

# A associação entre o uso de Ayahuasca e sintomatologia psicótica: revisão sistemática da literatura

The association between use of Ayahuasca and psychotic symptoms: systematic review

Thaísa Silva Gios<sup>1</sup>, Maria Carolina Pedalino Pinheiro<sup>2</sup>, Quirino Cordeiro Junior<sup>3</sup>, Elie Leal de Barros Calfat<sup>4</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Investigar a relação entre uso de Ayahuasca, seu mecanismo de ação e a correlação com alterações neurobiológicas em pacientes psicóticos. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada através do Pubmed e Scielo. Buscou-se, nas respectivas bases de dados, os trabalhos provenientes do cruzamento: (“ayahuasca” or “banisteriopsis” or “n,n-dimetiltryptamine”) e (“schizophrenia” or “psychosis” or “hallucination”). Foram selecionados ensaios clínicos, revisões e metanálises, em português, inglês ou espanhol e publicados entre 1/1/1965 e 30/4/2015. **Resultados:** Foram encontrados no total 18 trabalhos. Destes, dois foram excluídos por idioma ser francês e alemão. Outro estudo foi excluído por não usar “Ayahuasca”, mas sim “Psilocybin” no ensaio. Restaram, para a revisão, quinze estudos: nove ensaios clínicos e seis revisões. Todos esses trabalhos foram analisados na íntegra e incluídos na pesquisa. **Conclusão:** Os ensaios clínicos demonstram aspectos semelhantes entre usuários de Ayahuasca e pacientes esquizofrênicos, tais como: sintomas positivos, déficits do MMN (Mismatch negativity) e IOR (inhibition of return). Pesquisas recentes demonstram que as manifestações clínicas dos alucinógenos assemelham-se às da esquizofrenia e por isso experimentos farmacológicos com alucinógenos são frequentemente usados como modelos de psicose.

**Descritores:** Banisteriopsis, N,N-dimetiltryptamina, Transtornos psicóticos, Esquizofrenia

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between the use of Ayahuasca, its mechanism of action and the correlation with neurobiological changes in psychotic patients. **Method:** It is a systematic review carried out through Pubmed and Scielo. It has been searched, in the respective data base, the works from the combination: (“ayahuasca” or “banisteriopsis” or “n,n-dimethyltryptamine”) and (“schizophrenia” or “psychosis” or “hallucination”). Clinical trials, reviews and meta-analyses have been selected both in Portuguese, Spanish and English and published between 1/1/1965 and 4/30/2015. **Results:** A total of eighteen works have been found. Two works have been excluded as they were in French and German. Another study has been excluded because it used “Psilocybin” instead of “Ayahuasca” in the test. Then, fifteen works were to be reviewed: nine clinical trials and six reviews. All those works have been fully analyzed and included in the research. **Conclusion:** Recent researches show that the hallucinogens clinical manifestations are similar to the schizophrenia’s and, due to that, pharmacological tests with hallucinogens are often used as psychosis models. Clinical trials show similar aspects between Ayahuasca users and schizophrenic patients, such as: positive symptoms, MMN (Mismatch negativity) and IOR (inhibition of return) deficit.

**Keywords:** Banisteriopsis, N,N-dimethyltryptamine, Psychotic disorders, Schizophrenia

## Introdução

Alucinógenos são agentes químicos que induzem alterações na percepção, no pensamento e nas emoções. Produzem sintomas que se assemelham a quadros de psicoses funcionais, sem causar os prejuízos cognitivos dos transtornos mentais orgânicos<sup>(1)</sup>. Os alucinógenos atuam nas sinapses serotoninérgicas do sistema de recompensa, agindo principalmente como agonistas nos sítios receptores 5HT<sub>2A</sub><sup>(2)</sup>. Plantas com

1. Médica residente da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Psiquiatria

2. Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Psiquiatria

3. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Psiquiatria

4. Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Saúde Mental

**Trabalho realizado:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM)

**Endereço para correspondência:** Thaísa Silva Gios. Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Rua Major Maragliano, 241, Vila Mariana - 04600-019 - São Paulo – SP – Brasil. E-mail: thaísa\_gios@hotmail.com

propriedades alucinógenas estão intimamente relacionadas à história do homem, sendo empregadas para fins místicos, religiosos ou ritualísticos, e consumidas como forma de obtenção de conhecimento ou mesmo como acesso à imortalidade espiritual<sup>(1,3-4)</sup>.

Os alucinógenos podem ser classificados quanto à sua origem em naturais e sintéticos. Dentre os alucinógenos naturais, há os cogumelos alucinógenos e a beladona (*Atropa Belladonna*). Um dos mais conhecidos é a bebida de origem vegetal chamada Ayahuasca. Entre os alucinógenos sintéticos há o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) e DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina)<sup>(1)</sup>.

A Ayahuasca pode também ser chamada, de acordo com regiões geográficas ou práticas culturais, por diferentes nomes: caapi, daime, kamarampi, pindé, kahi, mihi, dapa, nixipae, yajé, natema, vegetal e hoasca. É uma bebida composta pela associação de duas plantas: o caule da Mariri, *Banisteriopsis caapi* (família *Malpighiaceae*), e as folhas da Chacrona, *Psychotria viridis* (família *Rubiaceae*)<sup>(1,4-5)</sup>.

A palavra Ayahuasca é originária da língua quéchua (de origem peruana) e quer dizer: “aya”: “pessoa morta, espírito” e “waska” que significa “corda, liana, cipó”; logo, traduzindo-se para o português ficaria “corda dos mortos”, “cipó dos espíritos” ou “vinho dos mortos”<sup>(1,6)</sup>. No Peru, encontrou-se o seguinte significado: “sogra de los muertos”<sup>(7)</sup>.

Essa substância vem sendo utilizada há milênios pelas populações indígenas da Amazônia Ocidental em rituais religiosos e por curandeiros que praticavam a medicina popular à base de extratos vegetais. Ao longo do século XX constituíram-se no Brasil vários grupos religiosos sincréticos nos quais as tradições indígenas relacionadas ao uso da Ayahuasca se combinam com elementos culturais não indígenas, cristãos ou não. Dentre esses grupos, destacam-se a União do Vegetal, o Santo-Daime e a Barquinha. O uso do chá por seus membros é visto como uma forma de atingir um estado de êxtase e lucidez espiritual. O uso religioso da Ayahuasca foi reconhecido no Brasil pelo Conselho Nacional Antidrogas (CONAD), em resolução de 4 de novembro de 2004. Nos últimos anos, grupos de seguidores têm se estabelecido fora do continente sul americano, nos Estados Unidos e em vários países europeus, incluindo a Alemanha, Inglaterra, França e Espanha<sup>(1,4)</sup>.

O princípio ativo das folhas da Ayahuasca é o alcalóide N,N-dimetiltriptamina (DMT), que atua nos receptores serotoninérgicos. A ação do DMT apenas é possível por meio da neutralização da enzima intestinal e hepática monoaminoxidase (MAO), que é conseguida por meio da ação de outras substâncias contidas no cipó, os alcalóides B-carbolinas harmina, harmalina e tetra-hidro-harmina. Sem a presença de B-carbolinas, o DMT seria degradado pela MAO e o chá não teria

efeito. A ingestão da bebida proporciona aumento nas concentrações de serotonina e torna biodisponível a DMT por via oral, provocando a ação alucinógena<sup>(1,4)</sup>.

Ensaios clínicos recentes demonstram que as manifestações clínicas dos alucinógenos assemelham-se às da esquizofrenia e por isso experimentos farmacológicos com alucinógenos são frequentemente usados como modelos de psicose: o NMDA antagonismo (S-quetamina) e o 5-HT<sub>2A</sub> agonismo (DMT)<sup>(8-11)</sup>. O objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre uso de Ayahuasca, seu mecanismo de ação e a correlação com alterações neurobiológicas em pacientes psicóticos.

## Material e Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática sobre a sintomatologia psicótica e o uso da Ayahuasca. A revisão sistemática foi realizada por meio das bases de dados do PUBMED e SCIELO. Os artigos identificados foram avaliados independentemente por três autores, de forma cegada, conforme os critérios de inclusão abaixo descritos.

Buscou-se, nas respectivas bases de dados, os trabalhos provenientes do cruzamento: (“ayahuasca” or “banisteriopsis” or “n,n-dimethyltryptamine”) e (“schizophrenia” or “psychosis” or “hallucination”). Foram selecionados ensaios clínicos, revisões e metanálises. Os critérios de inclusão foram idiomas português, inglês ou espanhol e publicação entre 1/1/1965 e 30/4/2015. Foram pesquisadas também as referências bibliográficas dos artigos incluídos. Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e o resumo dos artigos e rejeitaram-se aqueles que não preencheram os critérios de inclusão. Quando um estudo não pode ser incluído ou rejeitado com certeza, o texto foi analisado na íntegra secundariamente.

## Resultados

Foram encontrados, no PUBMED, dezesseis trabalhos. Destes, dois foram excluídos por idioma ser francês e alemão. Outro estudo foi excluído por não usar “Ayahuasca”, mas sim “Psilocybin” no ensaio. No SCIELO foram encontrados mais dois novos trabalhos. Restaram, para a revisão, quinze estudos: nove ensaios clínicos e seis revisões. Todos esses trabalhos foram analisados na íntegra e incluídos na pesquisa.

Foi realizada síntese narrativa dos trabalhos selecionados através de duas tabelas com desenho de estudo, modelos, resultados e limitações.

## Discussão

Wyatt et al, 1974<sup>(8)</sup>, no estudo “n, n- dimethyltryptamine- a possible relationship to schizophrenia?” já

Tabela 1

Ensaios Clínicos

Autor	Heekeren et al, 2008 <sup>(9)</sup>	Daumann et al, 2008 <sup>(10)</sup>	Gouzoulis-Mayfrank et al, 2005 <sup>(18)</sup>	Pomilio et al, 1997 <sup>(11)</sup>	Angrist et al, 1976 <sup>(13)</sup>	Daumann et al, 2010 <sup>(21)</sup>	Heekeren et al, 2007 <sup>(22)</sup>	Gouzoulis-Mayfrank et al, 2006 <sup>(16)</sup>	Vitale et al, 2010 <sup>(12)</sup>
<b>Design</b>	ensaio clínico, pseudorandomizado, duplo-cego	ensaio clínico, randomizado, duplo-cego	ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	ensaio clínico	ensaio clínico	ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	ensaio clínico, pseudorandomizado, duplo-cego	ensaio clínico, pseudorandomizado, duplo-cego	ensaio clínico
<b>Amostra</b>	15 (9 completaram)	14 indivíduos	15 (9 completaram)	voluntários membros do culto e nãousuários	21 pacientes	14 indivíduos	15 indivíduos (9 completaram)	15 pacientes (9 completaram)	34 pacientes (20 controles)
<b>Objetivos</b>	Déficit MMN	IOR	Efeitos psicológicos dos alucinógenos	nível urinário de DMT	nível sanguíneo de DMT	correlação cerebral de estado de alerta	PPI	orientação da atenção/ IOR	dosagem de marcadores bioquímicos (entre eles DMT urinário) em pacientes psicóticos não medicados e avaliação neuropsicológica
<b>Modelos e Instrumentos</b>	s-quetamina e DMT EV, análise de RM funcional	s-quetamina e DMT EV	cromatografia-gasosa espectrometria de massa	cromatografia-gasosa espectrometria de massa	cromatografia-gasosa espectrometria de massa	s-quetamina e DMT EV, análise de RM funcional	S-quetamina e DMT EV	s-quetamina e DMT EV	cromatografia gasosa espectrometria de massa ( DMT) e avaliação neuropsicológica
<b>Resultados Principais</b>	Redução do MMN mais pronunciada após quetamina; sintomas positivos após DMT	IOR anulado após DMT	Sintomas positivos mais proeminentes após DMT; sintomas negativos após s-quetamina	achados após uso de ayahuasca igual a pacientes psicóticos agudos não medicados	DMT mais alto em psicóticos agudos, maiores, escore BPRS maior que 4	efeitos visuais mais pronunciados após DMT, hipopositividade extrastriatal	não houve efeitos estatisticamente significativos	Déficit de IOR em ambos os modelos, com efeito mais claro após DMT	aumento de DMT urinário em pacientes psicóticos não medicados
<b>Limitações</b>	ausência de placebo, amostra pequena	efeitos inespecíficos da quetamina no fluxo cerebral	equivalência de drogas, ausência de placebo	não descritas	não descritas	achados inespecíficos das drogas no fluxo sanguíneo, administração de droga e placebo no mesmo dia	amostra pequena, distribuição de sexo não balanceada, omissão de placebo	amostra pequena, ausência de placebo	não descritas

Tabela 2

Artigos de revisão						
Autor	Cazenave et al, 2005 <sup>(7)</sup>	Szára, 2007 <sup>(9)</sup>	Wyatt et al, 1974 <sup>(6)</sup>	Luchins et al, 1978 <sup>(15)</sup>	Rosengarten et al, 1976 <sup>(14)</sup>	McDonald, 1980 <sup>(17)</sup>
<b>Resultados e discussões principais</b>	Resgate antropológico e farmacológico, efeitos co-mutagênicos, uso em crianças, gestantes e usuários de drogas	Resgate histórico, estudos clínicos, DMT como modelo de esquizofrenia	Farmacologia do DMT, diminuição da MAO e elevação de triptaminas em esquizofrênicos, metabolismo rápido do DMT e falência em desenvolver tolerância	Embora haja efeitos psicomiméticos significativos, há pouca evidência do aumento da metilação de indoleaminas em esquizofrênicos	A possibilidade de que alucinógenos possam ser formados por compostos endógenos, como neurotransmissores, poderia justificar seu papel na etiologia e patogênese da psicose	Discute diminuição da MAO e aumento de DMT em esquizofrênicos, tolerância e preponderância de alucinações visuais após uso de alucinógenos, e auditivas em esquizofrênicos

enfativavam o papel do DMT nas teorias da esquizofrenia. Este trabalho discute a hipótese da diminuição da MAO e elevação de triptaminas, precursor do DMT, em pacientes esquizofrênicos; assim como a síntese e metabolismo rápido da substância e a falência em desenvolver tolerância. Revisão sobre a história do DMT, publicada em 2007, por Stephen Szára<sup>(9)</sup>, descreveram artigo publicado na década de 50 que propunha uma nova teoria da esquizofrenia, relacionando um agente químico, uma “esquizotoxina”, que possuiria uma estrutura química semelhante à serotonina.

A mais forte evidência do papel da serotonina na esquizofrenia é o mecanismo dos antipsicóticos atípicos, como clozapina, que são antagonistas dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e possuem fraco bloqueio dopaminérgico. Sugere-se que o receptor 5-HT<sub>2A</sub> não é centro do processo patológico que induz psicose, mas pode estar envolvido em processos que induzem alguns sintomas de pacientes esquizofrênicos<sup>(10)</sup>.

Pomilio et al, 1997<sup>(11)</sup> discutiram a psicose após uso de Ayahuasca e a teoria da transmetilação da esquizofrenia. Essa teoria postula a diminuição da MAO, o que acarreta acúmulo de DMT e outras indoleaminas, os quais são fortes alucinógenos. Estudou-se o efeito da Ayahuasca analisando o nível urinário de DMT, através da cromatografia gasosa- espectrometria de massa, antes e após ingestão em voluntários e controles. Este trabalho confirma a hipótese que os achados urinários detectados em pessoas saudáveis, após Ayahuasca, são os mesmos achados em pacientes psicóticos agudos não medicadas<sup>(11-12)</sup>. Angrist et al, 1976<sup>(13)</sup>, em amostra de 21 pacientes, determinaram o nível sanguíneo de DMT através da cromatografia gasosa- espectrometria de massa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes psiquiátricos e controles. Os resultados sugeriram que o nível de DMT foi mais alto em pacientes psicóticos agudos<sup>(13)</sup>.

Revisão publicada por Rosengarten, Fridhoff, 1976<sup>(14)</sup> descreve estudos indicando a presença de DMT, bufotenina e 5-MeO-triptamina na urina e

sangue de esquizofrênicos, porém mostra vieses nos trabalhos e os conflitos quanto à hipótese de que a excreção de DMT relaciona-se à esquizofrenia. Luchins et al 1978<sup>(15)</sup> mostra que 1,8% do DMT exógeno pode ser detectado no sangue, e que o DMT endógeno poderia não ser detectado em sangue ou urina pelas técnicas utilizadas na época.

Experimentos com alucinógenos são usados como modelos de psicose nos estudos clínicos. O NMDA antagonismo (S-quetamina) e o 5-HT<sub>2A</sub> agonismo (DMT) são modelos estudados através da infusão endovenosa das substâncias<sup>(10)</sup>. O S-isômero da quetamina tem duas a quatro vezes maior afinidade para o receptor NMDA e mais forte potencial alucinógeno que o R-isômero<sup>(16)</sup>.

Estudo de McDonald et al, 1980<sup>(17)</sup> descreve o predomínio de alucinações auditivas em esquizofrênicos e visuais em usuários de alucinógenos, o que diferenciaria os dois quadros psicóticos. Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, publicado em 2005 por Gouzoulis-Mayfrank et al, 2005<sup>(18)</sup>, estudou os modelos de psicose: DMT (agonismo 5-HT<sub>2A</sub>) e S-quetamina (antagonismo NMDA). Este trabalho demonstrou que sintomas positivos, como alucinações auditivas e visuais, foram mais evidentes após uso de DMT. Sintomas negativos, déficits atencionais, distúrbio da percepção corporal e sintomas catatônicos foram mais proeminentes após infusão de S-quetamina. O antagonismo NMDA a parece ser apropriado modelo de psicose para sintomas negativos e catatônicos.

Em 2008, Heekeren et al<sup>(19)</sup>, publicaram um ensaio clínico, pseudorandomizado, duplo cego, comparando os dois modelos de psicose, DMT e S-quetamina, por meio da análise de eletroencefalograma. A redução de atividade do MMN (“Mismatch negativity”) foi mais pronunciada após a administração de S-quetamina, sugerindo que o modelo de psicose envolvendo o antagonismo NMDA parece ter relação mais estreita com a esquizofrenia, embora ambas as drogas levem ao déficit de desempenho dos pacientes esquizofrê-

nicos. A testagem do MMN visa mensurar déficits atencionais através de estímulos visuais e auditivos. Estudos prévios relatavam déficits do MMN em pacientes esquizofrênicos. Entre as limitações do trabalho estão a ausência de placebo cego e amostra pequena.

IOR (“*inhibition of return*”), inibição do retorno, é uma função relacionada à atenção que compreende a orientação espacial da atenção, e reflete um mecanismo automático e inibitório de proteção do organismo para direcioná-la. A testagem do IOR pode ser feita através da procura pelo paciente de um objeto em uma tela seguindo uma pista<sup>(20)</sup>. Evidências recentes sugerem que o colículo superior é crucial para a geração de IOR. Déficits nas funções atencionais tais como a atenção sustentada e atenção seletiva são sintomas comuns na esquizofrenia e importantes preditores dos desfechos clínicos a longo prazo e na reabilitação social. Trabalhos recentes sugerem que esquizofrênicos mostram anormalidades na orientação espacial da atenção, particularmente um déficit no IOR<sup>(10,16)</sup>.

Daumann et al, 2010<sup>(21)</sup>, em ensaio clínico, duplo-cego e randomizado, investigaram a correlação cerebral do estado de alerta nos modelos de psicose com DMT e S-quetamina, por meio de imagens de RM funcional. A administração de DMT levou à hipotividade, particularmente em regiões extraestriatais, durante alerta visual; e em regiões temporais durante alerta auditivo. Em geral, os efeitos visuais foram mais pronunciados. A administração de S-quetamina levou a aumento da ativação cortical em ínsula esquerda e giro precentral na modalidade auditiva. Sugere-se que os achados desse estudo possam indicar diferentes mecanismos subjacentes variando nos sintomas da esquizofrenia, dependendo se a percepção visual ou auditiva for a mais afetada.

Ensaio clínico, duplo-cego, pseudorandomizado publicado por Heekeren et al, 2007<sup>(22)</sup>, estudou a influência de moderada e altas doses de DMT e S-quetamina no PPI (“*prepulse inhibition*”) e sua modulação atencional em humanos. Segundo a literatura, pacientes com esquizofrenia exibem déficits na modulação atencional do PPI. Nesse trabalho, embora a análise descritiva sugira prejuízo na modulação atencional do PPI, não houve efeitos significativos estatisticamente de nenhuma droga. Há limitações metodológicas como amostra pequena e distribuição de sexo não balanceada na amostra. As tabelas abaixo sintetizam os estudos utilizados neste trabalho.

## Conclusão

Os ensaios clínicos analisados demonstraram aspectos semelhantes entre usuários de Ayahuasca e pacientes esquizofrênicos, tais como: sintomas positivos, déficits do MMN (*Mismatch negativity*) e

IOR (*inhibition of return*). Discute-se a possibilidade da ayahuasca funcionar como desencadeante dos sintomas esquizofreniformes, uma vez alterada a neurotransmissão. Portanto, é necessário que profissionais da área estejam atualizados sobre o tema para o melhor reconhecimento e abordagem deste problema junto aos pacientes.

## Referências

1. Cordeiro DC. Alucinógenos. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. Porto Alegre: Artmed; 2011.p.208-20.
2. Stahl SM. Transtornos de recompensa, abuso de drogas e seus tratamentos. In: Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 630-68.
3. De Souza PA. Alcalóides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos “estados alterados da consciência” induzido por alucinógenos. Rev Bras Plantas Med. 2011; 13(3):349-58.
4. Pires APS, Oliveira CDR, Yonamine M. Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2010; 31(1):15-23.
5. Centro Espírita Beneficente União do Vegetal. O que é o Chá Hoasca. [online]. Brasília; 2016. Disponível em: <http://udv.org.br/o-que-e-o-cha-hoasca/> [20 mar 2016]
6. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. Addiction. 2007; 102(1):24-34.
7. Cazenave SOS, Figueiredo MC, Costa MC. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. Rev Psiquiatr Clín. 2005; 32(6):310-8.
8. Wyatt RJ, Gillin JC, Kaplan J, Stillman R, Mandel L, Ahn HS, et al. N,N-dimethyltryptamine--a possible relationship to schizophrenia? Adv Biochem Psychopharmacol. 1974; 11(0):299-313.
9. Szára S. DMT at fifty. Neuropsychopharmacol Hung. 2007; 9(4):201-5.
10. Daumann J, Heekeren K, Neukirch A, Thiel CM, Möller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E. Pharmacological modulation of the neural basis underlying inhibition of return (IOR) of the human 5-HT<sub>2A</sub> agonist and NMDA antagonist model of psychosis. Psychopharmacology (Berl). 2008; 200(4):573-83.
11. Pomilio AB, Vitale AA, Ciprian-Ollivier J, Cetkovich-Bakmas M, Gómez R, Vázquez G. Ayahuasca: an experimental psychosis that mirrors the transmethylation hypothesis of schizophrenia. J Ethnopharmacol. 1999; 65(1):29-51.
12. Vitale AA, Ciprian-Ollivier J, Vitale MG, Tomero E, Pomilio AB. Estudio Clínico de marcadores de hipermetilación indólica em las alteraciones de la percepción. Clinical studies of markers of the indolic hypermethylation in human perception alterations. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2010; 44(4):627-42.
13. Angrist B, Gershon S, Sathananthan G, Walker RW, Lopez-Ramos B, Mandel LR, et al. Dimethyltryptamine levels in blood of schizophrenic patients and control subjects. Psychopharmacology (Berl). 1976; 47(1):29-32.
14. Rosengarten H, Friedhoff AJ. A review of recent studies of the biosynthesis and excretion of hallucinogens formed by methylation of neurotransmitters or related substances. Schizoph Bull. 1976; 2(1):90-105.
15. Luchins D, Ban TA, Lehmann HE. A review of nicotinic acid, N-methylated indoleamines and schizophrenia. Int Pharmacopsychiatry. 1978;13(1):16-33.
16. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Daumann J, et al. Inhibition of return in the human

- 5HT2A agonist and NMDA antagonist modelo of psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(2): 431-41.
17. McDonald A. Mushrooms and madness. Hallucinogenic mushrooms and some psychopharmacological implications. *Can J Psychiatry*. 1980; 25(7):586-94.
18. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren k, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, et al. Psychological effects of (S)- Ketamine and N,N- dimethyltryptamine: a double- blind, cross- over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 2005; 38(6):301-11.
19. Heekeren K, Daumann J, Neukirch A, Stock C, Kawohl W, Norra C, et al. Mismatch negativity generation in the human 5HT2A agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 199(1):77-88.
20. Klein RM. Inhibition of return. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4(4):138-147.
21. Daumann J, Wagner D, Heekeren K, Neukirch A, Thiel CM, Gouzoulis-Mayfrank E. Neuronal correlates of visual and auditory alertness in the DMT and ketamine model of psychosis. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(1):1515-24.
22. Heekeren K, Neukirch A, Daumann J, Stoll M, Obradovic M, Kovar KA, et al. Prepulse inhibition of the startle reflex and its attentional modulation in the human S-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT) models of psychosis. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(3):312-20.

---

Trabalho recebido: 21/06/2016  
Trabalho aprovado: 24/06/2017