausência de diferenças relevantes entre os grupos.

**Figura 14** - Avaliação macroscópica relacionada ao peso dos órgãos.







A maior parte dos órgãos não apresentou diferença estatística. No caso do baço, obteve-se  $p=0,0199$ , indicando diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com ayahuasca e o grupo controle, sendo a média do grupo controle foi de 0,1288 g, enquanto a do grupo tratado atingiu 0,1878 g indicando esplenomegalia. Fonte: Autoral, 2025.

Apesar de os resultados indicarem um perfil de segurança aguda para a dose testada, este estudo apresenta limitações importantes. A dose máxima preconizada pelo protocolo OECD 423 não foi alcançada, o que impede a delimitação da faixa superior de toxicidade aguda da bebida. Além disso, há necessidade de estudos complementares, incluindo análises histopatológicas e bioquímicas, para a detecção

de possíveis lesões subclínicas e para a caracterização mais robusta e abrangente do perfil toxicológico da ayahuasca. Esse ponto é particularmente relevante diante do achado de esplenomegalia no grupo tratado, que pode refletir ativação imune ou resposta inflamatória não evidenciada pelos parâmetros macroscópicos e comportamentais avaliados, a fim de definir com maior precisão a margem de segurança e os possíveis riscos associados ao uso da ayahuasca em contextos terapêuticos e experimentais.

## 7 CONCLUSÕES

- As predições *in silico* dos principais componentes da ayahuasca identificaram que a DMT apresenta uma DL<sub>50</sub> e ADMET estimada de aproximadamente 225 mg/kg e interage diretamente com a barreira hematoencefálica, o que confirma sua atividade psicoativa. Em relação às β-carbolinas (harmina, harmalina e tetrahydroharmina), apresentaram DL<sub>50</sub> 355 e 500 mg/kg, respectivamente. Essas substâncias também apresentaram predições de imunogenicidade, mutagenicidade, neurotoxicidade, toxicidade respiratória e potenciais efeitos sobre enzimas hepáticas.
- No teste de campo aberto, o grupo tratado apresentou um comportamento compatível com efeitos neuroestimulantes, caracterizado por aumento da atividade locomotora, comportamentos estereotipados, resultados coerentes com os achados nas predições *in silico*, de atravessar a barreira hematoencefálica e neurotoxicidade, não houve sinais de toxicidade grave ou mortalidade na dose testada.
- Em relação ao consumo de ração e água, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e o grupo tratado, indicando que, nas condições experimentais deste estudo, a dose administrada não alterou o comportamento alimentar dos animais.
- A evolução ponderal não mostrou nenhuma diferença significativa, no grupo controle e no grupo tratado, evidenciando que a administração única da bebida, não produziu alterações relevantes no peso corporal dos camundongos.
- Na análise macroscópica dos órgãos, não foram detectadas diferenças significativas em cérebro, estômago, rins, aparelho reprodutor, fígado, coração, pulmões ou intestino. Contudo, observou-se diferença estatisticamente significativa no baço, em que o grupo tratado apresentou aumento de peso compatível com esplenomegalia, achado que pode estar relacionado a ativação imune ou resposta inflamatória, este achado requer investigação adicional por meio de análise histopatológica e bioquímica.

## 8 REFERÊNCIAS

ALVES, M. S.; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. M. Utilização de modelos *in silico* para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. *Química Nova*, v. 46, n. 9, p. 881–889, 2023.

ÁLVAREZ CORTEZ, F. A.; ARIAS SALAZAR, D. P. Implementación de un producto natural a partir de ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*) en la sustitución de antidepresivos sintéticos. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, v. 7, n. 2, p. 2424–2437, 11 abr. 2023.

ASSIS, G. L. D.; RODRIGUES, J. A. De quem é a ayahuasca? Notas sobre a patrimonialização de uma “bebida sagrada” amazônica. *Religião & Sociedade*, v. 37, n. 3, p. 46–70, set. 2017.

BERTHOUX, C.; BARRE, A.; BOCKAERT, J.; MARIN, P.; BÉCAMEL, C. Sustained activation of postsynaptic 5-HT<sub>2A</sub> receptors gates plasticity at prefrontal cortex synapses. *Cerebral Cortex*, v. 29, n. 4, p. 1659–1669, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy064>.

BOUSO, J. C. et al. Adverse effects of ayahuasca: results from the Global Ayahuasca Survey. *PLOS Global Public Health*, v. 2, n. 11, p. e0000438, 2022.

BRIERLEY, D. I.; DAVIDSON, C. Developments in harmine pharmacology — implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 39, n. 2, p. 263–272, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584612001364>. Acesso em: 11 mar. 2026.

BRITO-DA-COSTA, A. M.; DIAS-DA-SILVA, D.; GOMES, N. G. M.; DINIS-OLIVEIRA, R. J.; MADUREIRA-CARVALHO, Á. Toxicokinetics and toxicodynamics of ayahuasca alkaloids N,N-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: clinical and forensic impact. *Pharmaceuticals*, v. 13, n. 11, p. 334, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13110334>.

CARBONARO, T. M.; GATCH, M. B. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin*, v. 126, pt. 1, p. 74–88, 2016.

COSTA, M. C. M.; FIGUEIREDO, M. C.; CAZENAVE, S. de O. S. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 32, n. 6, p. 310–318, nov. 2005.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*, v. 126, pt. 1, p. 89–101, 2016.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C. Ayahuasca: pharmacology, safety, and therapeutic effects. *CNS Spectrums*, v. 30, n. 1, p. e2, 2024.

ESCOBAR CORNEJO, G. S. Las propiedades farmacocinéticas del ayahuasca. *Liber.*, Lima, v. 21, n. 2, p. 313–319, jul. 2015. Disponível em:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-48272015000200013](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272015000200013). Acesso em: 24 fev. 2026.

HAUACHE, O. M. Receptores acoplados à proteína G: implicações para a fisiologia e doenças endócrinas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 45, n. 3, p. 228–239, jun. 2001.

HEISE, C. W.; BROOKS, D. E. Exposición a la ayahuasca: análisis descriptivo de las llamadas a los centros de toxicología de EE. UU. de 2005 a 2015. *Journal of Medical Toxicology*, v. 13, p. 245–248, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0593-1>.

HERRAIZ, T. et al. Beta-carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, n. 3, p. 839–845, 2010.

HUEZA, I. M. Parâmetros inflamatórios, imunológicos e histopatológicos da administração prolongada da *Ipomoea carnea* em ratos: avaliação em animais adultos e estudo perinatal. São Paulo: I. M. Hueza, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. Sustancia psicoactiva. Disponível em: <http://cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sustancia-psycoactiva>. Acesso em: 24 fev. 2026.

KATZUNG, B. G. Basic and clinical pharmacology. 7. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 1998.

LABIGALINI JUNIOR, E. O uso de ayahuasca em um contexto religioso por ex-dependentes de álcool. São Paulo: UNIFESP, 1998.

LANARO, R. et al. Ritualistic use of ayahuasca versus street use of similar substances seized by the police: a key factor involved in the potential for intoxications and overdose? *Journal of Psychoactive Drugs*, 2015.

MARLET; MARTÍNEZ-ARCHUNDIA. Importancia de los métodos in silico. *Nuestros Investigadores: publicaciones científicas recientes del PCG-UACM*, p. 2–5, 2024.

MARTINS, B.; LEITE, E.; SALOMÉ, R. E.; PIAZERA, B. K. Os benefícios do uso da ayahuasca como ferramenta alternativa ao tratamento convencional da depressão: uma revisão de literatura. *Revista Científica do UBM*, n. 48, p. 95–111, 3 jan. 2023.

NAVARRO SÁNCHEZ, F. Eficacia y seguridad de los psicodélicos clásicos en la prevención y tratamiento de cefaleas: una revisión narrativa. *Facultad de Medicina*, v. 6, n. 1, p. 6, 2024.

NIŽNANSKÝ, L. et al. Ayahuasca como decocção aplicada ao ser humano: métodos analíticos, farmacologia e potenciais efeitos tóxicos. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 4, p. 1147, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041147>.

OECD – ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. OECD guideline for the testing of chemicals 423: acute oral toxicity – acute toxic class method. Paris: OECD, 2001.

OLIVEIRA, C. D. R. de et al. Neurobehavioral, reflexological and physical development of Wistar rat offspring exposed to ayahuasca during pregnancy and lactation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 21, n. 6, p. 1065–1076, nov. 2011.

PIC-TAYLOR, A. et al. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*, v. 118, p. 102–110, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2015.05.004>.

REGINA, N. P. Desenvolvimento de novos fármacos. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2012.

SILVA, M. G. da et al. The importance of toxicity tests for development and phytotherapy registration. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, p. e538101, 2021.

VARGAS AGUILAR, A. A.; FUENTES CONDORI, R. Estudios *in silico*, simulando vida en un entorno virtual. *Gaceta Médica Boliviana*, Cochabamba, v. 44, n. 2, p. 278–279, 2021. Disponível em:  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662021000200278&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662021000200278&lng=es&nrm=iso)

WHITE, E. et al. Ayahuasca and dimethyltryptamine adverse events and toxicity analysis: a systematic thematic review. *International Journal of Toxicology*, v. 43, n. 3, p. 327–339, 2024.