

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Luis Felipe Dos Santos Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas
da Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG

Abril - 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Avaliação do potencial carcinogênico do chá de ayahuasca em *Drosophila melanogaster*

Luis Felipe Dos Santos Silva

Alexandre Azenha Alves de Rezende

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas
da Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG

Abril - 2024

AGRADECIMENTOS

Como de costume, vou começar agradecendo a Deus em todas as suas formas, por servir como um guia. Assim como agradecer a todos meus familiares, com ênfase nos meus pais, Zenilsa e Cleiton, que fizeram de tudo para me manter estável e bem, durante esses anos longe. Agradeço a todos eles por sempre me apoiarem e darem mais motivação, através do orgulho que sempre sentiram de mim, desde a minha primeira conquista, que foi entrar na Universidade, que sempre foi um sonho da minha mãe, a qual nunca deixou de me incentivar a estudar em qualquer circunstância, servindo como base e exemplo para meu crescimento, a qual eu tenho extremo orgulho e que me motiva a nunca desistir.

Agradeço imensamente ao meu professor, orientador, mentor e amigo Alexandre Azenha, que me deu a oportunidade de fazer parte da sua equipe de orientandos. Me ensinou tudo o que eu sei sobre genética, mutagênese experimental, piadas ruins e mais além... Fez o meu amor pela biologia se tornar ainda maior, muito obrigado por tudo, pode ter certeza que vou sempre lembrar das piadinhas e dos conselhos, você é um ser humano incrível e assim serve de exemplo para muitos.

Agradeço ao Programa de Educação Tutorial (PET), pelo auxílio da bolsa. Assim como, ao grupo que esteve presente comigo, com o qual aprendi muita coisa importante, que me ajudou a ser a pessoa que sou hoje. No entanto, nada disso teria acontecido se não fosse outra pessoa incrível, que eu tive a oportunidade de conhecer e conviver, a minha tutora Gabriela Lícia, sempre nos motivando a trabalhar da melhor forma, para nosso desenvolvimento em grupo e pessoal, assim, proporcionando memórias intrínsecas em cada membro de uma forma única.

Outra equipe que eu agradeço muito é a do LABGEN, composta por Luciana,

Eduardo, Giovana, Maria Eduarda e Bernardo, pelos vários momentos de risadas, conversas e discussões construtivas, mas sempre com união.

Agradeço a cada um dos meus amigos e colegas que fizeram parte dessa minha jornada, seja direta ou indiretamente, em especial a Júlio Ramos, Yago Rafael, Gabriela Larissa, Iago Cristiano, Letícia, Ingrid, Masciel e aos já citados anteriormente, além de tantos outros.

E claro, agradeço às minhas professoras, Profa. Dra. Juliana Aparecida Povh e à Profa. Ma. Vanessa Suzuki Kataguirí, por terem aceitado fazer parte da banca examinadora, além de dedicar um pouco do seu tempo para ler e corrigir o meu trabalho.

Agradeço a todos os demais professores do curso de Ciências Biológicas, os quais se dedicam incansavelmente para nos proporcionar um ótimo aprendizado. Assim como a Universidade Federal de Uberlândia, *Campus* Pontal, que me proporcionou uma excelente educação e também muitas oportunidades.

RESUMO

Ayahuasca é uma bebida psicoativa usada principalmente pelos povos indígenas. Seu preparo envolve a cocção do cipó *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton com folhas de *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. O êxtase vem da combinação da dimetiltryptamina do arbusto, com alcaloides do cipó, que estão associados aos efeitos farmacológicos decorrentes da ingestão. Diante do seu promissor potencial terapêutico e com a necessidade de estudos que avaliem o potencial tóxico da ayahuasca, foi empregado o Teste de Detecção de Tumor Epitelial em *Drosophila melanogaster*. Larvas de terceiro estágio foram tratadas com diferentes concentrações (3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100%) do chá de ayahuasca. As moscas foram analisadas em lupa e a frequência de tumores anotada. Diante dessas condições experimentais, foi possível identificar ação tóxica em todas as concentrações, exceto 3,125%, provavelmente associada às betacarbolinas, que apresentam ação inseticida. Entretanto, não foi identificado efeito carcinogênico associado aos tratamentos com o chá. Dessa forma, sugere-se mais estudos para que a ayahuasca possa ser empregada como prática terapêutica segura no tratamento de diversas patologias.

Palavras-chave: Toxicidade. Alcaloides. Betacarbolinas. Dimetiltryptamina.

SUMÁRIO

Introdução.....	1
Metodologia.....	4
Compostos químicos e meios de cultura.....	4
Teste de detecção de tumor epitelial em <i>Drosophila melanogaster</i>	4
Cruzamento.....	5
Tratamentos.....	5
Fixação de moscas e análise de tumor epitelial.....	5
Análises estatísticas.....	5
Resultados e discussão.....	7
Conclusão.....	12
Referências	13
Apêndice (Normas para publicação da Revista Fitos)	17

Introdução

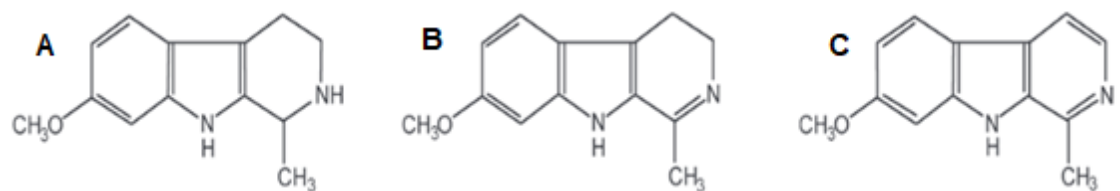
Desde a antiguidade são observadas as propriedades dos alcaloides, consideradas substâncias “mágicas”, destinada a cura ou morte. Estas substâncias estão presentes em plantas alucinógenas, as quais são usadas no preparo de chás por povos originários e comunidades, resultando na origem de cultos e religiões de consumidores destes chás^[1].

Entre os preparos ritualísticos está a ayahuasca. Esta, trata-se de uma bebida psicoativa, usada principalmente pelos povos indígenas, para consagração ritualística de cura. A palavra Ayahuasca é de origem Quéchua (comunidade indígena da floresta amazônica), traduzida como “cipó dos mortos” ou “vinho das almas”^[2].

Ayahuasca é uma bebida preparada a partir de duas plantas distintas, sendo possível encontrar modos de preparo diversos. A preparação mais conhecida, envolve a cocção do cipó *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton, conhecido como mariri, em conjunto com as folhas do arbusto de *Psychotria viridis* Ruiz & Pav, popularmente chamado de chacrona, pertencentes as famílias botânicas Malpighiaceae e Rubiaceae, respectivamente ^[3].

A característica psicoativa, ou de expansão da consciência do chá, é designada pelo composto químico N,N-dimetiltriptamina (DMT), presente na chacrona, sendo um agonista da serotonina e pertencente à família do aminoácido triptamina^[2,4]. Assim, a absorção individual do DMT, pelo organismo, não apresenta efeito psicoativo, pois a enzima monoamina oxidase (MAO), responsável por degradar a serotonina, também degrada o DMT^[5]. O êxtase produzido pela ingestão da bebida decorre da combinação do DMT com os alcaloides presentes no cipó mariri (**FIGURA 1**), sendo os majoritários: harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH), os quais pertencem à classe das beta-carbolinas, atuantes como inibidores da monoamina oxidase (IMAO), assim, permitem que o DMT seja oralmente ativo ^[1,2,6].

FIGURA 1: Estruturas químicas das betacarbolinas: A) Tetrahydroharmina (7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-b-carbolina); B) Harmalina (3,4-dihidro-7, etoxi-1-metil-b-carolina) e C) Harmina (7-metoxi-1-metil-b-carbolina).



Fonte: Adaptado de Pianura *et al.* [7].

Ainda, muito se especula sobre o potencial terapêutico da ayahuasca, melhorando quadros de alcoolismo, depressão, esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, entre outras patologias^[8].

Durante os rituais é recomendado consumir o chá de ayahuasca de estômago vazio e dieta equilibrada durante a semana que antecede a consagração, pois alimentos que contenham tiramina (queijos, por exemplo), podem desencadear distúrbios tóxicos no organismo, uma vez que a MAO também é responsável por degradá-la^[9].

A partir de 1930, a prática do uso da ayahuasca culminou no aparecimento de sistemas religiosos brasileiros como a Barquinha, o Santo Daime e a União do Vegetal^[1,2]. Além de seu uso de cunho religioso, ela também possui aplicação terapêutica. No Brasil, o uso religioso é garantido pela Resolução nº 4 do Conselho Nacional de Políticas Públicas sobre Álcool e outras Drogas (CONAD)^[10]. Em virtude de o uso estar liberado em práticas religiosas no Brasil e, associado aos efeitos farmacológicos decorrentes da ingestão, constituem a necessidade do desenvolvimento de estudos mais aprofundados que avaliem o potencial tóxico das substâncias que a integram.

O apelo mundial para substituição de mamíferos em estudos toxicológicos e genéticos é eminente^[11]. Neste contexto, a *Drosophila melanogaster*, um inseto modelo, é amplamente empregada em estudos de genética e biologia do desenvolvimento^[12]. Estudos recentes demonstram a capacidade de avaliar a toxicidade, mutagenicidade, recombinação e carcinogenicidade de diferentes xenobióticos^[13,14,15]. A conservação evolutiva de genes supressores de tumor entre *D. melanogaster* e mamíferos tem estimulado os estudos

relacionados à indução e o desenvolvimento de tumores nesse inseto, podendo contribuir diretamente para o entendimento da gênese de processos carcinogênicos em humanos [16,17].

As proteínas quinases e CDK (quinase dependente de ciclinas) formam um complexo responsável pelo controle da regulação do ciclo celular. Diversos oncogenes e genes supressores de tumor participam desse controle e o gene recessivo *wts* (*warts*), homólogo ao gene supressor de tumor *LATS1* de mamíferos [16].

O Teste para a Detecção de Clones de Tumor Epitelial (ETT) faz uso de uma linhagem detentora do gene marcador *wts* (*warts*), que está localizado no cromossomo 3 da mosca e é letal para o zigoto quando em homozigose. Por isso, o alelo *warts* é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). Caso ocorra a perda da heterozigose nas células do disco imaginal, haverá formação de clones homozigotos, que são viáveis em conjuntos de células isoladas da larva e se manifestam como tumores na mosca adulta [16,18]. Como esse modelo experimental abrange grande versatilidade no trabalho laboratorial, mostra-se ideal para os testes de detecção de agentes genotóxicos [19].

Diante do acima exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar as atividades tóxica e carcinogênica atribuídas ao chá da ayahuasca, empregando o ETT.

Metodologia

Compostos químicos e Meios de Cultura

A Ayahuasca foi obtida por meio de compra direta do fornecedor "Mãe Terra Nordeste" (CNPJ 42.722.549/0001-30 - <https://maeterranordeste.com.br/>). O etil carbamato (Uretano), foi utilizado como controle positivo e água destilada, como controle negativo. Esta pesquisa está cadastrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen (A8D6EDC).

As linhagens foram mantidas em estoque em frascos de 250 mL, contendo meio de cultura de banana para *D. melanogaster* (1230 mL de água destilada; 234g de banana; 37,5g de fermento; 16,5 g de ágar; 1,5 g de Metilparabeno e 2,0 mL de antibiótico) em temperatura de 25°C e 60% de umidade. Para coleta de larvas, foi utilizado meio de ovoposição, constituído por uma fina camada de ágar (4%) e suplementado com camada constituída de fermento e sacarose. Já para os tratamentos, o purê de batata (Yoki Alimentos S.A.) foi utilizado como meio alternativo.

Teste de detecção de tumor epitelial em *Drosophila melanogaster*

Nesse teste, foram utilizadas duas linhagens de *D. melanogaster*, linhagem *multiple wing hairs* e linhagem *warts*. A linhagem *multiple wing hairs* (*mwh*) apresenta constituição genética *y; mwh jv*. Quando em homozigose recessiva, expressa o marcador *mwh* localizado no braço esquerdo do cromossomo 3 (autossomo), o qual corresponde ao fenótipo de múltiplos pelos em uma única célula da asa, diferente da expressão selvagem do mesmo marcador, que apresenta pelos simples.

Já a linhagem *warts* apresenta o marcador *wts*, que é preservado em homozigose com um balanceador cromossômico (TM3, Sb¹). Dessa forma, quando o marcador *wts* for expresso de modo selvagem, atua como supressor de tumor.

As linhagens permaneceram em frascos estoque com meio de cultura à base de banana, em câmara de segurança biológica, com ciclos luz/escuro (12h:12h), com temperatura e umidade controlada.

Cruzamento

Machos da linhagem *mwh* (*mwh/mwh*) e fêmeas virgens da linhagem *wts* foram cruzados. Deste cruzamento, são geradas duas progênes. Uma progênie trans-heterozigoto marcada (*wts* *+/+ mwh*), conhecida como MH, e outra heterozigoto balanceado (TM3, *Sb*¹ *+/+ mwh*), denominada BH. Para o teste de detecção de tumor epitelial, apenas a geração MH é utilizada, a qual expressa o fenótipo de pelos longos e finos (cabeça e tórax), servido assim, para segregação da geração BH, com pelos curtos e espessos.

Tratamentos

Os tratamentos ocorrem depois que os casais passam cerca de 24h copulando. Decorrido este tempo, os casais foram transferidos para frascos contendo meio de ovoposição, por 8h. Passadas 72 ± 4 h, larvas de terceiro estágio foram lavadas com água corrente e coletadas usando peneiras de malha fina. Na sequência, as larvas coletadas foram depositadas em frascos, contendo o meio alternativo hidratado com chá de ayahuasca nas concentrações: 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100%. Assim como, água destilada como controle negativo e Uretano como o controle positivo. As larvas passaram por tratamento crônico (48h) até completar sua metamorfose. O tratamento foi feito em duplicata. Paralelo ao ETT, a toxicidade das diferentes concentrações foi avaliada em teste de sobrevivência. A toxicidade foi mensurada por meio da taxa de indivíduos adultos que completaram o processo de metamorfose após tratamento.

Fixação de moscas e análise de tumor epitelial

Adultos emergentes oriundos dos diferentes tratamentos foram coletados e armazenados em frascos contendo etanol 70% e analisados em lupa estereoscópica em placa de petri com glicerina, com auxílio de pinças entomológicas. Os resultados foram registrados em uma tabela, com a divisão corporal das moscas (cabeça, olhos, corpo, pernas, asas e halteres)^[18].

Análises estatísticas

A diferença na frequência de tumores em indivíduos tratados com as diferentes concentrações de ayahuasca foi comparada com o controle negativo, empregando o teste *U*, não paramétrico, de Mann-Whitney, utilizando nível de significância $P < 0,05$.

Comparações estatísticas referentes à taxa de sobrevivência das moscas tratadas com ayahuasca e o controle negativo foram feitas por meio do teste do Chi-quadrado para razões de amostras independentes ($p < 0,05$).

Resultados e Discussão

O uso de plantas na medicina popular e em rituais de cura é observado desde a antiguidade. Diversas plantas com potencial alucinógeno são usadas milenarmente por grupos xamânicos em várias regiões do mundo ^[1].

A bebida preparada e conhecida como ayahuasca possui princípios ativos importantes, como as beta-carbolinas, oriundas do cipó, e a DMT, oriunda das folhas do arbusto^[3] e o consumo desta bebida em rituais é permitido no Brasil pelo CONAD^[10].

Embora, a deliberação do chá de ayahuasca, para fins religiosos, em outros lugares (América do Norte e alguns países europeus) enfrentou muitas dificuldades, nas últimas décadas, para que hoje seu uso fosse regulamentado com a finalidade restrita à prática religiosa ^[20].

Estudos com a ayahuasca têm demonstrado outras aplicações potenciais, como na neuroproteção, ação antimicrobiana, atividade hipotérmica e vaso relaxante, efeitos antitumorais, alívio de transtornos alimentares e no tratamento de lesões dérmicas. Contudo, essas propriedades estão ligadas com as doses administradas, sendo a eficácia verificada nas menores concentrações ^[21, 22].

Ademais, na década de 1990 foi realizado um estudo na União do Vegetal, que ficou conhecido como 'Projeto Hoasca', no qual, contou com a participaram de 30 homens, sendo um grupo de 15 usuários e os outros 15 não usuários. Os resultados foram favoráveis aos usuários, que apresentaram melhores desempenhos em testes cognitivos, assim como, a mudança de comportamentos disfuncionais, como a violência, desonestidade, os vícios e outros, consequentes do uso crônico do chá^[20].

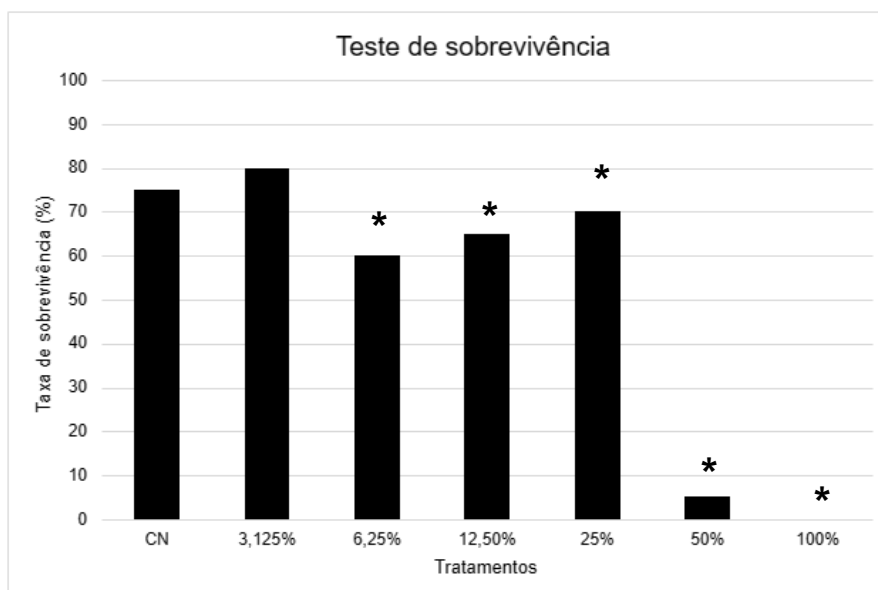
A ayahuasca é uma mistura complexa de origem vegetal e há a necessidade de trabalhos que confirmem o seu consumo seguro, não apenas com finalidades religiosas, mas também na sua futura administração terapêutica.

A quantidade de alcaloides que integram o chá de ayahuasca, ingerido nas cerimônias de consagração, não apresenta toxicidade para o organismo humano, assim como não desencadeiam nenhum comportamento de dependência fisiológica^[5].

Assim, não há como extrapolar a concentração utilizadas nos rituais para a experimentação com *D. melanogaster*. Diante da necessidade de determinar as concentrações a serem testadas, foi estabelecida uma curva de sobrevivência

(**FIGURA 2**). Larvas de terceiro estágio ($72 \pm 4h$), oriundas dos cruzamentos, foram tratadas com diferentes proporções do chá de ayahuasca (6,25; 12,5; 25; 50 e 100%). Diante dos resultados obtidos, pode-se identificar ação tóxica em todas as concentrações, exceto 3,125% (**FIGURA 2**).

FIGURA 2. Taxa de Sobrevivência (%) dos indivíduos tratados com diferentes concentrações de ayahuasca



*Concentrações com diminuição significativa na taxa de sobrevivência ($p < 0,05$). Controle negativo (CN). Fonte: Autores, 2024.

Segundo o processo de coevolução, conhecido como Teoria da Rainha Vermelha, as espécies vegetais estão em constante busca pela sobrevivência, assim como os insetos. Então, o aparecimento de mecanismos evolutivos, para assegurar a permanência da espécie, está presente em ambas^[23].

Mecanismos de defesa das plantas contra insetos podem ser mediados por alcaloides. No cipó, popularmente conhecida como mariri, (*B. caapi*) estão presentes a harmina, harmalina e THH (**FIGURA 1**). Estes alcaloides e seus derivados, possuem atividade ligada à ação inseticida, uma vez que modificam a fisiologia de insetos, representando recurso de defesa contra predação^[24]. Assim, acredita-se que a mortalidade identificada no presente estudo (**FIGURA 2**) esteja relacionada com a presença destes compostos.

Nas últimas décadas, estudos evidenciaram a relação entre mutações e instabilidade genômica, associadas à carcinogênese^[25, 26 e 27]. O ETT faz uso de

uma linhagem que possui o gene marcador *wts* (*warts*), o qual está localizado no cromossomo 3 da mosca e é letal para o zigoto quando em homozigose. Por isso, o alelo *warts* é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico (TM3). Quando ocorrem danos ao DNA e permite a formação de clones homozigotos, estes se manifestam no epitélio da mosca^[18]. A conservação evolutiva de genes supressores de tumor entre *D. melanogaster* e mamíferos tem estimulado os estudos utilizando este modelo experimental, uma vez que pode subsidiar o entendimento dos processos carcinogênicos em humanos^[17,18]. Com o intuito de avaliar o potencial carcinogênico da ayahuasca os indivíduos portadores do marcador *wts* foram analisados com auxílio de lupa. Para análise carcinogênica devem ser analisados os indivíduos oriundos de tratamentos com concentrações inferiores àquelas que apresentam toxicidade. Porém, no presente trabalho todas as concentrações avaliadas foram analisadas com o intuito de verificar se o efeito tóxico poderia influenciar no aumento na frequência de tumores. Aparentemente, de acordo com os resultados obtidos (**TABELA 1**), a indução de tumores não possui relação com a concentração avaliada, sendo que a frequência total de tumores, em todos os tratamentos, não possui diferença significativa quando comparada ao controle negativo (frequência espontânea).

A diferença no número de indivíduos analisados entre os tratamentos deve-se à disponibilidade de indivíduos em cada tratamento, sendo que foram analisados, no mínimo 100 indivíduos.

De acordo com os dados obtidos neste trabalho, pode-se afirmar que nas condições experimentais empregadas, a ayahuasca não apresentou efeito carcinogênico (**TABELA 1**).

Avaliando-se a genotoxicidade, por meio do Teste Cometa, o químico harmina ocasionou danos significativos no DNA, em todas as concentrações aplicadas. Por outro lado, foi demonstrado que a harmina isolada apresenta ação antitumoral, suprimindo o crescimento do tumor de bexiga, através da supressão do processo de angiogêneses ^[25, 26, 27].

Avaliando outros componentes da ayahuasca, como a DMT, apesar de não ser citotóxica^[21], foi possível identificar que este composto pode induzir quebras cromossômicas (efeito clastogênico), uma vez que o DMT possui o grupo N-dimetil em sua estrutura química^[28]. Aparentemente, os efeitos tóxicos e

carcinogênicos da DMT podem estar diretamente ligados à concentração da dose administrada em relação ao peso corporal [21, 29].

Apesar de outros trabalhos terem demonstrado a ausência de genotoxicidade associada ao chá de ayahuasca, este mostrou-se mutagênico para algumas linhagens bacterianas (TA90 e TA100)^[21].

Tabela 1. Frequência de tumores epiteliais observados em descendentes heterozigotos para o gene supressor de tumor *wts* de *Drosophila melanogaster* expostos a diferentes concentrações de ayahuasca

Tratamentos	Número de indivíduos	Frequência de tumores analisados (%)						Total
		olhos	cabeça	asas	corpo	pernas	halteres	
Controle negativo	130	0,007 (01)	0,03 (04)	0,038 (05)	0,046 (06)	0,007 (01)	0,00 (00)	0,013 (17)
Controle positivo	130	0,03 (04)	0,06 (08)	0,09 (12)	0,16 (21)	0,06 (08)	0,038 (05)	0,446 (58)*
Ayahuasca 100%	100	0,00 (00)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,00 (00)
Ayahuasca 50%	100	0,00 (00)	0,02 (02)	0,01 (01)	0,04 (04)	0,01 (01)	0,00 (00)	0,08 (08)
Ayahuasca 25%	100	0,00 (00)	0,00 (00)	0,05 (05)	0,06 (06)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,11 (11)
Ayahuasca 12,5%	100	0,00 (00)	0,00 (00)	0,01 (01)	0,13 (13)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,14 (14)
Ayahuasca 6,25%	100	0,00 (00)	0,02 (02)	0,03 (03)	0,05 (05)	0,00 (00)	0,00 (00)	0,1 (10)
Ayahuasca 3,13%	160	0,00 (00)	0,012 (02)	0,043 (07)	0,05 (08)	0,013 (02)	0,00 (00)	0,118 (19)

*Valores considerados diferentes do controle negativo ($p \leq 0,05$). Controle Negativo: Água ultrapura; Controle positivo: etil carbamato(178,18mg/mL).

Os resultados de avaliações anteriores, assim como do presente trabalho, sofrem a influência de diferentes formas de obtenção do chá, cultivo das plantas empregadas, além da influência de fatores ambientais que possam alterar a concentração dos alcaloides. Em um estudo realizado há quase quarenta anos, por Mckenaa e colaboradores ^[7], foram encontrados, em 100 mL do chá de ayahuasca, cerca de 60 mg de DMT, 41 mg de harmalina, 467 mg de harmina e 160 mg de THH, entretanto, em outro estudo mais recente, realizado por Pires e colaboradores ^[30], em 2009, estabeleceu as seguintes concentrações: 31 a 73 mg de DMT, 64 a 172 mg de harmalina, 37 a 83 mg de harmina e 21 a 67 mg de THH.

Terapias tradicionais são conhecidas desde as civilizações antigas e esta prática foi preservada ao longo dos séculos, por meio da experimentação o que permitiu isolar as primeiras drogas utilizadas na medicina moderna. O número de publicações sobre o potencial terapêutico dessas plantas ou substâncias naturais, incluindo seu uso em pessoas não responsivas às abordagens convencionais, está aumentando a cada ano e neste contexto, recentemente foram publicadas revisões sobre a ayahuasca no que tange aos seus aspectos históricos, efeitos fisiológicos e potenciais terapêuticos.

Conclusão

A busca por novas terapias, como o uso ayahuasca, tem ganhado destaque no campo das pesquisas, buscando conhecer os mecanismos de ação dos compostos presentes nestas misturas complexas de origem vegetal com o intuito de garantir o uso seguro, uma vez que alguns metabólitos secundários podem ser tóxicos, tornando imprescindíveis os estudos de avaliação toxicológica.

Há a eminente necessidade de novas práticas terapêuticas, que possam auxiliar no tratamento de patologias neurológicas e de dependências. Os efeitos tóxicos associados à ayahuasca são inerentes ao modelo biológico utilizado neste estudo. Até o presente momento, não há evidências deste mesmo efeito, após o uso e durante as consagrações ritualísticas por humanos. A ausência de efeito carcinogênico aplicando-se o ETT demonstra que não houve danos ao material genético. Por outro lado, o chá da ayahuasca é uma mistura complexa de produtos de origem vegetal e, há a necessidade de mais trabalhos que confirmem a aplicação segura, não apenas com finalidades religiosas, mas também subsidiar a sua futura administração terapêutica.

Referências

1. Martinez ST, Almeida MR, Pinto AC. **Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil**. Quím. Nova. 2009; p. 2501-2507. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000900047>]. [acesso em 07 jan. 2024].
2. Assis GL, Rodrigues JA. **De quem é a ayahuasca? Notas sobre a patrimonialização de uma “bebida sagrada” amazônica**. Religião e Sociedade. 2017; p. 46-70. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/0100-85872017v37n3cap02>]. [acesso em 07 jan. 2024].
3. McKenna DJ, Callaway JC, Grob CS. **The scientific investigation of ayahuasca: a review of past and current research**. The Heffer Review of Psychedelic Research. 1998. Disponível em: [<https://www.heffter.org/wp-content/uploads/2020/04/chapter10.pdf>]. [acesso em 17 jan. 2024].
4. Aghajanian, GK, Marek GJ. **Serotonin and Hallucinogens**. Neuropsicofarmacol. 1999; 21 (1): p. 16–23. Disponível em: [[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00135-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00135-3)]. [acesso em 17 jan. 2024].
5. Santos RG. **Ayahuasca: neuroquímica e farmacologia**. SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drogas, (Ed. port.). 2007. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762007000100007&lng=pt&nrm=iso]. [acesso em: 03 mar. 2024].
6. McKenna DJ, Towers GHN, Abbott F. **Monoamino oxidase inhibitors in south american hallucinogenic plants: tryptamine and β -carboline constituents of Ayahuasca**. J Ethnopharmacol. 1984; 10(1): p. 195-223. Disponível em: [[https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)]. [acesso em 17 jan. 2024].
7. Pianura AS, Martinez GB, Silva CP. **Ayahuasca – aspectos botânicos e farmacológicos**. Rev Brasileira de Ciências da Saúde. 2009. Disponível em: [https://www.seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/527/372]. [acesso em: 16 mar. 2024].
8. McKenna DJ. **Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges**. Pharmacology Therapeutics. 2004; 102: p. 111-129. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>]. [acesso em 08 mar. 2024].

2024].

9. Costa MCM, Figueiredo MC, Cazenave SOS. **Ayahuasca: Uma abordagem toxicológica do uso ritualístico**. Archives of Clinical Psychiatry. 2005; p. 310-318. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000600001\]](https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000600001). [acesso em: 18 mar. 2024].
10. Assisi JT, Conceicao MIG. **Compreensão de sentidos atribuídos à ayahuasca: percursos terapêuticos do uso ritualístico**. Rev da Abordagem Gestáltica. 2020; 26 (2): p. 162-174. Disponível em: [\[http://dx.doi.org/10.18065/2020v26n2.4\]](http://dx.doi.org/10.18065/2020v26n2.4). [acesso em 03 mar. 2024].
11. Siddique HR, Chowdhuri DK, Saxena DK, Dhawan A. **Validation of *Drosophila melanogaster* as an *in vivo* model for genotoxicity assessment using modified alkaline Comet assay**. Mutagenesis. 2005; 20: p. 285-290. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1093/mutage/gei032\]](https://doi.org/10.1093/mutage/gei032). [acesso em 03 jan. 2024].
12. Roberts DB. ***Drosophila melanogaster*: the model organism**. Entomol Exp Appl. 2006; p. 93–103. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1111/j.1570-8703.2006.00474.x\]](https://doi.org/10.1111/j.1570-8703.2006.00474.x). [acesso em 03 jan. 2024].
13. Naves MPC, de Moraes CR, Spanó MA, de Rezende AAA . **Mutagenicity and recombinogenicity evaluation of bupropion hydrochloride and trazodone hydrochloride in somatic cells of *Drosophila melanogaster***. Food and Chemical Toxicology. 2019; p. 1-10. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.06.004\]](https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.06.004). [acesso em 03 jan. 2024].
14. Oliveira VC, Neves MPC, de Moraes CR, Constante SAR, Orsolin PC, Alves BS, *et al.* **Betulinic acid modulates urethane-induced genotoxicity and mutagenicity in mice and *Drosophila melanogaster***. Food and Chemical Toxicology. 2020; p. 1-11. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111228\]](https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111228). [acesso em 05 fav. 2024].
15. Vasconcelos MA, Orsolin PC, Oliveira VC, Lima PMAP, Neves MPC, de Moraes CR, *et al.* **Modulating effect of vitamin D3 on the mutagenicity and carcinogenicity of doxorubicin in *Drosophila melanogaster* and *in silico* studies**. Food and Chemical Toxicology. 2020; p. 1-11. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111549\]](https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111549). [acesso em 05 fev. 2024].
16. Eeken J, Klink I, Veen B, Pastink A, Ferro W. **Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor**

- supressor gene wts.** Environmental and Molecular Mutagenesis. 2002; 40: p. 277-282. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/em.10119>]. [acesso em 05 fev. 2024].
17. Justice RW, Zilian O, Woods DF, Noll M, Bryant PJ. **The *Drosophila* tumor suppressor gene *warts* encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation.** Genes & Development. 1995; 9: p. 534-546. Disponível em: [<https://doi.org/10.1101/gad.9.5.534>]. [acesso em 15 fev. 2024].
 18. Sidorov RA, Ugnivenk OEG, Khovanova EM, Belitsky GA. **Induction of tumor clones in *Drosophila melanogaster wts/+* heterozygotes with chemical carcinogenes.** Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2001; 498: p. 181-191. Disponível em: [[https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00277-7](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00277-7)]. [acesso em 15 fev. 2024].
 19. Tagorti G, Kaya B. **Publication trends of somatic mutation and recombination tests research: a bibliometric analysis (1984–2020).** Genomics and informatics. 2022; 20 (1). Disponível em: [<https://doi.org/10.5808%2Fgi.21083>]. [acesso em 04 abr. 2024].
 20. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. **Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness.** Bentham Science. 2019; 17 (2): p 108-128. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>]. [acesso em 24 abr. 2024].
 21. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. **A systematic review on the therapeutic effects of Ayahuasca.** Plants. 2023. Disponível em: [<https://doi.org/10.3390%2Fplants12132573>]. [acesso em 08 mar. 2024].
 22. Ruffell SGD, Crosland-Wood M, Palmer R, Netzband N, Tsang W, Weiss B, *et al.* **Ayahuasca: A review of historical, pharmacological, and therapeutic aspects.** PCN Rep. 2023; 2e146: p. 1-20. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/pcn5.146>]. [acesso em 08 mar. 2024].
 23. Strotz LC, Simões M, Girard MG, Laura B, Kimmig J, Lieberman BS. **Getting somewhere with the Red Queen: chasing a biologically modern definition of the hypothesis.** Biology Letters. 2018; 14: p. 2-7. Disponível em: [<https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0734>]. [acesso em 24 mar. 2024].
 24. Zeng Y, Zhang Y, Weng Q, Hu M, Zhong G. **A Cytotoxic and insecticidal**

- activities of derivatives of harmine, a natural insecticidal component isolated from *Peganum harmala*.** *Molecules*. 2010; 15 (11): p. 7775-7791. Disponível em: [<https://doi.org/10.3390/molecules15117775>]. [acesso em 24 mar. 2024].
25. Hai-rong C, Xiang H, Xiao-rong Z. **Harmine suppresses bladder tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis.** *Bioscience Reports*. 2019; 39 (5): BSR20190155 . Disponível em: [<https://doi.org/10.1042/BSR20190155>]. [acesso em 25 mar. 2024].
 26. Boeira JM, Da Silva J, Erdtmann B, Henriques JA. **Genotoxic effects of the alkaloids harman and harmine assessed by comet assay and chromosome aberration test in mammalian cells in vitro.** *Pharmacology & Toxicology*. 2001; 89(6): p. 287-294. Disponível em: [<https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2001.d01-162.x>]. [acesso em 25 mar. 2024].
 27. Meester C. **Genotoxic potential of β -carbolines: a review.** *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1995; 339(3): p. 139-153. Disponível em: [[https://doi.org/10.1016/0165-1110\(95\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0165-1110(95)90008-x)]. [acesso em 25 mar. 2024].
 28. Snyder RD. **Possible structural and functional determinants contributing to the clastogenicity of pharmaceuticals.** *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2010; 51(8-9): p. 800-814. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/em.20626>]. [acesso em 25 mar. 2024].
 29. Cruz JHA, Palmeira JT, Almeida MSC, de Oliveira HMBF, Guênes GMT, Alves MASG, *et al.* **Propriedades terapêuticas do n, n-dimetiltriptamina: um estudo *in silico*.** *Journal Of Medicine And Health Promotion*. jul 2019; 4 (3): p. 1188-1200. Disponível em: [<https://jmhp.fiponline.eu.br/pdf/cliente=13-e2128772365ee1a48d7c7300e3e8dceb.pdf>]. [acesso em 25 mar. 2024].
 30. Pires APS, Oliveira CDR, Moura S, Dorr FA., Silva WA, Yonamine M. **Gas Chromatographic Analysis of dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in ayahuasca, in Amazonian psychoactive plant beverage.** *Phytochem Anal*. 2009; 20(2): p. 149-53. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/pca.1110>]. [acesso em 16 mar. 2024].