

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Joice Cruz Jatobá

**EFEITOS DA AYAHUASCA SOBRE A COGNIÇÃO: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EM HUMANOS**

Uberlândia - MG

2022

Joice Cruz Jatobá

Efeitos da ayahuasca sobre a cognição: uma revisão sistemática  
de estudos em humanos

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciências  
Biomédicas da UFU para obtenção do título  
de Bacharel em Biomedicina, sob  
orientação do Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Rodrigo Molini  
Leão e coorientação do Me. Dimitri  
Daldegan-Bueno.

Uberlândia - MG

2022

*Dedico este trabalho aos meus pais,  
Joselita e Joel.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à minha mãe Oxum, que me permitiu estar aqui hoje. Agradeço imensamente aos meus pais, Joselita Cruz Jatobá e Joel Marques Jatobá, que dedicaram cada minuto de sua jornada à busca por oportunidades e acesso para que eu pudesse trilhar meu caminho. Às minhas famílias, que me apoiaram quando me faltava forças para continuar. Em especial, agradeço ao meu tio Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Ariosvaldo Marques Jatobá e minha tia Prof<sup>a</sup> Gilzete Lopes Cruz por serem minha inspiração. Aos meus avós, Neuza Lopes Cruz e José de Souza Cruz, agradeço o carinho e afeto que sempre dedicaram a mim, sendo abrigo e aconchego quando tudo parecia difícil. E à família que escolhi, Maryanny Martins, Vitor de Freitas, Luisa Melo, e Ingrid Gabrielle, meu muito obrigada por me amparem, pelas risadas e pelos choros, obrigada por existirem em minha vida.

Agradeço aos meus professores que ensinaram, direta e indiretamente, o prazer que existe na dinâmica ensino-aprendizagem. Um agradecimento especial à Prof<sup>a</sup> Flávia Arantes, que incentivou minha paixão pela literatura quando a vida se mostrou muito bruta para ser encarada como a única realidade possível; à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Paula Coelho Balbi, que me ensinou o quanto é intelectual e afetuosamente precioso o ensinamento transmitido com amor; e à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Veridiana de Melo Rodrigues Ávila, minha primeira orientadora, àquela que me ensinou o valor dos detalhes e da dedicação no meio acadêmico, mas também me mostrou que a acadêmica que sou não me resume completamente e às vezes é essencial lembrar isso.

Não poderia deixar de agradecer aos meus médicos, Dr<sup>a</sup> Paula Ferreira Barbosa, Dr<sup>o</sup> Bruno Leite Ferola e Dr<sup>o</sup> Júlio Bisinotto. Essa graduação foi trilhada entre os laboratórios da UFU e as salas de centro cirúrgico. Fui uma paciente nada paciente e muito “cabeça dura”, mas agradeço a vocês e à todas as equipes multidisciplinares que cuidaram de mim todo esse tempo.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos com quem encontrei nas encruzilhadas da vida, especialmente à minha analista Paloma Ribeiro, por coisas que apenas nós sabemos.

*“Temos que nos voltar para dentro do quilombo e nos organizarmos melhor no sentido de dar um instrumental para esses que vão chegar e vão continuar o nosso trabalho.”*

Lélia Gonzalez

## RESUMO

A Ayahuasca é uma bebida psicodélica preparada a partir da decocção de plantas como *Psychotria viridis* e *Banisteriopsis caapi*. Apesar da crescente publicação de evidências científicas acerca dos efeitos da ayahuasca sobre aspectos cognitivos, persiste na literatura a ausência de trabalhos que forneçam um panorama amplo sobre essas evidências. O objetivo desse estudo é avaliar sistematicamente artigos publicados em bases de indexação que investigaram os efeitos da ayahuasca sobre a cognição. Atendo-se a estudos em indivíduos humanos submetidos a intervenção/exposição à ayahuasca, esse trabalho constitui uma síntese crítica em formato descritivo acerca dos resultados apresentados em estudos primários com desfechos cognitivos relevantes. Foram identificados efeitos da ayahuasca sobre as capacidades *mindfulness* e de descentramento, flexibilidade cognitiva, memória, percepção, regulação emocional, autocompaixão e empatia. Em conclusão, as evidências apresentam múltiplos efeitos da ayahuasca sobre a cognição e sugerem potenciais efeitos benéficos da bebida sobre determinados aspectos cognitivos. São necessários novos estudos para aprofundamento dos conhecimentos sobre os mecanismos de influência da ayahuasca e suas implicações em populações diversas.

## LISTA DE ABREVIACOES

5D-ASC – *5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale*

5-HTR – receptor da 5-hidroxitriptamina

AAQ-II – *Acceptance and Action Questionnaire*

ABCT – *Attachment-Based Compassion Therapy*

BDNF – *brain-derived neurotrophic fator*

BPD – *borderline personality disorder*

CFS – *Cognitive Flexibility Scale*

CONAD – Conselho Nacional de Políticas Sobre Drogas

DERS – *Difficulties in Emotion Regulation Scale*

CPFdl – córtex pr-frontal dorso-lateral

DMN – *Default Mode Network*

DMT – N,N-dimetiltriptamina

EDI – *Ego Dissolution Inventory*

EEG – eletroencefalografia

EQ – *Experiences Questionnaire*

EQ-Decentering – *Experiences Questionnaire-Decentering*

FFMQ – *Five Facet Mindfulness Questionnaire*

FFMQ-SF – *Five Facet Mindfulness Questionnaire-Short Form*

FSCSR – *Self-Criticism/Self-Attacking and Self-Reassuring Scale*

HMA – harmina

HML – harmalina

MAO – monoaminaoxidase

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

MET – *Multifaceted empathy test*

CCA – cortex cingulado anterior

CCP – cortex cingulado posterior

PCT – *Picture concept test*

CPF – córtex pré-frontal

PLMT – *Pattern/Line Meanings task*

REFE – *Recognition of Emotions in Facial Expressions*

SAD – *social anxiety disorder*

SCEPT – *Sentence Completion for Events From the Past Test*

SCS-SF – *Self-Compassion Scale-Short Form*

SSPS – *State Version of the Self-statements During Public Speaking Scale*

TDAH – transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

THC –  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

THH – tetrahydroharmina

TRIG – *Texas Revised Inventory of Grief*

WPCST – *Wisconsin Picture Card Sorting Task*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

Figura 1 – Folhas de <i>Psychotria viridis</i> .....	11
Figura 2 – Cipó <i>Banisteriopsis caapi</i> .....	12
Figura 3 – Fluxograma de identificação, triagem e seleção dos artigos.....	27

### Tabelas

Tabela 1 – Acrônimo PICOT utilizado para delineamento da pergunta de revisão.....	20
Tabela 2 – Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e exclusão.....	23
Tabela S1 – Lista de termos incluídos na estratégia de busca.....	Material complementar
Tabela S2 – Estratégia de busca completa.....	Material complementar
Tabela S3 – Informações sobre os artigos incluídos.....	Material complementar
Tabela S4 – Panorama geral sobre os estudos incluídos.....	Material complementar

## SUMÁRIO

1. Introdução	
1.1. Ayahuasca: aspectos gerais.....	11
1.2. Principais usos da ayahuasca.....	12
1.3. Composição das plantas.....	13
1.4. Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação.....	14
1.5. Ayahuasca e cognição.....	15
2. Justificativa.....	18
3. Objetivos.....	19
3.1. Objetivo geral.....	19
3.2. Objetivos específicos.....	19
4. Metodologias.....	20
4.1. Revisão sistemática.....	20
4.2 Pergunta da revisão – PICOT.....	20
4.2. Estratégia de busca.....	21
4.3. Gerenciamento de referências.....	22
4.4. Triagem.....	22
4.5. Critérios de elegibilidade.....	23
4.6. Extração de dados.....	24
4.7. Descrição dos resultados.....	25
5. Resultados.....	25
5.1. Identificação, triagem e seleção dos artigos.....	25
5.2. Dados extraídos.....	27
5.2.1. Capacidades <i>mindfulness</i> e de descentramento.....	27
5.2.2. Flexibilidade cognitiva.....	29
5.2.3. Memória e percepção.....	31
5.2.4. Emoções.....	32
6. Discussão.....	34
7. Limitações.....	44
8. Conclusão.....	45
9. Bibliografia.....	45

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Ayahuasca: aspectos gerais

Ayahuasca é uma bebida psicodélica obtida a partir da decocção de plantas amazônicas. Seu nome tem origem andina quéchua, como resultado da união entre as palavras *huasca*, que significa cipó, e *aya*, que significa almas ou espíritos, sendo traduzida como cipó das almas. A bebida pode receber diversos nomes a depender da localização, contexto e grupo étnico ou social que faça uso da mesma, sendo conhecida também como *natema*, *yagé*, *nepe*, *kahi*, *caapi*, *nixi pae*, *shori*, *kamarampi*, *cipó*, além de *daime* e *vegetal* (FOTIOU, 2010; ALBUQUERQUE, 2014).

As plantas envolvidas na produção do chá podem diferir quanto a espécie e variações características da região. Tradicionalmente são utilizadas folhas de *Psychotria viridis* (**Figura 1**) juntamente com a videira *Banisteriopsis caapi* (**Figura 2**), ambas nativas do norte e noroeste da Amazônia, mas atualmente cultivadas em toda bacia amazônica. O uso da ayahuasca tem se difundido para os Andes, ao longo da costa do Pacífico, América do Norte e até mesmo na Europa (CALLAWAY *et al.*, 1999; LABATE e ARAÚJO, 2002; RIBA *et al.*, 2003; LABATE, B. C., 2011; ASSIS e LABATE, 2014).

Para além da região amazônica, é comum encontrar formulações análogas à ayahuasca, que são chamadas de anahuasca ou farmahuasca. Essas utilizam, além das plantas tradicionais, fontes alternativas de componentes psicoativos, sejam eles de origem sintética ou derivados de plantas. Os gêneros *Mimosa*, *Acacia* e *Phalaris* são comumente encontrados em formulações de anahuasca (OTT, 1999; LABATE, BEATRIZ CAIUBY, 2011; KAASIK *et al.*, 2021b).



**Figura 1.** Folhas de *Psychotria viridis*. [“Chacrana (*Psychotria viridis*) Ayahuasca” by Howard G Charing is marked with CC BY-NC 2.0].



**Figura 2.** Cipó *Banisteriopsis caapi* (Ayahuasca by Jairinflas is licensed under CC BY-NC-ND 2.0).

## 1.2. Principais usos da ayahuasca

No Brasil a regulamentação da ayahuasca é dada pela Resolução Nº 1 de 25/01/2010 do Conselho Nacional de Políticas Sobre Drogas (CONAD) que permite o preparo, armazenamento e consumo do chá apenas em contextos ritualísticos ou religiosos, sendo proibida a comercialização, turismo, publicidade, uso terapêutico e consumo concomitante a drogas ilícitas. A mesma estabelece regras quanto à colheita de plantas selvagens e transporte, além de recomendações sobre sustentabilidade ecológica e formalização dos grupos relacionados à bebida como entidades legais cadastradas no CONAD (LABATE e FEENEY, 2011).

Entretanto, mesmo sob os contextos de uso regulamentados pelo CONAD, motivações que orientam o consumo da ayahuasca são muito diversas. Indígenas e demais povos originários consomem a bebida para fins ritualísticos, terapêuticos, de cura e predição, enquanto religiões sincréticas ayahuasqueiras como Santo Daime, Barquinha e União do Vegetal (BARBOSA *et al.*, 2016) consomem a bebida de forma sacramental (CARLINI, 2003; FRECSKA *et al.*, 2016). É importante ressaltar que a utilização da ayahuasca em rituais religiosos, relatados desde a década de 1930, foi legalizado e regulamentado de forma pioneira no Brasil (LABATE e ARAÚJO, 2002) facilitando o acesso à bebida para utilização também para fins científicos e de pesquisa. Além disso, o uso em contextos urbanos e neoxamânicos tem sido cada vez mais procurado pelas sociedades ocidentais contemporâneas em busca de experiências místicas, autorrealização, cura emocional, conexão com a natureza, iluminação espiritual e para fins psicoterapêuticos (WINKELMAN, 2005; UTHAUG *et al.*, 2018a).

Moradores de grandes centros urbanos, em diversos estados do Brasil e em outros países, têm contribuído ao aumento da procura por rituais, retiros e cerimônias ayahuasqueiras (ROSE e LANGDON, 2010; HONORATO e SARAIVA, 2021). Relatos observacionais registraram efeitos potencialmente benéficos ao bem-estar desses indivíduos e a literatura científica tem registrado uma diversidade de produções de saberes acerca dos usos da ayahuasca, como por exemplo as terapêuticas de tradição indígena da Amazônia peruana (MOURE e SAFRA, 2005) e os estudos etnográficos sobre os Guarani da aldeia Yynn Morothi Wherá ou Mbiguaçu, integrantes do grupo espiritual denominado Fogo Sagrado de Itzachilatlan (ROSE e LANGDON, 2010).

No contexto acadêmico-científico as produções indexadas abrangem áreas como filosofia, cultura, sociologia, antropologia, botânica, farmacologia, psicologia, química, toxicologia, entre outras (DE ALMEIDA, 2004; RÄTSCH, 2005; GABLE, 2007; PIRES *et al.*, 2010; ALBUQUERQUE, 2014; ASSIS, 2017; BÖSCHEMEIER e CAREW, 2017; BRITO-DA-COSTA *et al.*, 2020; HARTOGSOHN, 2021; KAASIK *et al.*, 2021a).

### 1.3. Composição das plantas

A *P. viridis*, popularmente chamada de rainha, é um arbusto pertencente à família *Rubiaceae*, cujo primeiro registro de uso ocorreu na década de 1960 pelo etnobotânico Homer Pinkley (PINKLEY, 1969). Os efeitos psicoativos da planta são associados principalmente à N,N-dimetiltriptamina (DMT), que possui ação agonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, receptores sigma1 ( $\sigma_1$ ) e receptores associados a traços de amina, sendo essas compostos nitrogenados resultantes da descarboxilação do seu aminoácido de origem e estruturalmente relacionadas às aminas endógenas como catecolaminas, serotonina e histamina (CAMERON e OLSON, 2018). Já a *B. caapi* contém, entre outros componentes, diversos alcaloides  $\beta$ -carbolinas. Os mais estudados são harmina, harmalina (HML) e tetraidroharmina (THH), sendo os dois primeiros classificados como inibidores da enzima monoaminaoxidase - MAO ([EC 1.4.3.4](#)) e o último como inibidor fraco da receptação de serotonina (CALLAWAY *et al.*, 1999; BÖHLENIUS *et al.*, 2006; GOLAN *et al.*, 2007; KEISER *et al.*, 2009; PALHANO-FONTES *et al.*, 2015; SIMÃO *et al.*, 2019; KAASIK *et al.*, 2021a).

#### 1.4. Efeitos e mecanismos de ação

Os efeitos fisiológicos da ayahuasca são observados após 30-40 minutos da ingestão oral, podendo ter duração de até 4 horas. Os principais efeitos incluem respostas autonômicas como sútil aumento da pressão sanguínea, de taxas cardíaca e respiratória, temperatura e diâmetro da pupila (RIBA *et al.*, 2003). Além disso, a bebida pode promover estados de consciência alterados (WALDSTEIN, 2020) proporcionando mudanças na percepção, labilidade emocional, cognição e sentido de ego, além de acarretar experiências visionárias, alteração de escala espaço-temporal, mudanças na autopercepção e aprimoramento de capacidades cognitivas como descentramento, capacidade de atenção plena e reconhecimento de emoções (SHANON, 2002; SWANSON, 2018; CASTELHANO *et al.*, 2021). Tais efeitos são relacionados a ação agonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> desempenhada pela DMT, sendo considerada a base dos efeitos psicoativos da bebida (VOLLENWEIDER *et al.*, 1998; RIBA *et al.*, 2003; DE ARAUJO *et al.*, 2012a; SOLER *et al.*, 2016; BASEDOW *et al.*, 2021; KIRAGA *et al.*, 2021).

Entretanto, ao ser administrada oralmente a DMT é degradada pela MAO. Portanto, seus efeitos são dependentes da ação sinérgica das  $\beta$ -carbolinas, que promovem a inibição dessa enzima (DE ARAUJO *et al.*, 2012a). Depois de absorvida, a DMT promove aumento da ativação de receptores serotoninérgicos (5-HTR) que vão desempenhar diferentes efeitos a depender de sua localização (CASTELHANO *et al.*, 2021).

Os 5-HTR são amplamente distribuídos no sistema nervoso central. Estudos prévios reportaram padrão de distribuição generalizado de 5HT<sub>2A</sub> abrangendo regiões frontais, temporais, parietais e o córtex visual, sobrepondo-se: a centros da rede de modo padrão (*default mode network* – DMN), um conjunto de regiões cerebrais que estão mais ativas durante o repouso e processos mentais orientados internamente como divagação mental, planejamento futuro, pensamentos sobre si mesmo ou os outros e quando o indivíduo relembra o passado; à rede de controle executivo, que desempenha

papel importante quando há recrutamento da atenção e avaliação de ideias; e à rede de saliência, essencial na integração entre a DMN e a rede de controle executivo (RAICHLE *et al.*, 2001; SEELEY *et al.*, 2007; BUCKNER *et al.*, 2008; GAVIOLI, 2021). É sabido, por exemplo, que ao aumentar a ativação de 5HT<sub>2A</sub> no córtex visual, a ayahuasca promove estado de maior excitabilidade dessa região apesar da ausência de estimulação visual externa, efeito que tem sido relacionado às visões, frequentemente denominadas “mirações”, relatadas por usuários em contextos ritualísticos (MOREAU *et al.*, 2010; DE ARAUJO *et al.*, 2012b).

Após administração da ayahuasca, a atividade e conexões de regiões relacionadas a DMN, como córtex cingulado posterior (CCP) e *precuneus*, se encontram diminuídas e parecem estar relacionadas a alterações na capacidade de interação intencional do indivíduo consigo mesmo (SHELIN *et al.*, 2009; BREWER *et al.*, 2011; PALHANO-FONTES *et al.*, 2015). Centros da rede de saliência, como ínsula e córtex cingulado anterior (CCA), têm sido consistentemente relacionadas ao processamento emocional, atuando pela mobilização de respostas visceromotoras a estímulos socioemocionais salientes para orientar o comportamento (CRAIG, 2009; CRITCHLEY e HARRISON, 2013; ZHOU e SEELEY, 2014; UDDIN, 2015). Nesse sentido, ao avaliarem os efeitos subagudos da ayahuasca em indivíduos saudáveis PASQUINI, LORENZO *et al.* (2020) observaram aumento da conectividade no CCA e giro frontal superior, resultado em concordância com os achados de BOUSO *et al.* (2015), que demonstraram aumento da espessura cortical do CCA após uso prolongado da ayahuasca.

### 1.5. Ayahuasca e cognição

As ciências cognitivas compõem um campo vasto de investigação aos processos relativos à mente (MATLIN, 2004). Pelo seu caráter interdisciplinar, diferentes concepções podem ser encontradas para um mesmo conceito, bem como podem ser observados diferentes alvos de estudo em linhas de pesquisa que aparentam analisar os mesmos desfechos, como o pensamento. Por exemplo, psicólogos cognitivistas têm como foco central as manipulações de representações internas acerca do ambiente externo (HUNT, 1989). Por outro lado, a linha de atuação behaviorista

concentra seus estudos na observação de estímulos e das respostas ao mundo externo. As análises, discussões e apontamentos trabalhados nesse projeto serão desenvolvidos, majoritariamente, a partir de concepções da neurociência cognitiva, que busca relacionar os processos cognitivos a estruturas e funções encefálicas (GRAHAM e BECHTEL, 1998) e da psicologia cognitiva.

Nesse sentido, os efeitos psicoativos da ayahuasca têm sido frequentemente associados a ação agonista da DMT sobre receptores serotoninérgicos, especialmente 5-HT<sub>2A</sub> (CAMERON e OLSON, 2018). Entretanto, alguns estudos apontam para outras vias de estimulação, como dopaminérgica, glutamatérgica e  $\sigma_1$ , alvos de ação das  $\beta$ -carbolinas que podem contribuir para os efeitos da bebida (FONTANILLA *et al.*, 2009; SCHENBERG *et al.*, 2015; CAMERON e OLSON, 2018). Os efeitos benéficos provocados pela ayahuasca são observados em paralelo a diversos eventos fisiológicos como a liberação de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), modulação do cortisol, neurogênese e indução de plasticidade estrutural e funcional de neurônios corticais após uso recorrente da DMT (DOMINGUEZ-CLAVE *et al.*, 2016; GALVÃO *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2019; BRITO-DA-COSTA *et al.*, 2020).

Dentre os possíveis mecanismos terapêuticos da ayahuasca são elencados os efeitos psicológicos que a bebida proporciona, a exemplo de experiências de admiração ou fascínio (BOGENSCHUTZ e POMMY, 2012; HENDRICKS, 2018; DAVIS *et al.*, 2021; VAN ELK *et al.*, 2021), aumento da capacidade de atenção plena (*mindfulness*) (SOLER *et al.*, 2016; ELICES *et al.*, 2017; SAMPEDRO, FREDERIC *et al.*, 2017; SOLER, JOAQUIM *et al.*, 2018; MURPHY-BEINER e SOAR, 2020) e *insights* sobre aspectos importantes como autoidentidade, autoconsciência, expansão do espectro emocional e até mesmo a compreensão de causas envolvidas em comportamentos desadaptativos, facilitando a elaboração sobre emoções não exploradas em momento prévio (NOORANI *et al.*, 2018; BREEKSEMA *et al.*, 2020; MAIA *et al.*, 2020; DALDEGAN-BUENO *et al.*, 2022). Em concordância, estudos anteriores já sugeriram o papel importante de *insights* de grande relevância pessoal facilitados pela experiência mística que foram observados acompanhados de mudanças comportamentais duradouras em casos de dependência (BARBOSA *et al.*, 2012; BOGENSCHUTZ e POMMY, 2012).

Nesse sentido, experiências místicas induzidas por psicodélicos têm sido relacionadas a efeitos como mudanças comportamentais e alterações positivas e

prolongadas no humor e em aspectos de saúde mental (GRIFFITHS *et al.*, 2008; GRIFFITHS *et al.*, 2011; GRIFFITHS *et al.*, 2016; BARRETT e GRIFFITHS, 2018; PALHANO-FONTES *et al.*, 2019). Ademais, estudos têm sugerido que o consumo frequente da ayahuasca poderia proporcionar a ocorrência recorrente desses eventos fisiológicos e psicológicos, o que pode estar associado a recorrência e aprimoramento do potencial terapêutico da bebida, apesar da duração desses efeitos ainda não ser consistentemente elucidada (UTHAUG *et al.*, 2018a; DALDEGAN-BUENO *et al.*, 2022).

Os registros científicos acerca da ayahuasca apontam para diversos processos e funções cognitivas que podem representar alvos de modulação a partir dos efeitos da bebida. Por exemplo, o trabalho de (DOMINGUEZ-CLAVE *et al.*, 2019) apresenta efeitos subagudos da bebida sobre a regulação emocional, falta de controle e interferência emocional. Outros trabalhos apontaram aumento na empatia cognitiva, satisfação com a vida e bem-estar subjetivo, além de promover aprimoramento nas capacidades relacionada à atenção plena, dissolução do ego e descentramento, ou seja, a capacidade de assumir uma postura objetiva e não julgadora em relação a si mesmo (SOLER *et al.*, 2016; UTHAUG *et al.*, 2018a; KIRAGA *et al.*, 2021).

Quando avaliados os efeitos da ayahuasca sobre transtornos alimentares, RENELLI *et al.* (2020) descreveram rápida melhora dos sintomas, acompanhada de efeitos percebidos no processamento de sentimentos e memórias dolorosas e também na internalização de maior amor-próprio e autoaceitação. Já em avaliações focadas no enfrentamento ao luto, GONZÁLEZ *et al.* (2020) sugerem valor terapêutico da ayahuasca em contexto ritualístico, mediando a redução da gravidade e melhora dos sintomas do luto através de processos psicológicos como aceitação e descentralização.

Em relação à memória, BOUSO *et al.* (2015) observaram melhor desempenho na memória de trabalho em bebedores de ayahuasca, quando comparados ao grupo controle. Além disso, a literatura apresenta indícios de que pode haver de diferença no desempenho da memória de trabalho entre indivíduos experientes e inexperientes no uso da ayahuasca (BOUSO *et al.*, 2013), o que levanta hipóteses sobre possíveis mecanismos de adaptação ou compensação acerca dos efeitos da ayahuasca sobre a memória.

Diante disso, a influência da ayahuasca sobre aspectos cognitivos torna-se alvo relevante para avaliação sistemática, tendo em vista a melhor compreensão dos efeitos

da bebida e o possível impacto que esses achados podem desempenhar em relação à medicina baseada em evidências científicas, à população em geral que pode usufruir de conhecimento aprofundado e amplo para melhor compreensão do caráter dessa substância e dos efeitos desencadeados por ela, além de contribuir para demais área de estudo que abordam a ayahuasca..

## 2. JUSTIFICATIVA

As evidências científicas sobre os efeitos da ayahuasca na cognição humana podem representar indícios de efeitos potencialmente terapêuticos, promovendo diferentes perspectivas sobre a cognição, os déficits que acometem funções cognitivas, além de poder nortear a exploração de potenciais mecanismos de efeito em estudos futuros. Apesar do crescente aumento de publicações que abordam a ayahuasca e seus efeitos sobre funções cognitivas, ainda persiste uma lacuna sobre o panorama geral acerca do potencial de influência da bebida sobre a cognição, valendo-se da interdisciplinaridade ao avaliar paralelamente desfechos de relevância biomédica sobre aspectos cognitivos promovidos pela ayahuasca (BASEDOW *et al.*, 2021; DE VOS *et al.*, 2021). Visto que muitos estudos têm sugerido efeitos benéficos da ayahuasca sobre aspectos cognitivos, se fez interessante a análise sistemática desses trabalhos permitindo o aprimoramento de conhecimentos sobre efeitos gerais do chá na cognição e suas influências na execução, integração, transformação e percepção de funções cognitivas desempenhadas por indivíduos humanos, além de permitir avaliar de forma crítica os potenciais terapêuticos da bebida relacionados aos desfechos cognitivos avaliados pelos estudos analisados.

O método de revisão sistemática permite a elaboração de síntese de evidências através da análise crítica de estudos e publicações indexadas sobre determinada questão específica. Essa abordagem possibilita a identificação de estimativas divergentes avaliando criticamente as evidências encontradas e, em alguns casos, podendo propor esclarecimentos sobre controvérsias presentes nos estudos. Além disso, ela se propõe a responder perguntas não abordadas em trabalhos individuais e ajuda a identificar necessidades de planejamento para pesquisas futuras (BRASIL, 2021).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática de evidências científicas voltadas ao estudo farmacológico e neurobiológico da ayahuasca, em indivíduos humanos, acerca de seus efeitos e influências em funções cognitivas.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Identificar trabalhos que tenham observado, através de análise quantitativa, desfechos relevantes sobre funções cognitivas, incluindo mudanças na memória, atenção, percepção, linguagem, funções executivas, emoção, reconhecimento, compreensão, consciência, imaginação, sonho, fantasia, intuição, metacognição, empatia, atenção plena, autocompaixão, autoaceitação, evitação experimental e descentralização, em indivíduos humanos sob efeito da ayahuasca.
- Analisar desfechos neurobiológicos, psicofarmacológicos, fisiológicos e comportamentais relacionados à cognição, indicando os dados extraídos a partir de estudos primários.
- Avaliar paralelamente os dados extraídos em estudos primários de forma a oferecer um panorama mais amplo sobre tais questões, podendo propor generalizações, quando cabíveis e respaldadas.
- Propor respostas a questões não respondidas por trabalhos primários individuais através de análise conjunta dos dados extraídos a partir desses estudos.
- Avaliar criticamente as limitações, conflitos de interesse e demais condições limitantes apresentadas nos estudos primários.
- Apontar recomendações sobre necessidades de planejamento de estudos futuros, objetivando explorar questões ainda não respondidas ou pouco estudadas pela literatura acadêmica.

## 4. METODOLOGIAS

### 4.1. Revisão sistemática

Esse trabalho compõe uma revisão sistemática acerca das evidências científicas, em caráter quantitativo, publicadas em bases de indexação e que apresentaram desfechos relevantes para cognição em indivíduos humanos.

### 4.2. Pergunta de revisão – PICOT

Foi utilizado o acrônimo PICOT (**Tabela 1**), com alterações, para definir a pergunta da revisão (CALDWELL *et al.*, 2012), sendo essa “Quais os efeitos da ayahuasca sobre a cognição humana?”.

**Tabela 1.** Acrônimo PICOT utilizado para delineamento da pergunta de revisão.

<i>Acrônimo</i>	<i>Correspondência</i>	<i>Presente estudo</i>
<i>P</i>	População	Indivíduos humanos.
<i>I</i>	Intervenção	Ayahuasca, preparada a partir da decocção de <i>Psychotria viridis</i> e <i>Banisteriopsis caapi</i> , por qualquer via administração, em qualquer dose e frequência.
<i>C</i>	Controle	Todos os tipos de controle ( <i>e.g.</i> medições de linha de base, população/grupo que não bebe ayahuasca, grupo que recebe placebo em forma de bebida ou cápsulas de conteúdo liofilizado).

<i>O</i>	Desfecho ( <i>outcome</i> )	Alterações em processos de memória, atenção, percepção, linguagem, funções executivas, emoção, reconhecimento, compreensão, consciência, imaginação, sonho, fantasia, intuição, metacognição, criatividade, empatia, atenção plena, autocompaixão, autoaceitação, evitação experimental, descentralização, não julgamento.
<i>T</i>	Tipo (delineamento)	Estudos experimentais ou observacionais com indivíduos humanos, ensaios clínicos, de coorte, estudos transversais e longitudinais.

### 5.3. Estratégia de busca

A estratégia de busca foi composta por termos indexados originados de: sinônimos da palavra “ayahuasca” retirados de artigos encontrados por busca prévia (FOTIOU, 2010; ALBUQUERQUE, 2014); nomes de testes psicométricos sumarizados em revisão sistemática de estudos investigando ayahuasca (BASEDOW *et al.*, 2021); além de incluir os operadores BOOLEANOS “AND” e “OR”. A lista de termos incluídos na estratégia de busca pode ser consultada nos materiais complementares (**Tabela S1**).

A estratégia de busca compreendeu: (ayahuasca OR ayahuascas OR ayawaska OR hoasca OR daime) AND (memory OR attention OR perception OR language OR “executive function” OR emotion OR recognition OR comprehension OR consciousness OR imagination OR dreams OR fantasy OR intuition OR metacognition OR “novel object recognition” OR “stoop task” OR “resting state” OR wais). A versão completa da estratégia de busca pode ser consultada nos materiais complementares (**Tabela S2**).

A estratégia foi aplicada, sistematicamente em uma única data, às bases de indexação PsycInfo, PubMed e Web of Science, sem a adição de nenhum filtro ou

restrição de data, delimitação ou idioma. Os resultados da busca em cada base foram exportados para um gerenciador de referências.

#### 4.4. Gerenciamento de referências

O gerenciamento de referências foi feito por meio do programa EndNote X9 versão para Windows, através do qual as referências, correspondentes aos resultados das buscas em bases de indexação, foram baixadas, processadas e tiveram os resultados duplicados excluídos por ferramenta automatizada do programa EndNote X9. Em seguida, foi realizada a exportação de todas as referências pós-processamento para plataforma online Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016), utilizada para Etapa 1 da triagem.

#### 4.5. Triagem

O processo de triagem foi executado em duas etapas: na Etapa 1 foi realizada a leitura pareada dos títulos e resumos dos registros encontrados a partir da implementação da estratégia de busca, pós processamento; na Etapa 2 foram selecionados os registros cujos resumos aparentemente não atenderam a nenhum critério de exclusão a partir da Etapa 1 e realizada leitura completa dos mesmos.

A Etapa 1 da triagem foi feita através da plataforma Rayyan, onde dois pesquisadores (JCJ e DBB) realizaram a leitura pareada dos títulos e resumos obtidos da implementação da estratégia de busca, pós processamento. Durante esse processo, os pesquisadores foram cegados quanto à análise de elegibilidade um do outro, além de executarem-nas de forma totalmente independente, de acordo com ferramentas próprias da plataforma. Para registros conflituosos, ou seja, cujos quais foram alvo de discórdia entre os pesquisadores quanto à inclusão do registro para a Etapa 2, foi realizada posterior discussão e tomada de decisão em consenso a partir dos dois pesquisadores em questão.

A Etapa 2 se deu pela sumarização dos artigos selecionados a partir da Etapa 1, *download* (recuperação) dos mesmos e leitura completa e independente dos artigos pelos pesquisadores envolvidos na triagem, que analisaram cada artigo a partir dos

critérios de elegibilidade. De forma semelhante à Etapa 1, essa também ocorreu sob cegamento com posterior discussão e tomada de decisão em consenso em casos conflituosos. Para artigos não incluídos nesse projeto foram registrados os motivos de exclusão dos mesmos.

#### 4.6. Critérios de elegibilidade

Os artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática atenderam aos critérios de inclusão e não preencheram nenhum critério de exclusão. Os registros excluídos preencheram pelo menos um critério de exclusão, independente do preenchimento aos critérios de inclusão. Os critérios de elegibilidade incluem critérios de inclusão e de exclusão, apresentados na **Tabela 2**.

Devido a ampla variabilidade de delineamentos experimentais apresentada pelos artigos e visando maior comparabilidade entre estudos, foi incluído como critério de exclusão “Estudos com indivíduos não humanos” (**Tabela 2**). Entretanto, com objetivo de minimizar a interferência nos resultados obtidos através da estratégia de busca, não foram retirados da mesma os termos relativos à modelos não humanos (*morris water maze; novel object recognition*).

**Tabela 2.** Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e exclusão.

<i>Numeração</i>	<i>Critérios de inclusão</i>	<i>Critérios de exclusão</i>
1	Artigos com dados originais publicados em revistas de revisão por pares.	Artigos em outras línguas, que não o português ou inglês.
2	Artigos escritos em português ou inglês.	Estudos com indivíduos não humanos.
3	Estudos com indivíduos humanos.	Estudos onde não haja exposição à ayahuasca como intervenção.

4	Estudos onde haja exposição à ayahuasca em qualquer dose, duração e via de administração.	Intervenção/exposição ou análise de desfechos relativos apenas à componentes isolados ou grupos de componentes da ayahuasca, anahuasca, pharmahuasca ou formulações de ayahuasca que não incluam <i>Psychotria viridis</i> e <i>Banisteriopsis caapi</i> .
5	Estudos experimentais, observacionais, transversais ou longitudinais que avaliaram medidas cognitivas relacionadas a uma ou mais experiências específicas com ayahuasca em qualquer dose, duração e via de administração.	Estudos qualitativos.
6	Estudos quantitativos.	Revisões, relatos de caso, seções de livros, dissertações, teses ou comentários.
7	Artigos com desfechos cognitivos de relevância, a incluir: memória, atenção, linguagem, função executiva, emoção, reconhecimento, compreensão, consciência, imaginação, sonho, fantasia, intuição, metacognição, criatividade, empatia, <i>mindfulness</i> , autocompaixão, autoaceitação, evitação experimental, descentralização, não julgamento.	Artigos que não apresentem desfechos relevantes sobre a cognição e processos cognitivos ou que avaliam atividades biológicas relacionadas a experiência psicodélica, porém sem avaliação cognitiva específica.

\*Os critérios de exclusão apresentados na **Tabela 2** seguem a ordem sequencial citada posteriormente na **Figura 3**.

#### 4.7. Extração dos dados

Os dados presentes em artigos incluídos foram extraídos, registrados e armazenados sistematicamente através de tabelas em Microsoft Excel e arquivos

descritivos em Microsoft Word. Foram destacados dados referentes: à população, como número de indivíduos e subgrupos; à intervenção, como dosagem e frequência de administração; aos controles, como presença ou ausência de placebo; às ferramentas avaliativas, como nome e utilidade de cada ferramenta empregada; aos desfechos, como presença ou ausência de variação estatisticamente significativa em aspectos cognitivos; e ao tipo de delineamento do estudo, como trabalhos experimentais, observacionais, transversais, longitudinais, ensaios com duplo cego, mono-cego ou sem cegamento.

#### 4.8. Descrição dos resultados

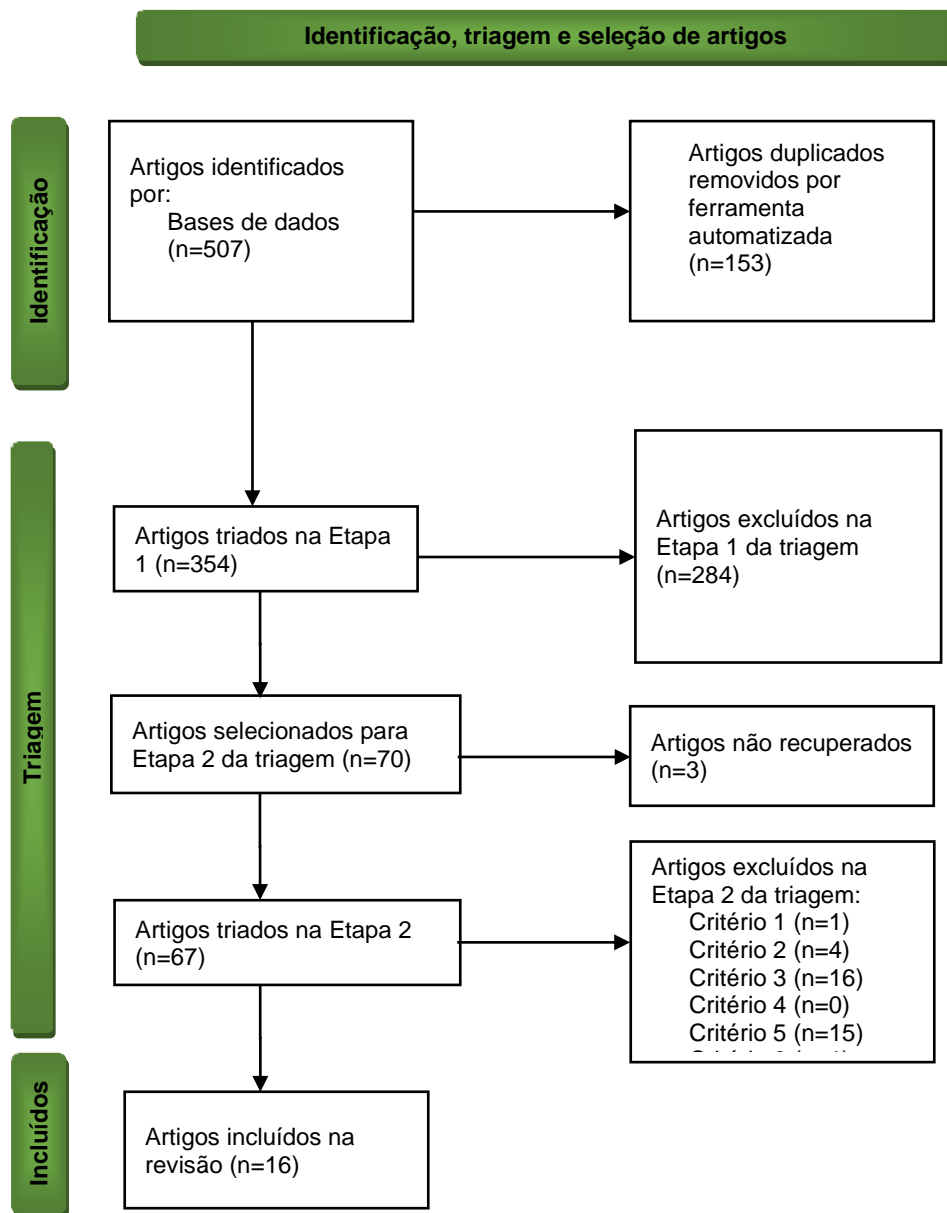
Os dados extraídos foram organizados, processados e sintetizados em forma de descrição narrativa, além de tabulação de dados presente no material complementar (**Tabela S4**). Também foram descritos os itens incluídos no relato da revisão de acordo com o *check-list* PRISMA-P sugerido por MOHER *et al.* (2015), além de fluxograma de identificação e seleção de artigos para revisão (MCGOWAN *et al.*, 2016).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Identificação, triagem e seleção dos artigos

Foram identificados 507 registros, dentre os quais 160 eram duplicatas, 6 registros foram escritos em outra língua que não o português ou inglês, 11 trabalhos tinham como amostra indivíduos não humanos, 38 estudos não apresentaram administração/exposição à ayahuasca, 38 artigos investigaram intervenções com componentes isolados, grupos de componentes isolados ou formulações que não continham *P. viridis* e *B. caapi*, 20 arquivos eram estudos qualitativos, 115 trabalhos eram revisões, relatos de caso, seções de livros, dissertações, teses ou comentários, 100 artigos não apresentaram desfecho cognitivo relevante ou avaliação cognitiva específica e 3 artigos não foram recuperados devido a restrições de acesso.

Por fim, foram selecionados 16 artigos publicados entre 2013 e 2021 em 7 revistas científicas distintas. Na **Figura 3** são apresentados os resultados obtidos a partir da identificação, triagem e seleção dos artigos. Informações adicionais sobre os artigos incluídos, como ano de publicação, primeiro autor, DOI e revista de publicação podem ser consultadas através do material complementar (**Tabela S3**).



**Figura 3.** Fluxograma de identificação, triagem e seleção dos artigos. Adaptado de MOHER *et al.* (2015). Os critérios de 1-7 citados no fluxograma dizem respeito aos critérios de exclusão, na mesma sequência na qual são apresentados na **Tabela 2**.

## 5.2. Dados extraídos

Grande parte dos estudos analisados incluiu participantes de grupos ayahuasqueiros, menos frequentemente foram avaliados indivíduos sem experiência no uso da ayahuasca e populações com algum distúrbio/traço semelhante a distúrbio psicológico. Alguns trabalhos não apresentaram a dose de administração/exposição à ayahuasca, mas aqueles que o fizeram mantiveram doses semelhantes ou equivalentes a dose regular administrada em rituais com ayahuasca [média  $\pm$  SD (*standard deviation*)]. A maior parte das intervenções/exposições foi feita a partir da ingestão de bebida líquida (ayahuasca/placebo) e menos frequentemente a ingestão de cápsulas com ayahuasca/placebo liofilizado. As avaliações psicométricas realizadas após a intervenção/exposição ocorreram, majoritariamente, decorridas 24 horas da sessão com a bebida e em alguns artigos foram realizadas avaliações de acompanhamento, variando de 1 semana a 12 meses após a sessão. Menos frequentemente foram aplicadas ferramentas psicométricas durante fase aguda dos efeitos psicodélicos. A **Tabela S4**, presente no material complementar deste trabalho, apresenta um panorama geral sobre os estudos incluídos.

Os estudos incluídos foram agrupados em 4 categorias não mutualmente exclusivas, ou seja, cada estudo pode aparecer em mais de uma categoria. Essas categorias são compostas por desfechos que integram funções cognitivas semelhantes ou relacionados, incluindo *mindfulness* e capacidade de descentramento (**item 5.2.1**), flexibilidade cognitiva (**item 5.2.2**), memória e percepção (**item 5.2.3**) e emoções (**item 5.2.4**). Avaliações implementadas antes da intervenção/exposição a ayahuasca, durante os efeitos psicodélicos da bebida, 24 horas e entre 1 semana e 12 meses após a intervenção/exposição a ayahuasca foram denominadas, respectivamente: basal, aguda, subaguda e de acompanhamento.

### 5.2.1. Capacidades *mindfulness* e de descentramento (n=9)

No trabalho de DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.* (2019) indivíduos saudáveis (n=33) foram submetidos a intervenção com ayahuasca (dose não apresentada) em contexto ritualístico e foi observado aprimoramento das capacidades *mindfulness* (F= de

10.68 a 73.00,  $p \leq 0.002$ ), avaliadas pelo *Five Facet Mindfulness Questionnaire–Short Form* (FFMQ-SF), e de descentramento ( $F=8.32$ ,  $p=0.006$ ), avaliada pelo *Experiences Questionnaire* (EQ), quando comparadas as avaliações basal e subaguda. De forma semelhante, o estudo experimental desenvolvido por MURPHY-BEINER e SOAR (2020) também identificou melhora das capacidades *mindfulness* ( $F=-8.21$ ,  $\eta^2=0.15$ ,  $p=0.003$ ), de acordo com FFMQ-SF, e de descentramento ( $F=4.15$ ,  $\eta^2=0.08$ ,  $p=0.025$ ), avaliada pelo EQ, quando comparadas as avaliações basal e subaguda de participantes de grupos ayahuasqueiros ( $n=48$ ) após uma experiência com ayahuasca (dose não apresentada).

Em um estudo observacional em contexto cerimonial foi observado aprimoramento da capacidade *mindfulness* durante a avaliação subaguda comparada à basal, de acordo com FFMQ ( $p=$  de 0.004 a 0.15); ademais, a experiência de dissolução do ego, mensurada em fase aguda dos efeitos psicodélicos através do *Ego Dissolution Inventory* (EDI), foi positivamente correlacionada às subescalas FFMQ em avaliações subaguda ( $r=$  de 0.36 a 0.39,  $p \leq 0.007$ ) e de acompanhamento após 4 semanas ( $r=0.39$ ,  $p=0.028$ ) (UTHAUG *et al.*, 2018b). Por outro lado, um estudo experimental com indivíduos saudáveis ( $n=16$ ) sob efeito da ayahuasca [média  $\pm$  *standard deviation* (SD) 48 $\pm$ 29 ml) identificou aprimoramento da capacidade de *mindfulness* tanto em avaliação subaguda comparada à basal ( $t=$  de -2.61 a -2.92,  $p \leq 0.020$ ,  $p(\text{FDR}) \leq 0.03$ ), quanto na avaliação de acompanhamento 2 meses após a sessão comparada à basal ( $t=-2.22$ ,  $p=0.045$ ). As avaliações com EQ demonstraram aumento da capacidade de descentramento ( $t=-3.58$ ,  $p=0.003$ ,  $p(\text{FDR})=0.011$ ) em avaliação subaguda comparada à basal (SAMPEDRO, FREDERIC *et al.*, 2017).

Já em um estudo exploratório-comparativo avaliando as capacidades *mindfulness* e de descentramento em voluntários ( $n=10/\text{grupo}$ ) submetidos a 4 sessões de ayahuasca (dose não apresentada) semanais consecutivas em contexto experimental (grupo ayahuasca) ou 8 sessões do curso *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) (grupo MBSR) em pessoas sem experiência prévia com ayahuasca ou meditação, foi identificada melhora significativa do grupo MBSR em todas as capacidades *mindfulness* avaliadas pelo FFMQ após o tratamento ( $t=$  de -18.46 a -8.15,  $p < 0.001$ ), enquanto o grupo ayahuasca apresentou melhora apenas na capacidade de não julgamento após o tratamento ( $t=-2.67$ ,  $p=0.02$ ), de acordo com FFMQ. Houve também uma interação tempo x grupo ( $F= 7.87$ ,  $p=0.01$ ), com aumento significativo na capacidade de

descentramento pré-pós ( $t=-9.63$ ,  $p< 0.001$ ) no grupo MBSR comparado ao grupo ayahuasca ( $p>0.05$ ), de acordo com EQ (SOLER, J. *et al.*, 2018).

Ao ser avaliada a capacidade de descentramento em participantes de retiros com ayahuasca ( $n=64$ ) sob efeito da bebida (dose não apresentada), foi observado um aumento linear da capacidade de descentramento 24 horas e 7 dias após a sessão ( $p<0.001$ ,  $d=$  de 1 a 1.76) comparadas a linha de base, de acordo com EQ (KIRAGA *et al.*, 2021). Em um estudo prospectivo observacional, ao avaliarem participantes de retiros ( $n=50$ ) submetidos a 4-9 administrações de ayahuasca (dose não apresentada), GONZÁLEZ *et al.* (2020) observaram aumento na capacidade de descentramento 15 dias, 3, 6 e 12 meses após o tratamento quando comparado à avaliação 15 dias antes do início do retiro (todos,  $p<0.001$ ), de acordo com *EQ-Decentering*.

Em contraponto, quando avaliados indivíduos ( $n=25$ ) sob efeito da ayahuasca (dose não apresentada) em contexto experimental, SOLER *et al.* (2016) identificaram aprimoramento seletivo das capacidades *mindfulness* em indivíduos com experiência prévia com a bebida ( $F=$  de 5.06 a 8.39,  $p\leq 0.009$ ) durante avaliação subaguda comparada a basal, segundo o FFMQ. A capacidade de descentramento também apresentou melhora ( $F=8.55$ ,  $p=0.007$ ) de acordo com EQ, porém com menor significância quando adicionada a experiência prévia com ayahuasca como covariável ( $F=6.45$ ,  $p=0.018$ ) segundo ANOVA de medidas repetidas. Em um ensaio randomizado, mono-cego e controlado por placebo (dosagens não apresentadas) desenvolvido por UTHAUG *et al.* (2021a), não foram observadas alterações significativas na capacidade *mindfulness* mensurada pelo FFMQ (todos  $p>0.05$ ) entre avaliações basal e subaguda com participantes de retiro com ayahuasca ( $n=14-16$ /grupo).

### 5.2.2. Flexibilidade cognitiva ( $n=6$ )

O estudo experimental de KUYPERS *et al.* (2016) avaliou paralelamente dois grupos formados por indivíduos participantes de dois grupos espirituais distintos ( $n=11-15$ /grupo) e comparou os efeitos da ayahuasca ( $116,7\pm 17,1$ ml no grupo 1 e  $44.5\pm 15.6$ ml no grupo 2) sobre a flexibilidade cognitiva através de avaliações basal e aguda (1,5-2 horas após a intervenção). Foi identificado um efeito do tempo na diminuição do pensamento convergente ( $F=6.624$ ,  $p=0.17$ ) e um aumento em parâmetros de

pensamento divergente no grupo 1 ( $F=$  de 6.56 a 17.06,  $p\leq 0.017$ ) quando comparadas as médias em avaliações basal e aguda, além da diminuição da fluência (parâmetro de pensamento divergente) no grupo 1 após ayahuasca ( $F=4.61$ ,  $p=0.042$ ) enquanto houve um aumento da mesma no grupo 2 após ayahuasca, de acordo com o *Picture Concept Task* (PCT); as análises de pensamento divergente realizadas pelo *Pattern/Line Meanings task* (PLMT) não apresentaram nenhum efeito significativo ( $p>0.05$ ).

Entretanto, em um estudo observacional em contexto cerimonial, UTHAUG *et al.* (2018a) avaliaram voluntários ( $n=57$ ) sob efeito da ayahuasca (dose não apresentada) e observaram um aumento de pensamento convergente 4 semanas após a intervenção ( $p=0.003$ ), porém sem efeito sobre o pensamento divergente ( $p>0.005$ ) entre as avaliações basal e subaguda de acordo com PCT. No trabalho de KIRAGA *et al.* (2021), participantes de retiros com ayahuasca ( $n=64$ ) foram submetidos a contexto experimental sob efeito da bebida (dose não apresentada) e avaliados 1 semana antes da sessão com ayahuasca e 24 horas e 7 dias após a primeira administração. Foi identificado aumento de pensamento convergente 7 dias após a intervenção ( $p<0.001$ ;  $d=0.83$ ) comparada a linha de base, sem alteração de pensamento divergente ( $p>0.05$ ), ambos mensurados pelo PCT.

Em um estudo experimental com participantes de grupos ayahuasqueiros ( $n=48$ ) sob efeito da ayahuasca (dose não apresentada) submetidos a avaliações basal e subaguda, foi identificada melhora da flexibilidade cognitiva avaliada tanto pelo *Cognitive Flexibility Scale* (CFS) ( $F=8.25$ ,  $\eta^2=0.15$ ,  $p=0.006$ ), e pelo *Stroop colour and word task* ( $F=$  de 20.42 a 58.28,  $\eta^2=$  de 0,31 a 0.56), quanto pelo *Wisconsin Picture Card Sorting Task* (WPCST) ( $F=$  de 1.64 a 2.30,  $\eta^2=0.03$  a 0.05,  $p=0.005$ ), porém sem alteração do tempo de reação no último. Não houveram interações significativas entre tempo e uso anterior de ayahuasca quando utilizados como covariáveis (todos,  $p>0.05$ ) (MURPHY-BEINER e SOAR, 2020).

Entretanto, um estudo em contexto ritualístico com bebedores ocasionais e experientes (menos ou mais de 1x/semana nos últimos 3 anos, respectivamente), além de um grupo controle que não recebeu ayahuasca ( $n=10-13$ /grupo), identificou aumento agudo da velocidade de resposta após a ayahuasca (100ml) em bebedores ocasionais e experientes ( $F=4.50$  e  $4.90$ ,  $p<0.047$ ), de acordo com *Stroop color and word test*. Além de prejuízo seletivo para bebedores ocasionais comparado a bebedores experientes em medidas de planejamento, inibição e impulsividade mensuradas pelo teste *The tower of*

London, sendo correlacionado negativamente ao tempo de experiência com a bebida ( $r = -0.482$  e  $-0.607$ , todos  $p < 0.05$ ) de acordo com coeficiente de Pearson (BOUSO *et al.*, 2013).

Ademais, um estudo prospectivo observacional com participantes de retiros ( $n=50$ ) submetidos a 4-9 administrações de ayahuasca (dose não apresentada) analisou os potenciais terapêuticos da ayahuasca sobre processos de luto relacionados a evitação experimental em avaliações 15 dias antes (T0) e 15 dias (T1), 3 (T2), 6 (T3) e 12 meses (T4) após o tratamento. Foi observada uma redução da evitação experimental, mensurada pelo *Acceptance and Action Questionnaire* (AAQ-II) ( $p < 0.001$ ) em avaliações T1, T2, T3 e T4 comparadas à T0, além de correlação entre a melhora dos sintomas de luto, avaliados pelo *Texas Revised Inventory of Grief* (TRIG), e a redução da evitação experimental ( $r=0.55$ ,  $p < 0.01$ ) quando comparadas as avaliações T0 e T1, de acordo com coeficiente de correlação linear de Pearson (GONZÁLEZ *et al.*, 2020).

### 5.2.3. Memória e percepção ( $n=4$ )

Em um estudo observacional desenvolvido por RUFFELL e colaboradores (2021) foram investigados os efeitos da ayahuasca (aproximadamente 150ml) sobre a generalidade excessiva em memórias autobiográficas em participantes de retiros ( $n=63$ ) submetidos a 4-11 sessões de ayahuasca, analisados na noite anterior a primeira cerimônia, na manhã seguinte e 6 meses após a última cerimônia (T1, T2 e T3, respectivamente), foi observada redução em memórias de valência negativa quando comparadas as avaliações T1 e T3 ( $p=0.004$ ), de acordo com *Sentence Completion for Events From the Past Test* (SCEPT). Por outro lado, uma pesquisa desenvolvida em contexto ritualístico avaliou bebedores ocasionais e experientes (menos ou mais de 1x/semana nos últimos 3 anos, respectivamente) ( $n=10-13$ /grupo) submetidos a duas sessões com ayahuasca (100ml), comparado com um grupo placebo que não recebeu ayahuasca, e avaliados durante período basal e agudo. Foi observada uma tendência de prejuízo na memória de trabalho em bebedores ocasionais comparado aos outros grupos ( $T=-2.07$ ,  $p=0.051$ ) de acordo com *Stenberg working memory task* (BOUSO *et al.*, 2013).

Um estudo experimental em contexto ritualístico investigou a estimativa de tempo através da reprodução de estímulo sonoro em pessoas sob efeito de ayahuasca (20-60ml) ou controle (baixa dose de ayahuasca), durante quatro sessões onde cada indivíduo foi submetido a duas sessões com cada intervenção (n=9). Apesar de ambos os grupos apresentarem uma subestimação da duração do estímulo (T= de -4.856 a -4.886, p=0.001), o grupo ayahuasca teve melhora da estimativa de tempo do estímulo após a intervenção, porém sem diferença estatística quando comparada a duração real do tempo de estímulo (p>0.05) (CAMPAGNOLI *et al.*, 2020a).

Uma pesquisa desenvolvida em contexto experimental com grupos randomizados duplo-cego avaliou os efeitos da ayahuasca ou placebo (2ml/kg) quanto à autopercepção do discurso em graduandos (n=8-9/grupo) diagnosticados com ansiedade social (SCID-5) e submetidos a avaliação basal e avaliações de pré-teste, antecipação do discurso, performance do discurso, fim do discurso e pós-discurso (anterior a intervenção, 40-300, 311, 318, 325 e 355 minutos após a intervenção, respectivamente), além de acompanhamento 7, 14 e 21 dias após a sessão. Foi identificado uma melhora na autopercepção do discurso no grupo ayahuasca comparado ao grupo placebo (todos p≤0.049) em avaliações realizadas 311-355 minutos após intervenção de acordo com *State Version of the Self-statements During Public Speaking Scale* (SSPS) (DOS SANTOS, BOUSO, *et al.*, 2021).

#### 5.2.4. Emoções (n=8)

Dois estudos experimentais em grupos paralelos randomizados e duplo cego avaliaram o reconhecimento de emoções faciais. No trabalho desenvolvido por ROCHA *et al.* (2021), indivíduos saudáveis (n=10/grupo) foram submetidos a intervenção com ayahuasca ou placebo (1ml/kg) e avaliados quanto ao reconhecimento de emoções faciais 10 minutos antes, de 90 a 240 minutos após a intervenção (T1-T6, respectivamente) e de 1 a 3 meses após a sessão. No estudo de DOS SANTOS, BOUSO, *et al.* (2021) graduandos (n=8-9/grupo) diagnosticados com ansiedade social (SCID-5) foram submetidos a intervenção com ayahuasca ou placebo (2ml/kg) e avaliados antes da intervenção e de 40 a 355 minutos após a ayahuasca, além de avaliações de acompanhamento 7, 14 e 21 dias após a sessão. Ambos os ensaios não

apresentaram diferença estatística em acurácia ou tempo de reação quando comparados os grupos ayahuasca e placebo (todos  $p > 0.05$ ) de acordo com *Recognition of Emotions in Facial Expressions* (REFE).

Um estudo observacional em contexto ritualístico analisou os efeitos da ayahuasca (dose não apresentada), através de avaliações basal e subaguda sobre habilidades de regulação emocional em indivíduos ( $n=12-33$ /grupo) com ou sem características semelhantes ao distúrbio de personalidade borderline (BPD-like e non-BPD, respectivamente), alocados a partir de triagem com a ferramenta *McLean Screening Instrument for BPD*. Quando comparadas as avaliações basal e subaguda, tanto o grupo BPD-like ( $F=$  de 3.75 a 5.52,  $p \leq 0.049$ ) quanto o grupo non-BPD ( $F=$  de 8.07 a 25.50,  $p \leq 0.007$ ) apresentaram melhora em habilidades de regulação emocional, de acordo com *Difficulties in Emotion Regulation Scale* (DERS) (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.*, 2019).

Em um estudo experimental desenvolvido por SAMPEDRO, F. *et al.* (2017), voluntários saudáveis ( $n=16$ ) sob efeito da ayahuasca (SD  $148 \pm 29$ ml) foram analisados sobre a capacidade de autocompaixão através de avaliações basal, subaguda e de acompanhamento 2 meses após a sessão com ayahuasca. Foi identificado um aumento da autocompaixão ( $t=-3.00$ ,  $p=0.009$ ,  $p(\text{FDR})=0.020$ ) entre as avaliações basal e subaguda, de acordo com *Self-Compassion Scale Short-Form* (SCS-SF), além de diversas correlações entre atividade cerebral no córtex cingulado e lobo temporal medial, avaliados por MRI scanner, e os escores do SCS-SF, segundo as análises de correlação exploratórias.

Recentemente, RUFFELL *et al.* (2021) desenvolveram um estudo observacional investigando os efeitos da ayahuasca (aproximadamente 150ml) sobre a autocompaixão em participantes de retiros submetidos a 4-11 sessões de ayahuasca, avaliados na noite anterior a primeira cerimônia (T1), na manhã seguinte (T2) e 6 meses (T3) após a última cerimônia. Foi observado aumento da autocompaixão tanto quando comparadas as avaliações T1 e T2, quanto T1 e T3 (ambos,  $p < 0.001$ ), de acordo com SCS. No mesmo ano, um estudo exploratório desenvolvido por DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.* (2021) analisou os efeitos da ayahuasca (dose não apresentada) sobre as capacidades de autocompaixão e autocrítica/autoconfiança em participantes de comunidades ayahuasqueiras ( $n=45$ ) através de avaliações basal e subaguda. Foi identificado um aprimoramento de características relacionadas a autocompaixão em

avaliação subaguda comparada à basal (F= de 5.17 a 15.44,  $p \leq 0.01$ ), de acordo com *Self-Compassion Scale-Short Form* (SC-SF) e aumento em autoconfiança (F=12.81,  $p=0.001$ ) com diminuição em autocrítica (F=8.33,  $p=0.006$ ) na avaliação subaguda comparada à basal, de acordo com *Forms of Self-Criticism/Self-Attacking and Self-Reassuring Scale* (FSCSR).

Um estudo experimental com participantes de retiros com ayahuasca (n=64) analisou os efeitos da ayahuasca (dose não apresentada) sobre aspectos de empatia cognitiva e emocional através de avaliações de linha de base (1 semana antes), subaguda e de acompanhamento 7 dias após a primeira administração da bebida. Foi identificado um aprimoramento da empatia cognitiva em avaliações subaguda ( $p < 0.001$ ,  $d=0.93$ ) e de acompanhamento ( $p=0.01$ ,  $d=0.8$ ) comparadas à linha de base; além de um aprimoramento da empatia emocional explícita durante avaliação de acompanhamento ( $p=0.047$ ,  $d=0.62$ ) comparada à linha de base, ambas capacidades mensuradas pelo *Multifaceted empathy test* (MET) (KIRAGA *et al.*, 2021).

Por outro lado, um ensaio randomizado, mono-cego e controlado por placebo analisou os efeitos da ayahuasca liofilizada/placebo (7-10 capsulas, SD  $551.6 \pm 66.3$ mg cada) ou volume de uma dose regular de ayahuasca (não apresentado) sobre a empatia cognitiva e emocional em participantes de retiro de ayahuasca (14-16/grupo) através de avaliações basal e subaguda. Foi observado no grupo ayahuasca um aumento da empatia emocional implícita para estados emocionais negativos (F=5,11;  $p=0,038$ ,  $\eta^2$  parcial=0,20) comparado ao grupo placebo em avaliação subaguda de acordo com MET. Não foram observadas alterações significativas nas avaliações de empatia cognitiva de acordo com o MET ( $p > 0.05$ ) (UTHAUG *et al.*, 2021b).

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a investigar, analisar e sumarizar sistematicamente as evidências científicas acerca dos efeitos da ayahuasca sobre a cognição em populações humanas. Os resultados identificados nessa revisão apresentam potenciais efeitos benéficos da ayahuasca sobre as capacidades *mindfulness*, de descentramento, autocompaixão, empatia, autocrítica e autoconfiança, diminuição da

evitação experimental, além de promover melhorias na flexibilidade cognitiva. Os dados revisados nesse trabalho não apontam para prejuízos moderados a graves sobre funções cognitivas, apesar da presença de evidências menos robustas e discordantes entre si, que sugerem ausência de efeito ou prejuízo seletivo em aspectos como reconhecimento, memória e percepção.

O *mindfulness* é uma prática meditativa com objetivo de direcionamento da atenção para experiências percebidas momento a momento (KABAT-ZINN, 1990) e que tem sido abordada pela psicologia contemporânea como ferramenta de aumento da consciência e habilidade de enfrentamento a processos mentais de sofrimento emocional e comportamentos desadaptativos (BISHOP *et al.*, 2004). Essa prática meditativa se baseia em dois componentes, a autorregulação da atenção e a orientação consciente caracterizada pela curiosidade, abertura e aceitação (BISHOP *et al.*, 2004). O *mindfulness* tem sido relacionado a diversos desfechos positivos como melhora do bem estar (QIU e MINDA, 2022), redução da morbidade psicológica associada a doenças crônicas e da dor crônica (KABAT-ZINN *et al.*, 1985; KABAT-ZINN *et al.*, 1998), além de redução do estresse e melhorias de distúrbios emocionais e comportamentais (ASTIN, 1997; KABAT-ZINN, 1998; SHAPIRO *et al.*, 1998; SPECA *et al.*, 2000; CARLSON *et al.*, 2001; REIBEL *et al.*, 2001; WILLIAMS *et al.*, 2001).

No que diz respeito à relação da ayahuasca com capacidades de *mindfulness*, o estudo de MAIA *et al.* (2020) destaca como provável base primária dos efeitos terapêuticos da ayahuasca o estado profundamente introspectivo promovido pela bebida, que permitiria o envolvimento do indivíduo com pensamentos e emoções emergentes durante a experiência, porém com adoção de uma postura de não julgamento. De forma semelhante, a meditação *mindfulness* atua como um treinamento mental para redução da vulnerabilidade cognitiva à reatividade a pensamentos, sentimentos e sensações que podem desencadear sofrimento emocional e estresse, sendo necessária atenção sustentada para manutenção do foco consciente na experiência atual (BISHOP *et al.*, 2004). Dessa forma, o estado mental promovido pela ayahuasca e por práticas meditativas parecem compartilhar alguns mecanismos mediadores como a habilidade de alocação da atenção. Nesse sentido, os resultados de uma revisão sistemática avaliando os efeitos potenciais de terapias meditativas associadas a psilocibina na atividade e conectividade neural, apresentaram aumento da conectividade funcional entre redes cerebrais envolvidas em processos de alocação de atenção e o córtex pré-frontal dorso-

lateral (CPFdl), relações já discutidas para aumento do controle *top-down* sobre atenção e regulação da emoção (FELSCH *et al.*, 2022).

Outras características compartilhadas entre os psicodélicos e as práticas de *mindfulness* incluem a redução da atividade da DMN (PALHANO-FONTES *et al.*, 2015; PASQUINI, L. *et al.*, 2020; BREMER *et al.*, 2022; KOH *et al.*, 2022). Essa diminuição observada durante efeitos psicodélicos parece estar relacionada à consciência de divagação mental a qual esses indivíduos estão submetidos (HASENKAMP *et al.*, 2012). Um estudo com psilocibina demonstrou que usuários experientes apresentam processos de divagação mental potencializados (CARHART-HARRIS *et al.*, 2012), o que pode ser relacionado às evidências sumarizadas no presente trabalho quanto ao aprimoramento seletivo das capacidades *mindfulness* em indivíduos com experiência no uso da ayahuasca (SOLER *et al.*, 2016).

Dessa forma, a literatura disponível destaca efeitos positivos da ayahuasca sobre as capacidades *mindfulness* tanto em avaliações subagudas quanto avaliações de acompanhamento até 2 meses após a sessão, acompanhado de aprimoramento seletivo em indivíduos experientes no uso da bebida. Esses achados corroboram os apontamentos de UTHAUG *et al.* (2018a); DALDEGAN-BUENO *et al.* (2022); LEGER e UNTERWALD (2022) sobre a possibilidade de recorrência e aprimoramento do potencial terapêutico da ayahuasca proporcionado pelo consumo frequente da bebida, além de apresentar de forma conjunta a persistência desses efeitos sobre as capacidades *mindfulness* até 2 meses após a sessão.

Outro parâmetro cognitivo recorrentemente investigado nos estudos com ayahuasca é a habilidade de descentramento, um conceito que é discutido intimamente às capacidades *mindfulness* e diz respeito a habilidade de sentir emoções e sentimentos desafiadores sem se identificar enfaticamente com os mesmos, adotando uma postura de distanciamento observacional dessas emoções e pensamentos (ELICES *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2022). Essa habilidade é composta por três pilares, sendo eles a meta-consciência, ou seja, a capacidade de estar ciente de seus próprios pensamentos ou experiências conscientes, o distanciamento das experiências internas e a reatividade reduzida ao conteúdo dos pensamentos (KROSS *et al.*, 2005; BERNSTEIN *et al.*, 2015; BAIRD *et al.*, 2019).

A capacidade de descentramento tem sido relacionada a desfechos relevantes como a diminuição de sintomas de ansiedade e depressão em populações clínicas

(MCCRACKEN *et al.*, 2013; HAYES-SKELTON e LEE, 2018), redução de processos antecipatórios presentes no transtorno de ansiedade social (*social anxiety disorder – SAD*) (HAYES-SKELTON e MARANDO-BLANCK, 2019), influência sobre a frequência de sonhos lúcidos (BAIRD *et al.*, 2019) e a facilitação da acessibilidade a objetivos relevantes ao indivíduo (TAPPER e AHMED, 2018). Ademais, indivíduos com transtorno alimentar, dependência de cocaína e transtorno de personalidade limítrofe apresentaram baixa capacidade de descentramento (SOLER *et al.*, 2014), chamando atenção para o potencial papel da habilidade de descentralização na superação dessas condições.

Em indivíduos com SAD, o aprimoramento da capacidade de descentramento parece ser promovido pela diminuição do processamento antecipatório, ambos contribuindo para o desfecho de melhora dos sintomas observados a partir de tratamento com terapia cognitiva-comportamental em grupo (HAYES-SKELTON e MARANDO-BLANCK, 2019). Dessa forma, a capacidade de descentramento parece constituir mais um mecanismo terapêutico compartilhado entre tratamentos psicológicos e substâncias psicodélicas. Dentre os 7 artigos revisados nesse trabalho que avaliaram os efeitos da ayahuasca sobre a capacidade de descentramento, 6 apresentaram aprimoramento 24 horas após a experiência com ayahuasca. Os efeitos da bebida sobre o desempenho em avaliação de descentramento só foram superados por indivíduos submetidos ao MBSR, o que reforça a sugestão de compartilhamento de potenciais mecanismos terapêuticos entre a ayahuasca e processos meditativos.

Os estudos disponíveis acerca dos efeitos da ayahuasca sobre o descentramento apresentaram padrão de aprimoramento sustentado após 24 horas, 7 e 15 dias, 3, 6 e 12 meses. De forma semelhante SANTOS *et al.* (2022) identificaram aprimoramento da capacidade de descentramento desde a 8ª sessão da terapia de compaixão baseada no apego [*attachment-based compassion therapy* (ABCT-16)] até 3,5 meses após o término do tratamento. Em contraponto, a frequência de sonhos lúcidos investigada por BAIRD *et al.* (2019) em indivíduos com experiência em meditação, sendo essa intimamente influenciada pela capacidade de descentramento, não apresentou correlação com os anos de experiência, a duração de tempo gasto ou a frequência na prática meditativa. Ao analisar paralelamente esses dados, parece haver mecanismos de instauração e perpetuação diferentes entre a descentralização promovida pelas práticas meditativas ou pela ayahuasca. Dessa forma, é necessário o aprofundamento de estudos acerca dos

mecanismos de instauração e perpetuação dos efeitos benéficos do descentramento, bem como a investigação da ocorrência detalhada desses mecanismos quando promovidos por substâncias psicodélicas como a ayahuasca.

Outro importante fator investigado no campo da ayahuasca é a flexibilidade cognitiva, que consiste em um construto sobre a habilidade do indivíduo em alternar estratégias cognitivas e comportamentais em resposta às demandas do ambiente (DEAK, 2003; DIAMOND, 2013). Nesse sentido, os estudos revisados apresentaram resultados variados e, em alguns casos, conflitantes, incluindo aumento ou diminuição de parâmetros de flexibilidade cognitiva após a experiência com ayahuasca. Uma possível explicação é a variedade de ferramentas utilizadas, incluindo testes neuropsicológicos como *Stroop*, PCT, PLMT, WPCST e ferramentas de autorrelato como CFS e AAQ-II. Por exemplo, uma meta-análise desenvolvida por HOWLETT *et al.* (2021) aponta para problemas metodológicos e relatórios generalizados acerca das definições e avaliações sobre flexibilidade cognitiva. Demonstra ainda, que as abordagens de autorrelato e testes neuropsicológicos podem não representar avaliações distintas quanto a um mesmo construto acerca da flexibilidade cognitiva, e, portanto, o intercâmbio e as generalizações entre as mesmas devem ser evitados.

No entanto, mesmo quando considerados os resultados obtidos apenas por testes neuropsicológicos, ainda são presentes dados conflitantes. Enquanto as análises subagudas sobre os efeitos da ayahuasca sobre acurácia e tempo de reação avaliadas pelo *Stroop* apresentaram aprimoramento na flexibilidade cognitiva (BOUSO *et al.*, 2013; MURPHY-BEINER e SOAR, 2020), os resultados do WPCST não mostraram diferença no tempo de reação em fase subaguda (MURPHY-BEINER e SOAR, 2020). Ao serem avaliados os efeitos da ayahuasca em fase aguda, foram identificados aumento do pensamento divergente e diminuição do pensamento convergente (KUYPERS *et al.*, 2016). Essa condição é corroborada por um estudo com dietilamida do ácido lisérgico (LSD), um psicodélico sintético com ação agonista de receptores serotoninérgicos, que promoveu aumento da originalidade e diminuição do pensamento convergente em avaliações de fase aguda (WIEßNER *et al.*, 2022). Entretanto, também existem estudos observando a situação inversa, com aumento de pensamento convergente em avaliação subaguda e persistência do efeito até 4 semanas após a sessão (UTHAUG *et al.*, 2018a; KIRAGA *et al.*, 2021).

Apesar das dificuldades em definição e mensuração avaliativa, a flexibilidade cognitiva é um campo de alta relevância que integra processos centrais de função executiva como atenção, inibição, memória de trabalho e alternância (DAJANI e UDDIN, 2015). Como apresentado na síntese crítica desenvolvida no presente estudo, a ayahuasca é capaz de promover a diminuição da evitação experimental, que foi correlacionada a melhora dos sintomas de luto (GONZÁLEZ *et al.*, 2020), sugerindo potencial efeito terapêutico da bebida em condições traumáticas e/ou desafiadoras. Nesse sentido, foi observado que o desempenho de alta flexibilidade cognitiva pode apresentar papel protetivo contra sintomas severos relacionados a trauma recente em casos de estresse pós-traumático, atuando como componente potencialmente importante para resiliência em situações de ameaça (BEN-ZION *et al.*, 2018). Além disso, condições como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e condições neurodegenerativas como Alzheimer e a demência, por exemplo, apresentam déficits em flexibilidade cognitiva como parte central da sintomatologia (SAEGER e OLSON, 2021; YIN *et al.*, 2022). Portanto, é interessante a realização de estudos amplos, com metodologia sistemática e melhores condições de controle que avaliem criticamente os efeitos da ayahuasca sobre a flexibilidade cognitiva, valendo-se de ferramentas adequadas e coerentes para tais avaliações.

Acerca da memória, RUFFELL e colaboradores (2021) identificaram uma diminuição de generalidade excessiva em memórias de valência negativa. Memórias autobiográficas que apresentam generalidade excessiva são sugeridas como resultado de processos inibitórios envolvidos na competição entre memórias concorrentes, o que tende a promover aumento em recordação de memórias gerais e diminuição de memórias específicas (MATSUMOTO *et al.*, 2021). A diminuição de generalidade excessiva em memórias de valência negativa observada por RUFFEL *et al.* (2021) pode ser interpretada segundo os achados de FARINA *et al.* (2019) que sugerem a diferença de generalidade excessiva em memórias autobiográficas apenas ao comparar populações saudáveis e depressivas. As memórias de valência negativa excessivamente generalizadas foram anteriormente propostas como fator etiológico da depressão (DALGLEISH *et al.*, 2007). Portanto, de acordo com a literatura disponível a diminuição de memórias negativas promovida pela ayahuasca parece sugestiva a um possível mecanismo relacionado a melhora dos sintomas depressivos, como já foi

observado em revisões sistemáticas anteriores (DOS SANTOS *et al.*, 2016; DOS SANTOS *et al.*, 2018; LEGER e UNTERWALD, 2022).

A memória de trabalho foi identificada como alvo de prejuízo seletivo durante os efeitos agudos da ayahuasca em bebedores ocasionais (BOUSO *et al.*, 2013). Entretanto, a revisão sistemática e meta-análise desenvolvida por (BASEDOW *et al.*, 2021) aponta para ausência de relação aparente entre o desempenho da memória de trabalho e o uso regular de psicodélicos serotoninérgicos. Por outro lado, um estudo qualitativo investigando efeitos da ayahuasca sobre a dependência aponta para a recuperação e ressignificação de memórias traumáticas como base de reestruturação do processo terapêutico (LOIZAGA-VELDER e VERRES, 2014), enquanto outro trabalho destaca o papel da experiência mística e dos *insights* provenientes dessa condição promovida pela ayahuasca como prováveis mecanismos para extinção ou diminuição da dependência (DALDEGAN-BUENO *et al.*, 2022). Além disso, diversos estudos pré-clínicos apontam que a ayahuasca pode influenciar memórias envolvidas com processos emocionais e a memória relacionada ao potencial reforçador de substâncias (FAVARO *et al.*, 2015; LIMA *et al.*, 2015; NOLLI *et al.*, 2020; GIANFRATTI *et al.*, 2022).

De forma geral, é possível identificar a fragilidade de evidências que apresentem efeitos da ayahuasca agudos ou a longo prazo sobre a memória. Estudos futuros devem investir em delineamentos que permitam maior controle de variáveis e ferramentas adequadas especificamente para cada aspecto de memória investigado, sendo relevante a comparação crítica entre bebedores ocasionais, experientes e grupo controle. Os resultados dessas pesquisas devem esclarecer, além dos efeitos da ayahuasca sobre as diferentes facetas da memória, os possíveis mecanismos de integração desses efeitos na mudança de hábitos e qualidade de vida dos indivíduos.

Outros desfechos identificados nessa revisão foram investigados com menor frequência, sendo seus resultados baseados em poucos ou apenas um estudo. Os resultados sobre alterações na percepção partem de análises distintas, enquanto CAMPAGNOLI *et al.* (2020b) avaliou a percepção de duração de um estímulo externo, DOS SANTOS, OSÓRIO, *et al.* (2021) analisou a autopercepção dos indivíduos investigados. As evidências de melhora na autopercepção do discurso parecem não estar relacionadas a mecanismos de ansiedade, o que abre margem para investigação de outros possíveis mecanismos mediadores. Um estudo com camundongos submetidos a administração repetida de microdoses de LSD apresentou melhora do comportamento

social mediado pela potencialização da neurotransmissão em 5-HT<sub>2A</sub> e receptores AMPA glutamatérgicos (GREGORIO *et al.*, 2021). Além disso, ressaltamos aqui a relevância das sensações de calma e tranquilidade relatadas pelos indivíduos, que poderiam ser mediadas através de efeitos já discutidos nesse trabalho como aspectos de *mindfulness*, a exemplo das capacidades de observação, descrição, ação consciente e não julgamento, atuando na promoção desse estado de tranquilidade e abertura para a experiência proposta durante a avaliação (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.*, 2016; SOLER *et al.*, 2016; SAMPEDRO, F. *et al.*, 2017; SOLER, J. *et al.*, 2018; UTHAUG *et al.*, 2018b; MURPHY-BEINER e SOAR, 2020; UTHAUG *et al.*, 2021a).

Quanto a análise de percepção de duração de estímulo sonoro, a subestimação de duração do estímulo sugere que a ayahuasca não promove distorção temporal. A literatura acadêmica apresenta indícios de que as alterações de percepção temporal estejam relacionadas a atividade de 5-HT<sub>2A</sub>, atribuindo um papel importante à serotonina na percepção de tempo (HALBERSTADT *et al.*, 2016). Entretanto, a superestimação do tempo não parece estar restrita a mecanismos serotoninérgicos, uma vez que indivíduos inexperientes no consumo de *Cannabis* spp. apresentaram superestimação e subprodução do tempo após administração do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) (SEWELL *et al.*, 2013). Em contraponto, o LSD parece promover a dilatação de intervalos suprasegundos (YANAKIEVA *et al.*, 2019), o que reforça a hipótese de distorção temporal mediada por psicodélicos serotoninérgicos. É interessante que novos estudos avaliem os efeitos agudos da ayahuasca sobre a percepção temporal, levando em conta as implicações da metodologia aplicada como a necessidade de resposta motora e a duração do estímulo a ser avaliado, que podem atuar como confundidores sobre os resultados esperados.

De forma interessante, os estudos disponíveis apontam para ausência de efeito da ayahuasca sobre o reconhecimento de emoções faciais (ROCHA *et al.*, 2019; DOS SANTOS, OSÓRIO, *et al.*, 2021). As evidências acerca da modulação de substâncias psicodélicas sobre essa habilidade são conflitantes. A revisão sistemática desenvolvida por ROCHA *et al.* (2019) apresentou tanto diminuição quanto aumento do tempo de reação e da acurácia no reconhecimento de emoções faciais mediada pela psilocibina (SCHMIDT *et al.*, 2013; BERNASCONI *et al.*, 2014; GRIMM *et al.*, 2018; STROUD *et al.*, 2018). Os artigos revisados com uso de LSD também identificaram diminuição da acurácia em faces de medo (DOLDER *et al.*, 2016), além de aumento (ROSEMAN *et*

*al.*, 2018) ou diminuição da atividade da amígdala (MUELLER *et al.*, 2017). É importante salientar que apesar do LSD, a psilocibina e a ayahuasca compartilham a ação agonista de 5-HT<sub>2A</sub>, essa última também é composta por alcaloides β-carbolinas que possuem, dentre outras, ações psicotrópicas, como interação com receptores benzodiazepínicos, serotoninérgicos, imidazolínicos, e dopaminérgicos, bem como ação inibitória de enzimas (BEATO *et al.*, 2021) e que, portanto, generalizações diretas entre essas substâncias podem não ser fidedignas aos seus reais efeitos e mecanismos de ação.

Outros pontos relevantes sobre os estudos primários que avaliaram os efeitos da ayahuasca sobre o reconhecimento de expressões faciais é que nenhum deles realizou cálculo estimado de tamanho de amostra e ambos apresentaram amostras relativamente pequenas, com 8-10 indivíduos por grupo em ambos os trabalhos (DOS SANTOS, OSORIO, *et al.*, 2021; ROCHA, J. M. *et al.*, 2021). Além disso, a metodologia utilizada para mensurar essa habilidade não apresentava tempo limite para resposta, permitindo que os indivíduos, por exemplo, aguardassem até que a expressão apresentasse maior intensidade para classificá-la. Em contrapartida, diferentes abordagens têm sido sugeridas no campo do reconhecimento facial e trazem novas informações interessantes sobre o mecanismo desse processamento. Por exemplo, LI *et al.* (2022) detalha em seus achados como a decodificação de informações multidimensionais através de técnica de eletroencefalografia (EEG) foi capaz de revelar a dinâmica temporal precisa do processamento de informações multidimensionais em rostos. Dessa forma, é importante que estudos futuros invistam em estratégias de delineamento amostral mais detalhadas e utilizem diferentes abordagens avaliativas que possam fornecer evidências mais precisas acerca dos efeitos da ayahuasca sobre o reconhecimento de emoções em expressões faciais.

Os resultados referentes aos efeitos da ayahuasca sobre a regulação emocional, capacidade de autocompaixão e autoconfiança, por outro lado, parecem confluir ao potencial benéfico da bebida sobre aspectos emocionais autodirecionados. Tanto indivíduos saudáveis quanto indivíduos com características semelhantes ao BPD apresentaram melhora na regulação emocional (DOMINGUEZ-CLAVE *et al.*, 2019) . Indivíduos que sofrem com BPD apresentam a desregulação emocional como fator mais influente nos sintomas (GLENN e KLONSKY, 2009) sendo recentemente sugerida como mediadora do alto risco de suicídio observado nessa população (GRATZ *et al.*,

2022), o que demonstra a relevância de estratégias terapêuticas que aprimorem a capacidade de regulação emocional.

A autocompaixão, ou a diminuição da mesma, pode desempenhar papel relevante em processos psicopatológicos como a automutilação. Um estudo recente com indivíduos jovens identificou atuação atenuante da autocompaixão na relação entre distúrbios alimentares, insatisfação corporal e sofrimento psicológico com a automutilação não suicida (TIE *et al.*, 2022). Diversas abordagens terapêuticas têm apresentado como resultado, dentre outros, o aprimoramento da autocompaixão, como é discutido na revisão sistemática desenvolvida por WILSON *et al.* (2019). Nesse sentido, após uma única dose de ayahuasca foi observado aprimoramento da capacidade de autocompaixão comparável ao observado após processo terapêutico *Attachment-Based Compassion Therapy* (ABCT) (MONTERO-MARIN *et al.*, 2020; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.*, 2021). Dessa forma, se faz interessante o aprofundamento dos estudos sobre a influência da ayahuasca na autocompaixão, principalmente em estratégias investigativas que permitam avaliar os mecanismos de ação de autocompaixão como potencial papel terapêutico, além de analisar como essas modulações diferem em populações clínicas e não-clínicas.

Por fim, elencamos evidências que sugerem o aumento agudo da empatia emocional após administração/exposição à ayahuasca. O aumento da empatia pode representar benefícios tanto para seu agente ativo quanto para o agente para qual a empatia é direcionada. Um estudo qualitativo apresentou a estudantes de enfermagem situações que objetivavam o aprimoramento da empatia, e observou nos alunos uma maior compreensão sobre a relevância de seus cuidados para os pacientes, além de favorecer a adoção de uma postura profissional empática que a longo prazo pode proporcionar aumento do bem-estar do paciente (KNUTSSON *et al.*, 2022). Outro estudo qualitativo investigou qual a percepção de professores sobre a relação deles com alunos com TDAH e quais fatores influenciam esse relacionamento. Foi identificado papel importante da empatia na qualidade de bem-estar dos professores, juntamente com a capacidade de perceber qualidades demonstradas por esses alunos e a motivação dos professores em ensinar alunos com TDAH (KRTEK *et al.*, 2022). De acordo com o exposto, a avaliação detalhada sobre as influências da ayahuasca em diferentes aspectos empáticos seria um ponto relevante para investigações futuras, que poderiam avaliar

criticamente se esses aspectos podem efetivamente representar benefícios em situações práticas de contato entre indivíduos.

## 8. LIMITAÇÕES

A ausência de referências da literatura cinzenta, restrições de idioma e delineamento, exclusão de pesquisas em modelos não-humanos, dissertações e teses representam algumas das limitações presentes nesse estudo. Ademais, houve limitações quanto a restrições de acesso, ausência de dados primários importantes, além da dificuldade em avaliar paralelamente a grande diversidade de contextos, dosagens e padrões de intervenção, ferramentas avaliativas e cronogramas de avaliação. Essas variações podem representar limitações a comparações ou generalizações propostas.

Para além disso, existem alguns fatores nos estudos investigados que apresentam limitações para o campo de uma maneira geral. A ausência e imprecisão de dados sobre as dosagens utilizadas nos estudos primários dificulta a associação entre tais efeitos e suas relações farmacológicas, psicológicas e comportamentais com a dosagem e as proporções de componentes presentes na bebida, visto que esse dado pode trazer indícios interessantes sobre a efetiva atuação da DMT e das  $\beta$ -carbolinas em cada efeito observado. Já foi identificado, por exemplo, que a ação agonista de 5-HT<sub>1A</sub> presta papel importante no controle cognitivo humano (LANGENECKER *et al.*, 2019), bem como o potencial de melhora em aprendizado e memória desempenhado por compostos a base de harmina (LIU *et al.*, 2021). Por mais desafiador que seja buscar uma padronização de doses da ayahuasca, tendo em vista que a bebida é quimicamente complexa, é importante que os estudos apresentem de forma mais detalhada às dosagens e relações de componentes presentes, de forma a fomentar estudos futuros que investiguem com maior profundidade as possíveis interações farmacodinâmicas que acompanham esses efeitos. Além disso, a seletividade quanto a inclusão de indivíduos com ou sem experiência prévia com a ayahuasca, a falta de detalhamento quanto ao grau de experiência prévia com ayahuasca, quando presente, a ausência de randomização e de prova de cegamento podem representar limitações e riscos de vieses que podem influenciar os resultados apresentados por esses estudos.

## 8. CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que a ayahuasca apresenta diferentes níveis de influência sobre aspectos cognitivos, incluindo as capacidades *mindfulness* e de descentramento, a flexibilidade cognitiva, memória, percepção, regulação emocional, autocompaixão e empatia. Não foram identificados prejuízos moderados ou severos sobre nenhum desses aspectos, apesar da sugestão de mecanismos diferentes em amostras com diferentes níveis de experiência prévia com a ayahuasca, provavelmente com desenvolvimento de mecanismo compensatório em bebedores experientes. Os efeitos benéficos da ayahuasca ganham destaque principalmente sobre as capacidades *mindfulness* e de descentramento, onde se concentra o maior número de estudos avaliados e que sugerem evidências mais robustas sobre as influências presentes e os possíveis mecanismos de ação para desencadeamento de tais efeitos. Novos estudos são necessários para aprofundar os conhecimentos acerca dos efeitos da ayahuasca sobre aspectos como flexibilidade cognitiva, memória, percepção e emoções, de forma a confrontar dados conflituosos já existentes e sugerir possíveis explicações sobre os mecanismos presentes nessas interações.

## 9. BIBLIOGRAFIA

ALBUQUERQUE, M. B. B. Epistemologia da ayahuasca e a dissolução das fronteiras natureza/cultura da ciência moderna. **Fragmentos de cultura**, 24, n. 2, p. 179-193, 2014.

ALMEIDA, R. N. *et al.* Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. **Journal Frontiers in psychology**, 10, p. 1234, 2019.

ASSIS, G. L. **A Religião of the Floresta: apontamentos sociológicos em direção a uma genealogia do SantoDaime e seu processo de diáspora**. 2017. Tese de Doutorado, <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-ANYQSW->, Universidade Federal de Minas Gerais Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-ANYQSW>.

ASSIS, G. L.; LABATE, B. C. Dos igarapés da Amazônia para o outro lado do Atlântico: a expansão e internacionalização do Santo Daime no contexto religioso global. **Religião & Sociedade**, 34, p. 11-35, 2014.

ASTIN, J. A. Stress reduction through mindfulness meditation. **Psychotherapy and psychosomatics**

66, n. 2, p. 97-106, 1997.

BAIRD, B. *et al.* Increased lucid dream frequency in long-term meditators but not following mindfulness-based stress reduction training. **Psychology of Consciousness: Theory, Research,**

**Practice**, 6, n. 1, p. 40, 2019.

BARBOSA, P. C. *et al.* Health status of ayahuasca users. **Drug Testing and Analysis**, 4, n. 7-8, p. 601-609, Jul-Aug 2012.

BARBOSA, P. C. *et al.* Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. **Comprehensive Psychiatry**, 71, p. 95-105, Nov 2016.

BARRETT, F. S.; GRIFFITHS, R. R. Classic hallucinogens and mystical experiences: phenomenology and neural correlates. **Behavioral neurobiology of psychedelic drugs**, 36, p. 393-430, 2018.

BASEDOW, L. A. *et al.* Neuropsychological Functioning in Users of Serotonergic Psychedelics—A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in pharmacology**, 12, p. 2516, 2021.

BEATO, A. *et al.*  $\beta$ -Carboline as a privileged scaffold for multitarget strategies in Alzheimer's disease therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, 64, n. 3, p. 1392-1422, 2021.

BEN-ZION, Z. *et al.* Cognitive flexibility predicts PTSD symptoms: observational and interventional studies. **Frontiers in psychiatry**, 9, p. 477, 2018.

BERNASCONI, F. *et al.* Spatiotemporal brain dynamics of emotional face processing modulations induced by the serotonin 1A/2A receptor agonist psilocybin. **Crebral cortex**, 24, n. 12, p. 3221-3231, 2014.

BERNSTEIN, A. *et al.* Decentering and related constructs: A critical review and metacognitive processes model. **Perspectives on Psychological Science**, 10, n. 5, p. 599-617, 2015.

BISHOP, S. R. *et al.* Mindfulness: A proposed operational definition. **J Clinical psychology: Science**, 11, n. 3, p. 230, 2004.

BOGENSCHUTZ, M. P.; POMMY, J. M. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. **Drug testing analysis**, 4, n. 7-8, p. 543-555, 2012.

BÖHLENIUS, H. *et al.* CO/FT regulatory module controls timing of flowering and seasonal growth cessation in trees. **Science**, 312, n. 5776, p. 1040-1043, May 19 2006.

BÖSCHEMEIER, A. G. E.; CAREW, C. K. 'Men,' 'shaman' and 'ayahuasca' as overlapping clichés in the Peruvian vegetalismo. *In: The Expanding World Ayahuasca Diaspora*, 2017. p. 137-156.

BOUSO, J. C. *et al.* Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. **Psychopharmacology (Berl)**, 230, n. 3, p. 415-424, Dec 2013.

BOUSO, J. C. *et al.* Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. **European Neuropsychopharmacol**, 25, n. 4, p. 483-492, Apr 2015.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. TECNOLOGIA, D. d. C. e. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. : J Normas e Manuais Técnicos, : 98 p. 2021.

BREEKSEMA, J. J. *et al.* Psychedelic treatments for psychiatric disorders: A systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. **CNS Drugs**, 34, n. 9, p. 925-946, 2020.

BREMER, B. *et al.* Mindfulness meditation increases default mode, salience, and central executive network connectivity. **Sci Rep**, 12, n. 1, p. 13219, Aug 2 2022.

BREWER, J. A. *et al.* Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 108, n. 50, p. 20254-20259, 2011.

BRITO-DA-COSTA, A. M. *et al.* Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. **Pharmaceuticals (Basel)**, 13, n. 11, Oct 23 2020.

BUCKNER, R. L. *et al.* The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. **Annals of the new York Academy of Sciences**, 1124, n. 1, p. 1-38, 2008.

CALDWELL, P. H. Y. *et al.* Easy guide to searching for evidence for the busy clinician. **Journal of paediatrics child health**, 48, n. 12, p. 1095-1100, 2012.

CALLAWAY, J. C. *et al.* Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. **Journal of Ethnopharmacology**, 65, n. 3, p. 243-256, Jun 1999.

CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark classics in chemical neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). **ACS chemical neuroscience**, 9, n. 10, p. 2344-2357, 2018.

CAMPAGNOLI, A. P. S. *et al.* Subjective time under altered states of consciousness in ayahuasca users in shamanistic rituals involving music. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, 53, n. 8, p. e9278, 2020a.

CAMPAGNOLI, A. P. S. *et al.* Subjective time under altered states of consciousness in ayahuasca users in shamanistic rituals involving music. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 53, n. 8, 2020 2020b.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 109, n. 6, p. 2138-2143, 2012.

CARLINI, E. A. Plants and the central nervous system. **Pharmacol Biochem Behav**, 75, n. 3, p. 501-512, Jun 2003.

CARLSON, L. E. *et al.* The effects of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients: 6-month follow-up. **Supportive care in Cancer**, 9, n. 2, p. 112-123, 2001.

CASTELHANO, J. *et al.* The Effects of Tryptamine Psychedelics in the Brain: A meta-Analysis of Functional and Review of Molecular Imaging Studies. **Front Pharmacol**, 12, p. 739053, 2021.

CRAIG, A. D. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. **Nature reviews neuroscience**, 10, n. 1, 2009.

CRITCHLEY, H. D.; HARRISON, N. A. Visceral influences on brain and behavior. **Neuron**, 77, n. 4, p. 624-638, 2013.

DAJANI, D. R.; UDDIN, L. Q. Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. **Trends in neurosciences**, 38, n. 9, p. 571-578, 2015.

DALDEGAN-BUENO, D. *et al.* Ayahuasca and tobacco smoking cessation: results from an online survey in Brazil. **J Psychopharmacology**, p. 1-16, 2022.

DALGLEISH, T. *et al.* Reduced specificity of autobiographical memory and depression: the role of executive control. **Journal of Experimental Psychology: General**, 136, n. 1, p. 23, 2007.

DAVIS, A. K. *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, 78, n. 5, p. 481-489, 2021.

DE ALMEIDA, M. W. B. **Contrastes e continuidades em uma tradição amazônica: as religiões da ayahuasca**. 2004. - Departamento de Antropologia do Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas.

DE ARAUJO, D. B. *et al.* Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. **Hum Brain Mapp**, 33, n. 11, p. 2550-2560, Nov 2012a.

DE ARAUJO, D. B. *et al.* Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. **Human Brain Mapping**, 33, n. 11, p. 2550-2560, Nov 2012b.

DE VOS, C. M. *et al.* Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. p. 1575, 2021.

DEAK, G. O. The development of cognitive flexibility and language abilities. **Advances in Child Development and Behavior**, v. 10.1016/s0065-2407(03)31007-92003.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual review of psychology**, 64, p. 135, 2013.

DOLDER, P. C. *et al.* LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. **Neuropsychopharmacology**, 41, n. 11, p. 2638-2646, 2016.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. *et al.* Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Res Bull**, 126, n. Pt 1, p. 89-101, Sep 2016.

DOMINGUEZ-CLAVE, E. *et al.* Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, 126, n. Pt 1, p. 89-101, Sep 2016.

DOMINGUEZ-CLAVE, E. *et al.* Ayahuasca improves emotion dysregulation in a community sample and in individuals with borderline-like traits. **Psychopharmacology**, 236, n. 2, p. 573-580, Feb 2019.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. *et al.* Ayahuasca improves emotion dysregulation in a community sample and in individuals with borderline-like traits. **Psychopharmacology (Berl)**, 236, n. 2, p. 573-580, Feb 2019.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. *et al.* Ayahuasca may help to improve self-compassion and self-criticism capacities. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 10.1002/hup.2807p. No Pagination Specified-No Pagination Specified, 2021.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, 11, n. 9, p. 889-902, Sep 2018.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and Challenges. **Risk management and healthcare policy**, 14, p. 901-910, 2021 2021.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 38, n. 1, p. 65-72, Mar 2016.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 41, n. 5, p. 540-550, Sep-Oct 2021.

DOS SANTOS, R. G. *et al.* 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**, 41, n. 5, p. 540-550, Sep-Oct 01 2021.

ELICES, M. *et al.* Compassion and self-compassion: Construct and measurement. **Mindfulness & Compassion**, 2, n. 1, p. 34-40, 2017.

FARINA, F. R. *et al.* Depression diagnoses, but not individual differences in depression symptoms, are associated with reduced autobiographical memory specificity. **British Journal of Clinical Psychology**, 58, n. 2, p. 173-186, 2019.

FAVARO, V. M. *et al.* Effects of long-term ayahuasca administration on memory and anxiety in rats. 10, n. 12, p. e0145840, 2015.

FELSCH, C. L. *et al.* Don't Be Afraid, Try to Meditate-Potential Effects on Neural Activity and Connectivity of Psilocybin-Assisted Mindfulness-Based Intervention for Social Anxiety Disorder: A systematic review. p. 104724, 2022.

FONTANILLA, D. *et al.* The hallucinogen N, N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. **Science**, 323, n. 5916, p. 934-937, 2009.

FOTIOU, E. **From medicine men to day trippers: Shamanic tourism in Iquitos, Peru.** 2010. v. 10.13140/RG.2.2.29990.32327-.

FRECSKA, E. *et al.* The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. **Frontiers Pharmacology**, 7, p. 35, 2016.

GABLE, R. S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. **Addiction**, 102, n. 1, p. 24-34, Jan 2007.

GALVÃO, A. C. *et al.* Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. **Frontiers in psychiatry**, 9, p. 185, 2018.

GAVIOLI, I. L. Default mode, executive control e salience network: estudo das redes neurais de criatividade e processos de criação para as artes cênicas. **Anais ABRACE**, 21, n. 1, 2021.

GIANFRATTI, B. *et al.* Ayahuasca blocks ethanol preference in an animal model of dependence and shows no acute toxicity. **Journal of Ethnopharmacology**, 285, p. 114865, 2022.

GLENN, C. R.; KLONSKY, E. D. Emotion dysregulation as a core feature of borderline personality disorder. **Journal of personality disorders**, 23, n. 1, p. 20-28, 2009.

GOLAN, D. E. *et al.* **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy.** 2ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 985 p. 0781783550.

GONZÁLEZ, D. *et al.* Therapeutic potential of ayahuasca in grief: a prospective, observational study. **Psychopharmacology (Berl)**, 237, n. 4, p. 1171-1182, Apr 2020.

GRAHAM, G.; BECHTEL, W. **A companion to cognitive science.** 1998. 810 p. 9780631218517.

GRATZ, K. L. *et al.* The prospective relation between borderline personality disorder symptoms and suicide risk: The mediating roles of emotion regulation difficulties and perceived burdensomeness. **Journal of Affective Disorders**, 313, p. 186-195, Sep 15 2022.

GREGORIO, D. *et al.* Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 118, n. 5, p. e2020705118, 2021.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of psychopharmacology**, 30, n. 12, p. 1181-1197, 2016.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. **Psychopharmacology (Berl)**, 218, n. 4, p. 649-665, 2011.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. **Journal of psychopharmacology**, 22, n. 6, p. 621-632, 2008.

GRIMM, O. *et al.* Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. **European Neuropsychopharmacology**, 28, n. 6, p. 691-700, 2018.

HALBERSTADT, A. L. *et al.* Effect of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors on temporal discrimination by mice. **Neuropharmacology**, 107, p. 364-375, Aug 2016.

HARTOGSOHN, I. Set and Setting in the Santo Daime. **Front Pharmacol**, 12, p. 651037, 2021.

HASENKAMP, W. *et al.* Mind wandering and attention during focused meditation: a fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. **Neuroimage**, 59, n. 1, p. 750-760, 2012.

HAYES-SKELTON, S. A.; LEE, C. S. Changes in decentering across cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder. **Behavior therapy**, 49, n. 5, p. 809-822, 2018.

HAYES-SKELTON, S. A.; MARANDO-BLANCK, S. Examining the interrelation among change processes: Decentering and anticipatory processing across cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. **Behavior therapy**, 50, n. 6, p. 1075-1086, 2019.

HENDRICKS, P. S. Awe: a putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. **International Review of Psychiatry**, 30, n. 4, p. 331-342, 2018.

HONORATO, B. E. F.; SARAIVA, L. A. S. Ayahuasca e experiências religiosa e cultural entre indígenas da floresta amazônica e nawas das cidades. **REVER: Revista de Estudos da Religião**, 21, n. 1, p. 121-137, 2021.

HOWLETT, C. A. *et al.* Same room-different windows? A systematic review and meta-analysis of the relationship between self-report and neuropsychological tests of cognitive flexibility in healthy adults. **Clinical Psychology Review**, 88, p. 102061, 2021.

HUNT, E. Cognitive science: Definition, status, and questions. **Annual Review of psychology**, 40, p. 603-629, 1989.

KAASIK, H. *et al.* Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. **J Psychoactive Drugs**, 53, n. 1, p. 65-75, Jan-Mar 2021a.

KAASIK, H. *et al.* Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. **Journal of Psychoactive Drugs**, 53, n. 1, p. 65-75, Jan-Mar 2021b.

KABAT-ZINN, J. **Full catastrophe living: Using the wisdom books of your body and mind to face stress, pain, and illness.** New York, New York: Bantam Dell, 1990. 650 p. (J New York, NY, U. 038533122.

KABAT-ZINN, J. Meditation. **Psychooncology**, p. 767-779, 1998.

KABAT-ZINN, J. *et al.* The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. **Journal of behavioral medicine**, 8, n. 2, p. 163-190, 1985.

KABAT-ZINN, J. *et al.* Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing photo therapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). **Psychosomatic medicine**, 60, n. 5, p. 625-632, 1998.

KEISER, M. J. *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs. **Nature**, 462, n. 7270, p. 175-181, Nov 12 2009.

KIRAGA, M. K. *et al.* Persisting Effects of Ayahuasca on Empathy, Creative Thinking, Decentering, Personality, and Well-Being. **Front Pharmacol**, 12, p. 721537, 2021.

KNUTSSON, S. *et al.* An application of the caritative caring approach - nursing students' experiences of practising caring and uncaring encounters by simulation at a clinical training centre. **International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being**, 17, n. 1, p. 2100610, Dec 2022.

KOH, J. *et al.* A single-arm open-label pilot study of brief mindfulness meditation to control impulsivity in Parkinson's disease. **PLoS One**, 17, n. 4, p. e0266354, 2022.

KROSS, E. *et al.* When asking “why” does not hurt distinguishing rumination from reflective processing of negative emotions. **Psychological science**, 16, n. 9, p. 709-715, 2005.

KRTEK, A. *et al.* Ambivalent bonds, positive and negative emotions, and expectations in teachers' perceptions of relationship with their students with ADHD. **International**

**journal of qualitative studies on health and well-being**, 17, n. 1, p. 2088456, Dec 2022.

KUYPERS, K. P. C. *et al.* Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. **Psychopharmacology**, 233, n. 18, p. 3395-3403, Sep 2016.

LABATE, B. C. **Ayahuasca Mamancuma merci beaucoup= internacionalização e diversificação do vegetalismo ayahuasqueiro peruano**. 2011. 334 f., <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/1341618>- Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas Disponível em: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/1341618>.

LABATE, B. C. O processo de regulamentação da ayahuasca no Brasil e na esfera internacional: desafios e implicações %J Revista Periferia. 3, n. 2, 2011.

LABATE, B. C.; ARAÚJO, W. S. **O uso ritual da ayahuasca**. Fapesp, 2002.

LABATE, B. C.; FEENEY, K. O processo de regulamentação da ayahuasca no Brasil e na esfera internacional: desafios e implicações. **Jornal Periferia**, 3, n. 2, 2011.

LANGENECKER, S. A. *et al.* Cognitive control as a 5-ht1a-based domain that is disrupted in major depressive disorder. **Frontiers in Psychology**, 10, p. 691, 2019.

LEGER, R. F.; UNTERWALD, E. M. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. **Psychopharmacology**, 36, n. 1, p. 20-30, Jan 2022.

LI, Y. *et al.* EEG decoding of multidimensional information from emotional faces. **NeuroImage**, 258, p. 119374, 2022.

LIMA, A. J. O. *et al.* Effects of ayahuasca on the development of ethanol-induced behavioral sensitization and on a post-sensitization treatment in mice. **Journal Physiology behavior therapy**, 142, p. 28-36, 2015.

LIU, W. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of harmine derivatives as potent GSK-3 $\beta$ /DYRK1A dual inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 222, p. 113554, 2021.

LOIZAGA-VELDER, A.; VERRES, R. Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence—qualitative results. **Journal of psychoactive drugs**, 46, n. 1, p. 63-72, 2014.

MAIA, L. O. *et al.* The ritual use of ayahuasca during treatment of severe physical illnesses: a qualitative study. **J Psychoactive Drugs**, 53, n. 3, p. 272-282, Jul-Aug 2020.

MATLIN, M. W. **Psicologia cognitiva**. LTC, 2004. 852161392X.

MATSUMOTO, N. *et al.* Repeated retrieval of generalized memories can impair specific autobiographical recall: A retrieval induced forgetting account. 2021.

MCCRACKEN, L. M. *et al.* “Decentering” reflects psychological flexibility in people with chronic pain and correlates with their quality of functioning. **Health Psychology**, 32, n. 7, p. 820-823, 2013.

MCGOWAN, J. *et al.* PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. **Journal of clinical epidemiology**, 75, p. 40-46, 2016.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

MONTERO-MARIN, J. *et al.* **Mindfulness & Compassion**, 11, n. 3, p. 816-828, 2020.

MOREAU, A. W. *et al.* Serotonergic fine-tuning of the excitation–inhibition balance in rat visual cortical networks. **Cerebral Cortex**, 20, n. 2, p. 456-467, 2010.

MOURE, W. G.; SAFRA, G. **Saudades da cura: estudos exploratório de terapêuticas de tradição indígena da Amazônia Peruana**. 2005.

MUELLER, F. *et al.* Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. **Translational psychiatry**, 7, n. 4, p. e1084-e1084, 2017.

MURPHY-BEINER, A.; SOAR, K. Ayahuasca's 'afterglow': improved mindfulness and cognitive flexibility in ayahuasca drinkers. **Psychopharmacology (Berl)**, 237, n. 4, p. 1161-1169, Apr 2020.

NOLLI, L. M. *et al.* Effects of the hallucinogenic beverage ayahuasca on voluntary ethanol intake by rats and on cFos expression in brain areas relevant to drug addiction. **Alcohol**, 84, p. 67-75, 2020.

NOORANI, T. *et al.* Psychedelic therapy for smoking cessation: qualitative analysis of participant accounts. **Journal of Psychopharmacology**, 32, n. 7, p. 756-769, 2018.

OTT, J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. **Journal of psychoactive drugs**, 31, n. 2, p. 171-177, Apr-Jun 1999.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

PALHANO-FONTES, F. *et al.* The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. **PLoS One**, 10, n. 2, p. e0118143, 2015.

PALHANO-FONTES, F. *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological medicine**, 49, n. 4, p. 655-663, 2019.

PASQUINI, L. *et al.* Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. **Journal of Psychopharmacology**, 34, n. 6, p. 623-635, 2020.

PASQUINI, L. *et al.* Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. **J Psychopharmacol**, 34, n. 6, p. 623-635, Jun 2020.

PINKLEY, H. V. Plant admixtures to ayahuasca, the South American hallucinogenic drink. **Lloydia**, 32, n. 3, p. 305-314, 1969.

PIRES, A. P. S. *et al.* Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 31, n. 1, p. 15-23, 2010.

QIU, T. T.; MINDA, J. P. Psychedelic Experiences and Mindfulness are Associated with Improved Wellbeing. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. <https://doi.org/10.1080/02791072.2022.2060773>p. 1-11, 2022.

RAICHLE, M. E. *et al.* A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 98, n. 2, p. 676-682, 2001.

RÄTSCH, C. **The encyclopedia of psychoactive plants: ethnopharmacology and its applications**. Tradução BAKER, J. R. Simon and Schuster, 2005 2005. 1594776628.

REIBEL, D. K. *et al.* Mindfulness-based stress reduction and health-related quality of life in a heterogeneous patient population. **General hospital psychiatry**, 23, n. 4, p. 183-192, 2001.

RENELLI, M. *et al.* An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. **Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity**, 25, n. 2, p. 437-444, Apr 2020.

RIBA, J. *et al.* Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, 306, n. 1, p. 73-83, Jul 2003.

ROCHA, J. M. *et al.* Serotonergic hallucinogens and recognition of facial emotion expressions: a systematic review of the literature. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, 9, p. 2045125319845774, 2019.

ROCHA, J. M. *et al.* Effects of ayahuasca on the recognition of facial expressions of emotions in naive healthy volunteers: A pilot, proof-of-concept, randomized controlled trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 41, n. 3, p. 267-274, 2021.

ROCHA, J. M. *et al.* Effects of Ayahuasca on the Recognition of Facial Expressions of Emotions in Naive Healthy Volunteers: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized Controlled Trial. **Journal of clinical psychopharmacology**, 41, n. 3, p. 267-274, May-Jun 01 2021.

ROSE, I. S.; LANGDON, E. J. **Diálogos (neo) xamânicos: encontros entre os Guarani e a ayahuasca.** 2010. 83-113 f., <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/94689>- Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, Universidade Federal de Santa Catarina Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/94689>.

ROSEMAN, L. *et al.* Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. **Neuropharmacology**, 142, p. 263-269, 2018.

RUFFELL, S. G. D. *et al.* Ceremonial Ayahuasca in Amazonian Retreats-Mental Health and Epigenetic Outcomes From a Six-Month Naturalistic Study. **Frontiers in psychiatry**, 12, p. 687615, 2021.

SAEGER, H. N.; OLSON, D. E. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. **Journal of Neurochemistry**, 162, n. 1, p. 109-127, 2021.

SAMPEDRO, F. *et al.* Assessing the psychedelic “after-glow” in ayahuasca users: Post-acute neurometabolic and functional connectivity changes are associated with enhanced mindfulness capacities. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 20, n. 9, p. 698-711, 2017.

SAMPEDRO, F. *et al.* Assessing the Psychedelic "After-Glow" in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 20, n. 9, p. 698-711, Sep 1 2017.

SANTOS, A. *et al.* Attachment-Based Compassion Therapy for Reducing Anxiety and Depression in Fibromyalgia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 19, n. 13, p. 8152, 2022.

SCHENBERG, E. E. *et al.* Acute biphasic effects of ayahuasca. 10, n. 9, p. e0137202, 2015.

SCHMIDT, A. *et al.* The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions. **Journal of Psychopharmacology**, 225, n. 1, p. 227-239, 2013.

SEELEY, W. W. *et al.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. **Journal of Neuroscience**, 27, n. 9, p. 2349-2356, 2007.

SEWELL, R. A. *et al.* Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. **Psychopharmacology (Berl)**, 226, n. 2, p. 401-413, Mar 2013.

SHANON, B. **The Antipodes of the Mind: Charting the Phenomenology of the Ayahuasca Experience.** Oxford University Press, 2002. 475 p. 0199252920.

SHAPIRO, S. L. *et al.* Effects of mindfulness-based stress reduction on medical and premedical students. **Journal of behavioral medicine**, 21, n. 6, p. 581-599, 1998.

SHELINE, Y. I. *et al.* The default mode network and self-referential processes in depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 106, n. 6, p. 1942-1947, 2009.

SIMÃO, A. Y. *et al.* Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. **Medicines (Basel)**, 6, n. 4, Oct 18 2019.

SOLER, J. *et al.* Four Weekly Ayahuasca Sessions Lead to Increases in "Acceptance" Capacities: A Comparison Study With a Standard 8-Week Mindfulness Training Program. **Frontiers in Pharmacology**, 9, Mar 20 2018.

SOLER, J. *et al.* Four Weekly Ayahuasca Sessions Lead to Increases in "Acceptance" Capacities: A Comparison Study With a Standard 8-Week Mindfulness Training Program. **Front Pharmacol**, 9, p. 224, 2018.

SOLER, J. *et al.* Exploring the therapeutic potential of Ayahuasca: acute intake increases mindfulness-related capacities. **Psychopharmacology (Berl)**, 233, n. 5, p. 823-829, Mar 2016.

SOLER, J. *et al.* Assessing decentering: validation, psychometric properties, and clinical usefulness of the experiences questionnaire in a Spanish sample. **Behavior therapy**, 45, n. 6, p. 863-871, 2014.

SPECA, M. *et al.* A randomized wait-list controlled trial: The effects of a mindfulness-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. **Psychosomatic Medicine**, 62, p. 613-622, 2000.

STROUD, J. B. *et al.* Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. **Psychopharmacology**, 235, n. 2, p. 459-466, 2018.

SWANSON, L. R. J. F. i. p. Unifying theories of psychedelic drug effects. p. 172, 2018.

TAPPER, K.; AHMED, Z. A mindfulness-based decentering technique increases the cognitive accessibility of health and weight loss related goals. **Frontiers in Psychology**, 9, p. 587, 2018.

TIE, B. *et al.* Body dissatisfaction and non-suicidal self-injury among Chinese young adults: a moderated mediation analysis. **Eat Weight Disord**, 27, n. 6, p. 2051-2062, Aug 2022.

UDDIN, L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. **Nature reviews neuroscience**, 16, n. 1, p. 55-61, 2015.

UTHAUG, M. V. *et al.* A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. **Psychopharmacology (Berl)**, 238, n. 7, p. 1899-1910, Jul 2021a.

UTHAUG, M. V. *et al.* A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. **Psychopharmacology**, 238, n. 7, p. 1899-1910, 2021b.

UTHAUG, M. V. *et al.* Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. **Psychopharmacology (Berl)**, 235, n. 10, p. 2979-2989, Oct 2018a.

UTHAUG, M. V. *et al.* Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. **Psychopharmacology**, 235, n. 10, p. 2979-2989, Oct 2018b.

VAN ELK, M. *et al.* Effects of psilocybin microdosing on awe and aesthetic experiences: a preregistered field and lab-based study. **Psychopharmacology**, 239, n. 6, p. 1705-1720, 2021.

VOLLENWEIDER, F. X. *et al.* Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. **Neuroreport**, 9, n. 17, p. 3897-3902, 1998.

WALDSTEIN, A. Smoking as Communication in Rastafari: Reasonings with 'Professional' Smokers and 'Plant Teachers'. **Ethnos**, 85, n. 5, p. 900-919, Oct 19 2020.

WIEßNER, I. *et al.* LSD and creativity: Increased novelty and symbolic thinking, decreased utility and convergent thinking. **Journal of Psychopharmacology**, 36, n. 3, p. 348-359, 2022.

WILLIAMS, K. A. *et al.* Evaluation of a wellness-based mindfulness stress reduction intervention: A controlled trial. **American Journal of Health Promotion**, 15, n. 6, p. 422-432, 2001.

WILSON, A. C. *et al.* Effectiveness of self-compassion related therapies: A systematic review and meta-analysis. **Mindfulness**, 10, n. 6, p. 979-995, 2019.

WINKELMAN, M. Drug tourism or spiritual healing? Ayahuasca seekers in Amazonia. **J Psychoactive Drugs**, 37, n. 2, p. 209-218, Jun 2005.

YANAKIEVA, S. *et al.* The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Psychopharmacology (Berl)**, 236, n. 4, p. 1159-1170, Apr 2019.

YIN, W. *et al.* Altered neural flexibility in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Mol Psychiatry**, v. 10.1038/s41380-022-01706-4Jul 22 2022.

ZHOU, J.; SEELEY, W. W. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. **Biological psychiatry**, 75, n. 7, p. 565-573, 2014.