

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DAS POSSÍVEIS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS DOS COMPOSTOS SECUNDÁRIOS QUE COMPÕEM A BEBIDA AYAHUASCA: *BANISTERIOPSIS CAAPI* E *PSYCHOTRIA VIRIDIS*

IN SILICO EVALUATION OF THE POSSIBLE PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ACTIVITIES OF THE SECONDARY COMPOUNDS THAT MAKE UP THE AYAHUASCA BEVERAGE: *BANISTERIOPSIS CAAPI* AND *PSYCHOTRIA VIRIDIS*

EVALUACIÓN *IN SILICO* DE LAS POSIBLES ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS DE DOS COMPUESTOS SECUNDARIOS QUE CONFORMAN LA BEBIDA DE AYAHUASCA: *BANISTERIOPSIS CAAPI* Y *PSYCHOTRIA VIRIDIS*

Maysa Cruz Lima Feitosa¹

Bernardo Melo Neto²

Joubert Aires de Sousa³

RESUMO: A ayahuasca é uma bebida de origem tradicionalmente indígena, sua preparação resulta da associação de duas espécies vegetais principais: *Banisteriopsis caapi*, rica em alcaloides β -carbolínicos (harmina, harmalina e tetrahydro-harmina), e *Psychotria viridis*, que contém a N,N-dimetiltriptamina (DMT). Essa combinação promove efeitos psicotrópicos característicos devido à inibição da monoamina oxidase (MAO) pelos alcaloides presentes, permitindo a biodisponibilidade oral do DMT. Nesse contexto esse estudo buscou analisar os compostos secundários dos vegetais que compõem a bebida ayahuasca com a finalidade de analisar informações farmacocinéticas e toxicológicas. Realizou-se a pesquisa das moléculas que compõem a bebida e em seguida foi feita a exportação das estruturas 3D das moléculas da plataforma PubChem, e seguido para a análise nas plataformas Swiss Target Prediction, Protox 3.0 e PreADMET. Dessa forma, conclui-se que a ayahuasca possui compostos com significativo potencial farmacológico, mas que também apresentam riscos toxicológicos que não devem ser negligenciados. Os dados reforçam a importância de estudos adicionais, especialmente *in vivo* e clínicos, para melhor compreensão dos efeitos dessas substâncias no organismo humano.

Palavras-chave: Ayahuasca. *In silico*. Farmacológico. Toxicológico.

¹ Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Santo Agostinho - (UNIFSA).

² Docente do curso de Farmácia no Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA), Farmacêutico habilitado em Análises Clínicas (UFPI), Farmacêutico habilitado em Ozônioterapia (CRF), Especialista em Saúde Pública (UFPI), Farmacêutico habilitado em Gestão da Assistência Farmacêutica (UFSC), Mestre em Farmacologia de Produtos Naturais (UFPI).

³ Docente na Universidade Estadual do Piauí (Centro de Ciências da Saúde) e do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA), Farmacêutico habilitado em Análises Clínicas (UFPI), Mestre em Farmacologia (UFPI), Especialista em Farmacologia (UFPA-MG), Doutor em Biologia Molecular e Celular na área de Farmacologia (ULBRA-RS).

ABSTRACT: Ayahuasca is a beverage of traditionally indigenous origin, its preparation resulting from the association of two main plant species: *Banisteriopsis caapi*, rich in β -carboline alkaloids (harmine, harmaline, and tetrahydroharmine), and *Psychotria viridis*, which contains N,N-dimethyltryptamine (DMT). This combination promotes characteristic psychotropic effects due to the inhibition of monoamine oxidase (MAO) by the alkaloids present, allowing for the oral bioavailability of DMT. In this context, this study sought to analyze the secondary compounds of the plants that make up the ayahuasca beverage in order to analyze pharmacokinetic and toxicological information. Research was conducted on the molecules that compose the beverage, followed by the export of the 3D structures of the molecules from the PubChem platform, and then analysis using the Swiss Target Prediction, Protox 3.0, and PreADMET platforms. Thus, it is concluded that ayahuasca possesses compounds with significant pharmacological potential, but also presents toxicological risks that should not be neglected. The data reinforce the importance of further studies, especially in vivo and clinical studies, for a better understanding of the effects of these substances on the human body.

Keywords: Ayahuasca. In silico. Pharmacological. Toxicological.

RESUMEN: La ayahuasca es una bebida de origen indígena tradicional, cuya preparación resulta de la combinación de dos especies vegetales principales: *Banisteriopsis caapi*, rica em alcaloides β -carbólicos (harmina, harmalina y tetrahidroharmina), y *Psychotria viridis*, que contiene N,N-dimetiltriptamina (DMT). Esta combinación promueve efectos psicotrópicos característicos debido a la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) por los alcaloides presentes, lo que permite la biodisponibilidad oral de la DMT. Em este contexto, este estudio buscó analizar los compuestos secundarios de las plantas que conforman la bebida de ayahuasca para analizar información farmacocinética y toxicológica. Se investigaron las moléculas que componen la bebida y luego se exportaron las estructuras 3D de las moléculas desde la plataforma PubChem y posteriormente se analizaron utilizando las plataformas Swiss Target Prediction, Protox 3.0 y PreADMET. Por lo tanto, se puede concluir que la ayahuasca posee compuestos com um potencial farmacológico significativo, pero también presenta riesgos toxicológicos que no deben pasarse por alto. Los datos refuerzan la importancia de realizar más estudios, especialmente in vivo y clínicos, para comprender mejor los efectos de estas sustancias em el cuerpo humano.

Palabras clave: Ayahuasca. In silico. Farmacológico. Toxicológico.

INTRODUÇÃO

Ayahuasca é uma bebida alucinógena, que promove alterações no sistema nervoso central (SNC), é popularmente usada pelas tribos nativas da Amazônia em rituais religiosos. Há muito tempo seu consumo foi adotado por grupos religiosos, como o Santo Daime, a União do Vegetal (UDV) e a Barquinha. O preparo da bebida ocorre por meio de uma decocção do córtex da *Banisteriopsis caapi* e as folhas da *Psychotria viridis* criando uma bebida em forma de chá, rica em alcalóides beta-carbólicos e N, N-dimetiltriptamina (DMT), que são capazes de provocar alterações visuais e percepções místicas (Hamil *et al.*, 2019).

Há séculos plantas alucinógenas são usadas com objetivo de ter um contato maior com o mundo espiritual, buscar conhecimentos pessoais e curas de enfermidades (Assis e Labate,

2014). Em meados do século XX, o uso da bebida ayahuasca no Brasil limitava-se a a região amazônica sendo usada de forma religiosa, principalmente pela religião Santo Daime fundado pelo escravo Raimundo Irineu , entretanto logo após a sua disseminação para outros locais do País, houve a criação de novas religiões como a barquinha e a união do vegetal-UDV (Silva *et al.*, 1983).

Na bebida ayahuasca podemos destacar o vegetal *Banisteriopsis caapi* conhecido popularmente como mariri, cipó da alma, yagé ,onde encontramos os constituintes químicos derivados das beta-carbolinas (Harmina, Harmalina e Tethahidroharmina-THH) que são classificadas farmacologicamente como potentes inibidores da monoamino-oxidase-A (Morales *et al.*, 2017) e o vegetal *Psychotria viridis* conhecido popularmente como chacrona, ou rainha que encontramos o constituintes químicos do tipo alcaloides (N-N- dimetilriptamina- DMT) com sua ação farmacologia de ser um potente alucinógeno de curta duração (Dominguez, 2016).

Pesquisas desses vegetais foram impulsionadas devido ao aumento do consumo no contexto religioso e terapêutico em diversos países da Europa. A bebida é feita a partir da associação de dois vegetais: *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria*, geralmente é feita pela maceração seguida do processo de decocção, ou seja, passa pelo processo de fervura com água para liberar os compostos ativos, logo em seguida haverá a liberação das substâncias alucinógenas pela planta *Psychotria viridis*, enquanto a *Banisteriopsos caapi* tem ação de neutralizar a ação do efeito alucinógeno (Morreira e Macrae, 2011).

A *Banisteriopsis caapi* pertence à família Malpighiaceae, conhecida popularmente como cipó ou mariri, nativa da região amazônica e dos Andes. Possui compostos secundários alcaloides b-carbolínicos que são inibidores da monoaminoxidase- MAO, onde apresenta com maior concentração a harmina, harmalina e a tetha-hidroharmina (Mckenna *et al.*, 1998). A *Psychotria viridis* faz parte da família Rubiaceae, e é conhecida como Chacrona, nativa da região Amazônica peruana e boliviana (Blackledgge e Taylor, 2003). Contém em suas folhas o alcaloide indólico N,N-dimetilriptamina (DMT), que é responsável pelo efeito enteogênico e psicotrópico (Rodrigues *et al.*, 2019).

No Brasil, o uso ritual da Ayahuasca tem reconhecimento legal através do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) e desde a publicação da Resolução número 1º, de 25 de janeiro de 2010, seu consumo foi usado apenas com fins religiosos (Brasil, 2010). Pesquisas na área de antropologia mostram que a ingestão da Ayahuasca está ligada a processos de expansão da consciência, religião, emocional e experiências espirituais profundas. Além do

contexto religioso seu uso também é visto em práticas que auxiliam as pessoas a buscarem conhecimentos sobre si mesmo e maior conexão com a natureza (Macrae, 1992).

Estudos através de plataformas computacionais conhecidos também como análise *In silico* têm sido inseridos com grande destaque para a busca de novos candidatos a fármacos a partir de fontes naturais, apresentando como objetivo a predição das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos com maior atividade nos vegetais (Piccirillo; Amaral, 2018).

Há diversos empregos terapêuticos associados ao uso da bebida, um dos mais estudados é seu uso empregado em casos de doenças psicológicas e no tratamento de dependentes químicos, onde foi observado que os membros que faziam o consumo apresentavam perda de interesse ao uso habitual ou abusivo de álcool, cigarro e outras substâncias que causam dependência química (Callaway *et al.*, 1999). Ademais, os efeitos tóxicos apresentam grande destaque em casos isolados de indução de quadros psicóticos com apresentação de alucinações ou delírios, que posteriormente precisaram ser controlados com uso de antipsicóticos (Palma-Avarez *et al.*, 2021).

Diante da disseminação do uso da ayahuasca em diferentes contextos torna-se essencial a investigação sobre os conhecimentos e experiências dos consumidores, para que tenha dados mais objetivos sobre seus efeitos terapêuticos e toxicológicos ao ingerir a bebida. Por fim, esse estudo tem como objetivo a ampliação do entendimento sobre a ayahuasca e fornecimento de informações necessárias e claras para futuras discussões no campo da saúde pública sobre essa bebida e ainda obter dados seguros para o uso de substâncias alucinógenas.

MÉTODOS

Os compostos presentes nos vegetais *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, previamente caracterizados quanto à sua estrutura química, foram selecionados para análise. As estruturas tridimensionais (3D) dessas moléculas foram obtidas a partir das plataformas PubChem e ADMET Lab 3.0. Em seguida, as estruturas 3D dos compostos secundários foram submetidas à plataforma SwissTargetPrediction, com o objetivo de identificar possíveis alvos moleculares, considerando-se aqueles com probabilidade de interação igual ou superior a 50%.

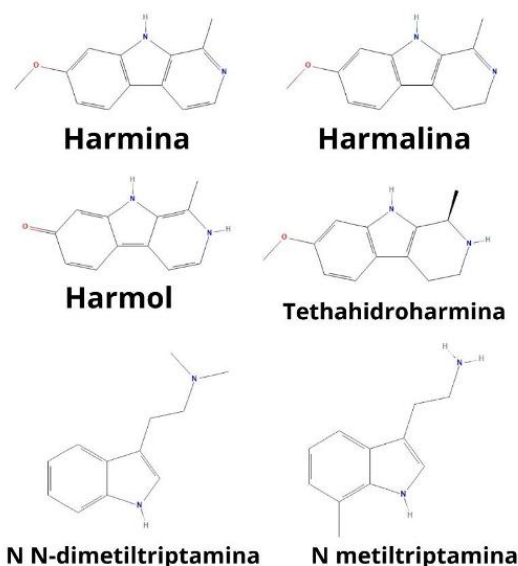
As propriedades físico-químicas foram avaliadas com base na regra de Regra de Lipinski, utilizando a plataforma ProTox 3.0. Foram analisados parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição (LogP), número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio.

Adicionalmente, por meio da mesma plataforma, foram investigados os perfis toxicológicos dos compostos, incluindo citotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade respiratória. Também foram determinados a dose letal média (DL₅₀), a classe de toxicidade predita e possíveis interações com alvos moleculares associados à toxicidade.

Para a avaliação das propriedades farmacocinéticas, utilizou-se a plataforma PreADMET, por meio da qual foram obtidas informações sobre absorção intestinal humana (HIA), permeabilidade celular e à barreira hematoencefálica (BHE), interação com a glicoproteína P, metabolismo mediado pelo citocromo P₄₅₀ e potencial de inibição de suas isoformas. Nessa mesma plataforma, também foram analisados os potenciais mutagênico, carcinogênico e arritmogênico das moléculas em estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas pesquisas na literatura existente encontrou-se um total de seis estruturas moleculares dos vegetais *Banisteriopsis caapi* e *Physicotria viridis* que possuíam características químicas que as permitiam ser analisadas pelas plataformas.



Fonte: Autores, 2026.

As B-carbolinas (harmina, harmalina e tethahidroharmina) são alcaloides com propriedade alucinógenas e inibidoras reversíveis e seletivas da MAO, onde ao ocorrer o bloqueio da MAO, permitindo que uma grande quantidade de serotonina se acumule nos terminais nervosos, desencadeando efeitos adversos como tremor, sudorese, espasmos muscular

e em alguns casos pode levar a morte (Gable, 2007). Na *Banisteriopsis caapi* foi observado cerca de 0,18% a 1,36% do peso seco da planta a presença dos alcaloides harmalina e harmina (Rivier e Lindgren, 1972).

A harmina é um alucinógeno b-carbolínico encontrado cerca de 0,31 a 8,43 % no caule do vegetal, sendo necessário cerca de 300 mg para ter efeito por via oral, demorando cerca de 30 a 45 minutos para ter início de sua ação (Callaway, 2005). Geralmente os efeitos apresentados são euforia, confusão, sono, alucinação, vertigem, mal-estar e outros que variam de acordo com a dosagem e a associação com outras drogas (Naranjo., 1973).

A harmalina é uma forma parcialmente hidrogenada da harmina, é encontrado cerca de 0,03 a 0,83% no caule do vegetal (Callaway., 2005). Sendo considerado o único alcaloide com maior atividade alucinógena, gerando efeitos em doses de 150 a 400mg por via oral (Shulgin, 1977). O harmol é outro alcaloide indólico encontrado em pequenas concentrações (2,0% a 1,4%) nas raízes, com atividade fortemente de inibição da MAO-A, o que deve contribuir diretamente nos efeitos psicofarmacológicos e toxicológicos e pode ser um provável vegetal com atividade antidepressiva (Herraiz *et al.*, 2019).

A N,N-dimetiltriptamina (DMT) é um alcaloide triptamínico presente nas folhas do vegetal *Psychotria viridis*, sendo encontrado popularmente em diversas espécies de plantas e classificado como um composto alucinógeno com capacidade de induzir intensas modificações na percepção, emoção e cognição no organismo humano (Riba., 2006). O DMT age principalmente nos receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C} e 5HT_{1A}, sendo metabolizado rapidamente quando ingerido pela atividade da monoamina oxidase- MAO (Barbosa *et al.*, 2012).

A tetrahydroharmina (THC) é um alcaloide indólico encontrado no caule do vegetal, sendo relatado que ele é 3 vezes mais potente que a harmalina, a duração do seu efeito ainda é desconhecida, porém sua meia vida de eliminação ocorre entre 4 a 8 horas (Naranjo.,1967). O THC apresenta afinidade pelo receptor de serotonina 5HT_{2A}, contribuindo para a psicoatividade causada pelo vegetal *B. Caapi* (Callaway., 1999).

A N metiltriptamina (NDM) é classificada como um alcaloide triptamínico, que tem a função de agir como agonista do receptor e liberador de serotonina (Blouhg *et al.*, 2014). Relata-se seu uso em doses de 50 a 120 mg por meio de vaporização, produzindo efeitos psicodélicos ou alucinação visuais que duram de segundos a minutos (Shulgin,1997).

Tabela 1. Probabilidade de ligação entre os compostos secundários e os alvos moleculares segundo dados do Swiss Target Prediction.

MOLÉCULAS	ALVOS	PROBABILIDADE DE LIGAÇÃO(%).
Harmina	DRYK ₄ , HASPIN, CDK ₅ , CDK ₉ , HTR _{2C} , CSNK _{1A} , CSNK _{1D} , HTR ₇ ,HTR ₆ , DYRK ₂ , DYRK ₃ ,, PIM ₃ .	95%
Harmalina	HTR _{2C} , HTR ₇ ,HTR ₆	49%
Harmol		97%
	HASPIN, DYRK ₂	
DMT	HTR _{1A} ,HTR _{2C} ,SLC6A ₄ , SLC6A ₃ , HTR ₆	45-98%
THC	ADRA _{2A} , ADRA _{2C} , HTR ₇	47- 58%
NDM	SLC6 _{4A} , SLC6A ₃ , HTR _{1A} , HTR _{2C} , HTR ₆	47- 74%

Legenda:THC(Tetahidroharmina); DTM (N, N-dimetiltriptamina); NDM (N metiltriptamina); DRYK₄ (Quinase regulado por tirosina-fosforilação de dupla especificidade 4); HASPIN(Serina\treonina-proteína quinase haspin); ADRA_{2A} (Receptor Adrenergico Alfa-2A);CDK₅ (Quinase dependente de ciclina 5);CDK₉ (Quinase dependente de ciclina 9; HTR_{2C} (Receptor de serotonina 2C); DYRK_{1A} (Quinase 1A regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade); CSNK_{1D} (Caseína quinase I delta); HTR₇ (Receptor de Serotonina 7); HRT₆ (Receptor de serotonina 6); DYRK₂ (Quinase 2 regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade); DYRK₃ (Quinase 3 regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade); PIM₃ (Proto-oncogene Pim-3, serina\treonina quinase); HTR_{1A} (Receptor de 5-hidroxitriptamina 1A); SLC6A₄ (Membro 4 da família 6 de transportador de solutos-Serotonina); SLC6A₃ (Membro 3 da família 6 detransportadores de solutos-Dopamina); ADRA_{2A} (Recepttor Adrenergico Alfa-2A); ADRA_{2C} (Receptor Adrenergico Alfa-2C).

Fonte:Autores,2026.

Através da análise computacional da plataforma obtivemos o alvo DRYK₄ (Quinase regulado por tirosina-fosforilação de dupla especificidade 4) é um gene de codificação de proteínas, e existem doenças associadas como o transtorno do desenvolvimento intelectual autossômico dominante 7 e síndrome da obesidade metabólica abdominal tipo 3. Acredita-se ainda que funciona como regulador da diferenciação e proliferação celular, na sobrevivência e no desenvolvimento (Sacher *et al.*, 2007). O alvo HASPIN (Serina\treonina-proteína quinase haspin) é um gene que está envolvido no processo de progressão do ciclo celular. Há evidências que demonstram que é regulado em uma variedade de células cancerígenas e somáticas de proliferação normal, e a partir disso pode ocorrer a inibição de pequenas células cancerígenas e

induzir a apoptose, parando a progresso a mitótica regular e devido isso, esse alvo pode ser promissor contra neoplasias (Liu *et al.*, 2023).

O ADRA_{2A} (Receptor Adrenérgico Alfa-2A) é um receptor que esta o envolvidos na regulação a da liberação de moléculas de neurotransmissores no SNC. Estudos observaram que havia alta expressão desse alvo nos cérebros post-mortem em vítimas de suicídios, significando que alteração da expressão desse receptor pode estar relacionadas a patologias de comportamentos suicidas e depressivos (Escribá *et al.*, 2004). O alvo CDK5 (Quinase dependente de ciclina 5) é uma proteína codificada e mais abundante do gene P35, sendo necessária para que ocorra o desenvolvimento adequado do SNC, estudos observaram que reduções da P35 apresentam distúrbios de cognição como a esquizofrenia (Engmann *et al.*, 2011).

A Quinase dependente de cíclica 9 (CDK9) é um alvo promissor muito estudado em diversos tipos de câncer, onde foi observado que sua expressão e ativação foram observadas em diversos tipos de sarcomas, sendo também associada a um piora do prognostico em paciente com esse tipo de câncer, sendo então necessário que fosse feito sua inibição para redução e diminuição da proliferação de células de sarcoma e um alvo terapêutico para neoplasias hematológicas (Walker *et al.*, 2024)

O recep de serotonina 2C (HTR_{2C}) é uma proteína codificada que está relacionada com a modulação e desenvolvimento do córtex cerebral humana, promovendo a neuroplasticidade, aprendizado e flexibilidade cognitiva e psicólogo a de maneira que tenha uma sensibilidade com potencial terapêutico (Luppi *et al.*, 2024).

A proteína Quinase 1A regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade (DYRK1A) é um gene codificado que pode ter o papel na via de sinalização que regula a proliferação celular e pode estar envolvido no desenvolvimento do cérebro, e alguns estudos apontam que mutações dominante nesse gene são responsáveis por quase 0,5% de distúrbios de desenvolvimento grave devido a função da quinase está reduzida (Evers *et al.*, 2017).

A Caseína quinase I delta (CSNK1D) é um proteína codificada que pode esta envolvida na regulação de vários processos biológicos e também envolvido em diferente tipos de neoplasias e doenças neurodegenerativas, e é estudava como um biomarcador para prognósticos tumoral e imunoterapia, devido a sua capacidade de dificultar a proliferação e migração de células danificadas em experimentos *in vitro* (Wang *et al.*, 2023).

O receptor Receptor de Serotonina 7 (HTR₇) é um subtipo de receptor de serotonina que tem sido associado a distúrbios neurológicos e um possível alvo promissor para

medicamentos antidepressivos (Jha *et al.*, 2018). O alvo HTR6 (Receptor de serotonina 6) é outro tipo de receptor de serotonina que está associado a regulação da transmissão neuronal colinérgica no cérebro e mutações genéticas desse gene podem estar associada a fisiopatologia da esquizofrenia (Kishi *et al.*, 2012). O alvo HRT6 (Receptor de serotonina 6) é outro subtipo de receptor de serotonina que esta associado a regulação da transmissão colinérgica no cérebro, estudo abordam que há uma possível abundância nos regiões límbicas podem desempenhar um papel em distúrbios esquizofrênicos (Chiu *et al.*, 2001).

A expressão da quinase 2 regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade (DYRK2) está envolvida no crescimento e desenvolvimento celular. Uma das desordens de células mais comuns de encontrar a expressão dessa proteína é no câncer colorretal, de mama, e de fígado, sendo mal compreendido sua expressão no câncer de pulmão, porém com muitos estudos feitos, assim essa proteína pode servir como um possível biomarcador prognóstico e alvo terapêutico para câncer pulmonar (Harada *et al.*, 2024).

A proteína Quinase 3 regulada por fosforilação de tirosina de dupla especificidade (DYRK3) pode ser encontrada expressa em neuroblastoma (câncer pediátrico do sistema nervoso periférico), estando ainda associado a diminuição da sobrevida desses pacientes (Ivanova *et al.*, 2021). O alvo PIM3 (Proto-oncogene Pim-3, serina\treonina quinase) é uma proteína codificada associada a superexpressão em tumores hematológicos e epiteliais. Tem papel significativo em câncer pancreático, sendo uma maneira promissora de melhorar o tratamento combinado com radioterapias (Chen *et al.*, 2016).

O gene receptor HTR1A (Receptor de 5-hidroxitriptamina 1A) está acoplado à proteína G para serotonina. Pesquisas feitas apontam que esse gene inativado pode ser associado com o risco genético de uma variedade de genótipos relacionados a ansiedade e depressão, já que o sistema neurotransmissor de serotonina tem sido amplamente estudado na fisiopatologias de transtornos de humor e ansiedade (Hettema *et al.*, 2008). O alvo SLC6A3 (Membro 3 da família 6 de transportadores de solutos-Dopamina) é uma proteína codificada que transporta o neurotransmissor dopamina e tem sido associada a distúrbios neuropsiquiátricos, particularmente o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, se esse alvo sofre mutações ou perdas de função pode haver um prejuízo de transporte da dopamina (Kurian *et al.*, 2009).

A SLC6A4 (Membro 4 da família 6 de transportador de solutos-Serotonina) é uma proteína codificada que transporta o neurotransmissor serotonina dos espaços sinápticos para os neurônios pré-sinápticos, sendo considerada uma proteína alvo de estimulantes psicomotores

(Anfetamina e cocaína). Polimorfismo desse gene também estão envolvidos no papel de perturbação da função intestinal da síndrome do intestino irritável (SII), provocando diarreia e dor abdominal, sugerindo que esse gene é um potencial candidato ao tratamento e prognóstico da SII (KUMAR *et al.*, 2012).

Esse receptor ADRA_{2A} (Receptor Adrenérgico Alfa-2A) está envolvido na regulação da liberação de moléculas de neurotransmissores presentes nos nervos simpáticos e de neurônios adrenérgicos no SNC. O gene desse alvo é um candidato a farmacogenética mais promissor para TDAH, sendo que há estudos que apontam que seu polimorfismo (ADRA_{2A}-1291 C-G) e a resposta com o metilfenidato apresentaram resultados positivos no público infantil (Contini *et al.*, 2011). O alvo ADRA_{2C} (Receptor Adrenérgico Alfa-2C) tem evidências que sugerem sua expressão em indivíduos com esquizofrenia, sendo que o tratamento com antipsicótico foi capaz de mudar a direção da expressão de proteínas quando a sua funcionalidade no córtex desses pacientes, mostrando que é um alvo promissor para o tratamento dessa patologia (Brocos *et al.*, 2021).

Os resultados obtidos na tabela 2 são sobre os estudos feitos por Lipinski (Regra dos 5\ ou rule of five-RO₅) e obtidos pela plataforma computacional Protox 3.0, apresenta as propriedades moleculares como: LogP, número de doadores e aceptores de hidrogênio, Peso molecular (Lipinski *et al.*, 2001). Essa tabela também contém dados sobre o LogS (solubilidade em água) obtidos pela análise da plataforma computacional ADMET Lab 3.0.

Tabela 2. Dados físico-químicos dos compostos secundários de acordo com a RO₅ de Lipinski e outros parâmetros, segundo a análise das plataformas Protox 3.0 e ADMET Lab 3.0.

Parâmetros	LogP	LogS	PM (g/mol)	Acep.H	Doad.H
Moléculas					
Harmina	3.03	-4.356	212.25	2	1
Harmalina	1.98	-2.926	214.26	2	1
Harmol	2.32	-3.574	198.22	1	2
DMT	2.27	-2.189	188.27	1	1
THC	2,71	-1.963	216.28	2	2
NDM	2.32	-1.39	174.24	1	2

Legenda: LogP: coeficiente de partição; LogS :Solubilidade em água; PM(g\mol): Peso da molécula em gramas por mol ;Acep.H: receptores de ligação de hidrogênio; Doad. H :Doadores de ligações de hidrogênio.

Fonte: Autores, 2026.

A regra de Lipinski aponta que os valores de LogP padrão devem estar entre 1 e 5, logo valores abaixo de 1 indicam a baixa capacidade de ocorrer a penetração através das membranas e valores acima de 5 podem indicar uma possível toxicidade, o Peso molecular deve estar entre 180 a 500 daltons (ou 500 mg/mol), os aceptores de hidrogênio de no máximo 10 e doadores de hidrogênio de no máximo 5 (Silva *et al.*, 2022). Como podemos observar os dados obtidos mostram que todas as moléculas analisadas apresentaram o valor esperado em relação ao LogP, aceptores e doadores de hidrogênio conferindo então a lipossolubilidade e fazendo com que estes sejam mais permeáveis nas membranas e melhorando conseqüentemente as fases farmacocinéticas quando em organismo. Em relação aos dados sobre o peso molecular, apenas a molécula de NDM apresentou daltons fora da faixa padrão (174.24), o que indica que essa molécula possivelmente não se encaixe nos parâmetros para que seja administrado por via oral.

Sobre os dados de Log S ou (logaritmo de solubilidade em água) espera-se que apresente um valor alto de Log S, onde menor que -1 (alta solubilidade), -1 a -3 (solubilidade moderada), -3 a -5 (baixa solubilidade) e menor que -5 (muita baixa), podemos observar então que as moléculas THC e NDM foram as que apresentam alta solubilidade e conseqüente uma boa dissolução e absorção e as demais não teriam uma boa solubilidade em água, dificultando as etapas farmacocinéticas (Banerjee *et al.*, 2024).

Tabela 3. Propriedades farmacocinéticas compostos secundários das de acordo com o PreADMET e ADMET Lab 3.0.

Parâmetros	BBB	CaCo2	HIA	PPB	FU	PGB	Meia-Vida (t _{1/2})	Clearance
Moléculas								
Harina	3.79	42.21	92.82	64.05	5.42	NÃO	0.816	10.045
Harmalina	4.53	42.25	91.80	62.08	3.74	NÃO	2.009	12.638
Harmol	0.31	21.33	94.26	25.58	18.86	NÃO	1.137	9.267
DMT	8.23	56.97	96.59	24.09	50.68	NÃO	4.77	12.069
THC	4.28	40.55	89.84	23.69	36.02	NÃO	1.377	10.27
NDM	5.01	53.97	90.55	16.20	60.47	NÃO	2.367	10.033

Legenda: BBB: (Blond Brain Barrier): Barreira Hematoencefálica; CaCo2: células Epiteliais \ Barreira cutânea; HIA: Absorção intestinal; PPB (Plasma Protein Binding); FU (fração livre); Ligação as proteínas plasmáticas; PGP: Inibição da Glicoproteína P.

Fonte: Autores, 2026.

A tabela 3 apresenta dados sobre as predições farmacocinéticas das moléculas analisadas, o parâmetro BBB (*Blond Brain Barrier*) é a capacidade de restrição da passagem de algumas substâncias que são transportadas do sistema sanguíneo para o cérebro. Sua classificação consiste na capacidade das substâncias de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) sendo maior que 2,0- atravessa livre, entre 0,1 e 2,0 atravessa moderadamente e menor de 0,1 atravessa de forma reduzida ou com dificuldade (Sharma; Mohammed, 2006). Os dados apresentados mostram que as moléculas harmina, harmalina, DMT, THC e NDM atravessam a BHE de forma livre, podendo ser prejudicial para pessoas grávidas, por exemplo. A única com capacidade de atravessar de forma moderada foi o harmol, indicando então ser o mais seguro, quando se trata de possíveis efeitos no SNC, visto que o mais ideal seja que as moléculas não atravessem a BHE de forma livre ou fácil.

A tabela contém dados sobre a avaliação do parâmetro Caco2, que é responsável pela permeabilidade em células epiteliais derivadas do adenocarcinoma de cólon, e é usada para determinar a permeabilidade e potencial de absorção intestinal da molécula (Dolabela *et al.*, 2018). É classificada como acima de 70 nm\sec como alta permeabilidade e 4 e 70 nm\sec como moderada permeabilidade e abaixo de 4 nm\sec como baixa permeabilidade (Caixeta, 2020). Os resultados demonstram que todas as moléculas analisadas apresentam alta permeabilidade. O parâmetro HIA, do inglês, *Human Intestinal Absorption*, é usado para indicar valores de absorção intestinal. Sua avaliação é feita seguindo a seguinte classificação: entre 0 a 20% têm baixa absorção, entre 20 a 70% tem absorção moderada e entre 70 a 100% tem alta absorção (Yakaiah *et al.*, 2015). Os resultados apontam que todas as moléculas analisadas apresentam alta absorção intestinal.

A ligação das proteínas plasmáticas (PPB, do inglês, *Plasma Protein Binding*), é responsável pelo transporte dos fármacos no organismo, que quando prejudica pode interferir na fase de distribuição, nos efeitos farmacológicos e toxicológicos. A sua distribuição no organismo depende do grau de ligação as PPB, onde, quanto maior o número de moléculas se ligam a essas proteínas, menor será a droga livre distribuída. É classificada em elevada ligação quando apresenta-se maior que 90% e moderada a baixa quando apresenta-se menor que 90% (Brandão *et al.*, 2020). Logo, todas as moléculas analisadas são consideradas de moderada a baixa ligação às proteínas plasmáticas, o que significa que pode haver uma maior difusão dos tecidos quando administrada.

O parâmetro FU (Fração não ligada no plasma) essa fração é a porção terapêutica ativa,

ou seja, aquela que permanece livre circulando no sangue e não está ligada às proteínas plasmáticas (principalmente a albumina). Ela pode permear através das membranas celular e exercer seu efeito farmacológico, porém mudanças nessa fração podem influenciar na distribuição e efeito terapêutico (Keller *et al.*, 1984). Sua classificação é feita baseada no grau de ligação, onde entre 3-10% alta ligação proteica, entre 10-40% ligação proteica moderada e acima de 50% baixa ligação proteica (Rowland, Tozer, 1980). Observamos então que as moléculas harmina e harmalina apresentam alta ligação proteica, podendo haver um maior risco de interação por deslocamento, as moléculas harmol e THC tem ligação moderada, apresentando então um perfil fármaco cinético intermediário e as moléculas DMT e NDM apresentaram baixa ligação proteica, indicando um potencial de ação rápido e uma possível depuração mais acelerada.

O parâmetro da glicoproteína P (PGB) é responsável pelo efluxo de substâncias do meio intracelular para o meio extracelular, apresentando o papel principal de impedir que ocorra a entrada de fármacos nas células ou até mesmo promover a sua eliminação, a depender do local em que se encontra (Carreno, 2015). Todas as moléculas analisadas inibiram a PGB, e isso significa que elas não têm a capacidade de impedir que ocorra o efluxo de fármacos ou substâncias depois da etapa de absorção.

O parâmetro de tempo de meia vida ($t_{1/2}$) está relacionado com o tempo necessário para que a concentração do fármaco diminua em 50%, sendo primordial para entender a duração do efeito, intervalo entre doses e riscos de acúmulo da substância no organismo (Hallare e Gerriets, 2025). Os dados obtidos mostram que apenas a molécula harmina apresenta $t_{1/2}$ muito curto, que significa que é eliminada rápido do organismo, é necessário doses mais frequentes e menor risco de acúmulo, já as moléculas harmalina, harmol, e THC apresentaram $t_{1/2}$ curto, significando que é possível ter intervalos de doses maiores, e um acúmulo discreto e as moléculas DMT e NDM apresentaram o $t_{1/2}$ de curta a moderada, sendo interpretada como maior tempo de permanência no organismo, intervalo de doses mais espaçados e um grande possibilidade de acúmulo da substância no organismo.

E por fim o parâmetro de *clearance* ou depuração é definida como a capacidade de eliminação de um fármaco ou substância do organismo. Pode ocorrer de duas formas: depuração sistêmica, quando ocorre a eliminação do organismo ou depuração renal, quando ocorre a eliminação por um órgão específico (Mangan *et al.*, 2018). Os resultados apontam que as moléculas apresentam *clearance* relativamente semelhantes, concluindo que vai haver uma

eliminação eficiente, baixo risco de acúmulo da substância e uma boa previsibilidade farmacocinética.

A tabela 4 mostra dados sobre isoformas de citocromos onde ocorre a biotransformação. O complexo\citocromo p450 é o principal responsável pelo metabolismo no organismo humano, se encontrando principalmente no fígado (Lllama, Avendano, 1993). Esse citocromo apresenta várias isoformas, sendo as mais estudadas: CYP_{3A4}, CYP_{2D6}, CYP_{2C19} E CYP_{1A2}, fundamentais para que ocorra a biotransformação hepática de fármacos (Relling, Evans, 1996).

Tabela 4. Citocromos que são responsáveis pelo metabolismo dos compostos secundário, de acordo com o PreADMET.

Parâmet ros	Substr ato	Inibid or	Inibid or	Inibid or	Inibid or	Substr ato
	CYP ₃ A ₄	CYP ₃ A ₄	CYP ₂ C ₁₉	CYP ₂ C ₉	CYP ₂ D ₆	CYP ₂ D ₆
Molécul as						
Harmin a	-	+	+	+	-	-
Harmali na	=	+	+	+	-	-
Harmol	_*	-	-	-	-	-
DMT	=	-	-	-	+	*
THC	=	-	-	-	+	*
NDM	=	-	-	-	+	*

Legenda:(+)Inibidor\Metabolizado;(-)NãoInibidor\Nãometabolizado;(=)Fracamente;(*)Substrato.

Fonte:Autores,2026.

A predição das moléculas demonstrou que a maioria das moléculas metaboliza fracamente a CYP_{3A4}, ja para inibição da CYP_{3A4}, CYP_{2C19}, CYP_{2C9} ocorre apenas nas moléculas harmina e harmalina. Já para a inibição da CYP_{2D6} ocorreu nas moléculas DMT, THC e NDM. Assim, podemos interpretar que as moléculas harmina e harmalina atuam como inibidores enzimáticos e pode ter alto potencial de interação. As moléculas DMT, THC e NDM atuam como substratos e podem sofrer alteração do efeito dependendo de polimorfismo genéticos e uso juntamente com inibidores. E a molécula harmol é a única considerada mais segura do ponto de vista metabólico, visto que foi a única que apresentou resultados de não

inibir nenhum citocromo.

Tabela 5. Dados toxicológicos dos compostos secundários de acordo com o PreADMET.

Parâmetros	Carcinogenicidade em camundongos	Carcinogenicidade em ratos	nibição do hERG
Moléculas			
Harmina	+	-	**
Harmalina	+	-	**
Harmol	+	-	**
DMT	-	-	**
THC	+	-	**
NDM	-	-	**

Legenda:(-) Negativo;(+) Positivo;(**)Risco médio).

Fonte:Autores,2026.

O parâmetro de carcinogenicidade em camundongos e ratos são dois tipos de ensaios pré-clínicos fundamentais que buscam analisar o potencial de uma substância química para induzir o câncer (FDA, 2017). Podemos observar que apenas a molécula DMT e NDM não expressaram carcinogenicidade para camundongos. Já para ratos nenhuma molécula expressou esse tipo de carcinogenicidade, indicando então as mais seguras em relação a esse parâmetro.

15

Tabela 6. Resultados do teste de AMES in silico dos compostos secundários de acordo com o PreADMET.

Parâmetros	TA1535(+S9)	TA1535 (-S9)	TA100 (+S9)	TA100 (-S9)
Moléculas				
Harmina	+	+	+	+
Harmalina	+	+	+	+
Harmol	+	+	-	+
DMT	+	+	-	-
THC	+	+	-	+
NDM	-	+	-	+

Legenda:(-)Negativo;(+)Positivo

Fonte:Autores,2026.

O teste de ames é um teste que avalia a capacidade de determina molécula analisada ser capaz de causar mutagenicidade, esse teste usa a bactéria *Salmonella typhimurium* (TA100 e

TA1535) com as mutações nos genes que sintetizam a histidina com o foco principal de avaliar possíveis alterações genéticas nas bactérias promovendo a recessão, e se a bactéria voltar a crescer indica potencial mutagênico (Benfenati *et al.*, 2016). A maioria das moléculas se apresentaram como mutagênicas para o teste com ativação metabólica (+S9) e sem ativação metabólica (-S9) da cepa TA1535, com exceção das moléculas NDM que não apresentou potencial mutagênico para S+. Para a cepa TA100(S+) apenas as moléculas harmina e harmalina apresentaram potencial mutagênico para essa cepa, já para cepas TA100 S- tivemos apenas a molécula DMT como não mutagênica. Assim podemos destacar que as moléculas que se mostraram mutagênicas indicam uma possível indução de mutação por substituição de pares de bases.

Tabela 7. Dados toxicológicos gerais em órgãos e sistemas dos compostos secundários de acordo com o Protoc 3.0.

Parâmetros	DL50(mg/kg)	Carcinogenicidade	Imunotoxicidade	Mutagenicidade	Citotoxicidade
Moléculas					
Harmina	500	-	+	+	-
Harmalina	550	-	-	-	-
Harmol	1.230	-	-	+	-
DMT	225	-	-	-	-
THC	355	-	+	-	-
NDM	225	-	-	-	-

Legenda:(+) Ativo, (-) Inativo.

Fonte:Autores,2026.

A DL50 ou concentração letal 50% é um parâmetro que valida a letalidade de determinada substância em 50% dos animais testados, sendo usada para estimar a toxicidade aguda de uma substância. É classificada em: menor que 5 é extremamente tóxico, entre 5 e 50 altamente tóxico, entre 50 a 300 tóxico, de 300 a 2000 é nocivo e 2000 a 5000 baixa toxicidade, e acima de 5000 muita baixa toxicidade (Konam *et al.*, 2022). Os dados apontam que a maioria moléculas se encaixam como nocivas, sendo a molécula de harmol a que apresenta a melhor margem de segurança aguda dentre todas.

A carcinogenicidade avalia a capacidade de uma substância induzir tumores após exposição crônica. Estudos clássicos de bancos de dados toxicológicos, como o programa Gene-Tox, demonstram que a classificação de carcinógenos depende da força das evidências em

modelos animais e humanos, podendo variar entre evidência suficiente, limitada ou inadequada (Nesnow *et al.*, 1987).

A mutagenicidade surge como um parâmetro complementar importante, pois avalia alterações no DNA que podem estar na base do processo carcinogênico. A literatura aponta que nem toda substância mutagênica é necessariamente carcinogênica, e vice-versa, evidenciando a necessidade de múltiplos ensaios para avaliação robusta (Kelly *et al.*, 1999). A imunotoxicidade, por sua vez, refere-se à capacidade de uma substância alterar o funcionamento do sistema imunológico. Segundo revisões clássicas, esses efeitos podem incluir imunossupressão, hipersensibilidade ou autoimunidade, demonstrando que compostos químicos podem tanto reduzir quanto exacerbar respostas imunes (Luster *et al.*, 1989).

Já a citotoxicidade está relacionada à capacidade de uma substância causar morte celular ou comprometer a viabilidade celular. Embora seja frequentemente utilizada como indicador geral de toxicidade, sua correlação com outros desfechos, como carcinogenicidade, é limitada. Evidências mostram que efeitos citotóxicos podem ocorrer independentemente de danos genéticos permanentes, o que reforça que a citotoxicidade representa um mecanismo mais inespecífico de dano celular (Romualdo e Cristina., 1993).

Em relação ao parâmetro que se avalia a carcinogenicidade e citotoxicidade dessas moléculas, obteve-se dados em que todas não apresentam toxicidade. Já para imunotoxicidade as moléculas de harmina e THC apresentaram probabilidade de toxicidade e para mutagenicidade apenas as moléculas harmina e harmol foi mutagênicas. Assim as moléculas sem probabilidade de toxicidade foram harmalina, DMT e NDM, sendo as mais seguras em relação a toxicidade desses órgãos e sistemas.

Tabela 8. Dados toxicológicos em órgãos e sistemas dos compostos secundários de acordo com o Prottox 3.0 e ADMET Lab. 3.0

Parâmetros	Hepatotoxicidade	urotoxicidade	Nefrotoxicidade	Toxicidade Respiratória	Cardiotoxicidade	ematotoxicidade
Moléculas						
Harmina	-	+	-	-	-	-
Harmalina	-	+	-	+	-	-
Harmol	-	+	-	-	-	-
DMT	-	+	-	-	-	-
THC	-	+	-	+	-	-

NDM - + - + - -

Legenda:(+) Ativo, (-) Inativo.

Fonte:Autores,2026.

A análise de hepatotoxicidade está relacionada à capacidade de uma substância formar metabólitos reativos durante sua biotransformação hepática, principalmente por enzimas do sistema citocromo P450. Esses metabólitos podem interagir com macromoléculas celulares, induzindo estresse oxidativo, inflamação e morte celular (KLAASSEN, 2019). Já a neurotoxicidade é a capacidade de uma substância causar alterações estruturais ou funcionais no sistema nervoso central (SNC) e periférico. Substâncias psicoativas frequentemente apresentam esse tipo de efeito, mesmo em doses que não causam toxicidade sistêmica evidente (KLAASSEN, 2019).

A nefrotoxicidade, por outro lado, avalia o potencial de dano aos rins, geralmente associado à excreção de metabólitos tóxicos ou à alteração da hemodinâmica renal. Os rins são vulneráveis devido ao alto fluxo sanguíneo e à sua função de concentração de substâncias, o que pode favorecer o acúmulo de compostos tóxicos (NIH, 2020).

Em relação a toxicidade respiratória é feita a avaliação dos efeitos adversos sobre o sistema respiratório, incluindo irritação pulmonar, inflamação e depressão respiratória. Compostos químicos podem afetar o trato respiratório tanto por ação direta quanto por mecanismos sistêmicos (EPA, 1989). A cardiotoxicidade analisa as alterações na função cardíaca, como arritmias, alterações na condução elétrica e disfunção da contratilidade(KLAASSEN, 2019). Por fim, a toxicidade hematológica que envolve alterações nas células sanguíneas e nos componentes do sistema hematopoiético, podendo resultar em anemia, leucopenia ou distúrbios de coagulação. Esses efeitos podem ser causados por toxicidade direta na medula óssea ou por mecanismos imunológicos (WHO, 2007).

Ao se avaliar os dados hepatotóxicos, neurotóxicos e cardiotóxicos das moléculas observamos que todos não têm a probabilidade de causar toxicidade nesses órgãos e sistemas. Já na análise dos dados neurotóxicos todas as moléculas têm a probabilidade de causar neurotoxicidade, e na toxicidade respiratória observamos que apenas as moléculas harmina, harmol e DMT não causam possíveis problemas respiratórios. E por fim, nenhuma das moléculas têm a probabilidade de causar alterações nas células hematológicas, apresentando

como não toxicológico.

CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou então que os alcaloides β -carbolínicos (harmina, harmalina e tetrahydroharmina) e os compostos triptamínicos (DMT e N-metiltryptamina) apresentam relevante interação com alvos moleculares relacionados ao sistema nervoso central, especialmente receptores serotoninérgicos, indicando potencial atividade neurofarmacológica.

As análises farmacocinéticas evidenciaram que a maioria dos compostos possui boa absorção intestinal, alta permeabilidade celular e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que justifica seus efeitos psicoativos. No entanto, essas mesmas características também podem representar riscos, principalmente em relação à neurotoxicidade e possíveis interações medicamentosas, especialmente devido à inibição de enzimas do citocromo P450 observada em alguns compostos.

Do ponto de vista toxicológico, os resultados indicaram que, embora algumas moléculas apresentem perfil relativamente seguro em determinados parâmetros como a DMT apresentando menos sinais de toxicidade nos órgãos e sistemas, e o harmol sendo menos tóxico, dentre todas às outras. Porém teve-se evidências de potencial mutagênico, imunotóxico e neurotóxico, além de classificações que variam de nocivas a moderadamente seguras em termos de toxicidade aguda (DL₅₀). Destaca-se que compostos como harmol, DMT e NDM apresentaram, em geral, melhor perfil de segurança quando comparados aos demais.

Dessa forma, conclui-se que a ayahuasca possui compostos com significativo potencial farmacológico, mas que também apresentam riscos toxicológicos que não devem ser negligenciados. Os dados reforçam a importância de estudos adicionais, especialmente *in vivo* e clínicos, para melhor compreensão dos efeitos dessas substâncias no organismo humano. Por fim, este trabalho contribui para o avanço do conhecimento científico sobre produtos naturais e fitoterápicos, destacando a necessidade de conciliar o uso tradicional da ayahuasca com evidências científicas que garantam segurança e eficácia em diferentes contextos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. F.; SILVA, A. L. P.; ASSIS, T. J. C. F. Dimethyl-tryptamine: hallucinogenic alkaloid on the Central Nervous System. *Acta Brasiliensis*, v. 2, n. 1, p. 28-33, 2018. Disponível em: <http://www.revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/view/43>. Acesso em: 21 set. 2025.

ALLEN, J. R. F.; HOLMSTEDT, B. R. The simple β -carboline alkaloids. *Phytochemistry*, v. 19, n. 8, p. 1573-1582, 1980.

APUD PELÁEZ, Ismael Eduardo. *Ayahuasca: between cognition and culture: perspectives from an interdisciplinary and reflexive ethnography*. 1. ed. [S.l.]: [s.n.], 2019. Disponível em: <https://www.scribd.com/document/915934935>. Acesso em: 21 set. 2025.

ASHBY, John; TENNANT, Raymond W. *Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S. NTP*. **Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology**, v. 257, n. 3, p. 229-306, 1991. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/01651109390020N>. Acesso em: 05 Mai. 2026.

ASSIS, Glauber L.; LABATE, Beatriz Caiuby. Dos igarapés da Amazônia para o outro lado do Atlântico: a expansão e internacionalização do Santo Daime no contexto religioso global. *Religião & Sociedade*, v. 34,

n. 2, p. 11-35, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/272397755>. Acesso em: 21 set. 2025.

BANERJEE, P. *et al.* ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/46/W1/W257/4990033>. Acesso em: 1 mar. 2026.

BATISTA, B. *et al.* Técnicas de coleta de dados em investigação: inquirir por questionário e/ou inquirir por entrevista. *Reflexões em torno de metodologias de investigação: coleta de dados*, v. 2, p. 13-36, 2021.

20

BLACKLEDGE, R. D.; TAYLOR, C. M. *Psychotria viridis* - a botanical source of dimethyltryptamine (DMT). *Microgram Journal*, v. 1, p. 18-22, 2003.

Barbosa PC, Mizumoto S, Bogenschutz MP, Strassman RJ. Estado de saúde dos usuários de ayahuasca. *Drug Test Anal.* 2012;4:601-609. doi: 10.1002/dta.1383. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22761152/>. Acesso em: 20 mar. 2026.

BRANDÃO, D. L. *et al.* Insilicostudy of diperpensis isolated from *Portulaca pilosa* and their correlation with ethnobotanical studies. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 11, e99491110635, 2020

BRASIL. Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD). Resolução n.º 1, de 25 de janeiro de 2010: dispõe sobre a observância, pelos órgãos da Administração Pública, das decisões do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas – CONAD, sobre normas e procedimentos compatíveis com o uso religioso da ayahuasca e dos princípios deontológicos que o informam. Brasília: CONAD, 2010. Disponível em:

https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subcapas-senad/conad/atos-do-conad-1/2010/11-resolucao_n_01_2010_conad.pdf. Acesso em: 21 set. 2025.

BENFENATI, E. (Ed.). *Insilico methods for predicting drug toxicity*. Cham: Humana Press, 2016.

BROCOS-MOSQUERA, I. *et al.* α 2A- and α 2C-adrenoceptor expression and functionality in postmortem prefrontal cortex of schizophrenia subjects. **European Neuropsychopharmacology**, v. 52, p. 3-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.05.012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237656/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

BRUNETON, J. *Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales*. Zaragoza: Acribia, 2001.

Blough BE, Landavazo A, Decker AM, Partilla JS, Baumann MH, Rothman RB (outubro de 2014). transportadores de aminas biogênicas e subtipos de receptores de serotonina". *Psicofarmacologia (Berl)*. 231(21):4135-4144. doi:10.1007/s00213-014-3557-7. PMC 4194234. PMID24800892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4194234/>. Acesso em: 22 mar. 2026.

CALLAWAY, J. C.; BRITO, G. S.; NEVES, E. S. Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 37, n. 2, p. 145-150, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399795>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2005.10399795>. Acesso em: 22 mar. 2026.

CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. Preparações de ayahuasca e inibidores de recaptção de serotonina: uma combinação potencial para interações adversas graves. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 30, p. 367-369, 1998. doi: 10.1080/02791072.1998.10399712.

CALLAWAY, J. C. *et al.* Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in human health. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 65, p. 243-256, 1999.

CHECKLEY, S. A. *et al.* Um estudo longitudinal da excreção urinária de N,N-dimetiltriptamina em pacientes psicóticos. *British Journal of Psychiatry*, v. 137, p. 236-239, 1980. doi: 10.1192/bjp.137.3.236.

CARRÉNO, F. O. Avaliação farmacocinética da quetiapina nanoencapsulada: modelo para estudo de delivery cerebral através de um nanocarreador polimérico. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

CHEN, X. Y. *et al.* Pim-3 contributes to radioresistance through regulation of the cell cycle and DNA damage repair in pancreatic cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 473, n. 1, p. 296-302, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.099>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27016481/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

CONTINI, V. *et al.* Adrenergic α 2A receptor gene is not associated with methylphenidate response in adults with ADHD. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 261, n. 3, p. 205-211, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0172-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21103886/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

CHIU, H. J. *et al.* Serotonin 6 receptor polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset and cognitive function. **Neuropsychobiology**, v. 43, n. 3, p. 113-116, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1159/000054876>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287786/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

De SOUZA, P. A. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos “estados alterados da consciência” induzidos por alucinógenos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 13, n. 3, p. 349-358, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-05722011000300015>. Acesso em: 21 set. 2025.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 64, p. 250-261, 2016. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.022.

DOS SANTOS, R. G. Toxicidade da administração crônica de ayahuasca em ratas prenhes: qual a sua relevância em relação ao uso ritual humano da ayahuasca? *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, v. 89, p. 533-535, 2010. doi: 10.1002/bdrb.20272.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C. Ayahuasca, uma substância ancestral com uso tradicional e contemporâneo em neuropsiquiatria e neurociência. *Epilepsy & Behavior*, 2019. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.053.

DOLABELA, M. F. et al. Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. *Revista Fitos (Rio de Janeiro)*, v. 12, n.3,p.227-242, 2018

ESCRIBÁ, P. V.; OZAITA, A.; GARCÍA-SEVILLA, J. A. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 8, p. 1512-1521, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300459>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199368/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

22

ENGMANN, O. et al. Schizophrenia is associated with dysregulation of a Cdk5 activator that regulates synaptic protein expression and cognition. *Brain*, v. 134, n. 8, p. 2408-2421, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awr155>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21772061/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

ELSEVIER. **Smith’s anesthesia for infants and children**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323341257/smiths-anesthesia-for-infants-and-children>. Acesso em: 1 mar. 2026.

EVERS, J. M. et al. Structural analysis of pathogenic mutations in the DYRK1A gene in patients with developmental disorders. *Human Molecular Genetics*, v. 26, n. 3, p. 519-526, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw409>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053047/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

FABREGAS, J. M. et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 111, p. 257-261, 2010.

GABLE, R. S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*, v. 102, n. 1, p. 24-34, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01652.x>

HALPERN, J. H. et al. Efeitos psicológicos e cognitivos do uso de peiote a longo prazo entre os nativos americanos. *Biological Psychiatry*, v. 58, n. 8, p. 624-631, 2005. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.038.

HAMILL, J.; HALLAK, J.; DURSUN, S. M.; BAKER, G. Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Current Neuropharmacology*, v. 17, n. 2, p. 108-128, 2019. doi: 10.2174/1570159X16666180125095902.

HARADA, E. *et al.* Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 exerts anti-tumor effects by induction of G₁ arrest in lung adenocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, v. 1868, n. 6, 130600, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2024.130600>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38508285/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

HETTEMA, J. M. *et al.* Association study between the serotonin 1A receptor (HTR_{1A}) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B*, v. 147B, n. 5, p. 661-666, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30656>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163385/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

HERRAIZ T, GONZÁLEZ D, ANCÍN-AZPILICUETA C, ARÁN VJ, Guillén H (março de 2010). "alcalóides beta-carbolina em *Peganum harmala* e inibição da monoamina oxidase humana (MAO)". *Toxicologia Alimentar e Química*. 48 (3): 839-45. doi : 10.1016/j.fct.2009.12.019 . hdl : 10261/77694 . PMID20036304 . Disponível em: [https://taylorandfrancis.com/knowledge/Medicine_and_healthcare/Pharmaceutical_medicine/Harmaline/#:~:text=Through%20the%20phytochemical%20analysis%20of,2005\)](https://taylorandfrancis.com/knowledge/Medicine_and_healthcare/Pharmaceutical_medicine/Harmaline/#:~:text=Through%20the%20phytochemical%20analysis%20of,2005).). Acesso em: 20 mar.2026.

INSTITUTO FEDERAL DE FARMÁCIA. Citocromos P₄₅₀ e metabolismo de fármacos. *Infarma*, Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/infarma/article/download/978/753/3372>. Acesso em: 1 mar. 2026.

23

IVANOVA, E. *et al.* DYRK₃ contributes to differentiation and hypoxic control in neuroblastoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 567, p. 215-221, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.053>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171798/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

JHA, P. *et al.* Improving 5-HT_{7R} homology model for design of high affinity ligands: model validation with docking, embrace minimization, MM-GBSA, and molecular dynamic simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 36, n. 10, p. 2475-2494, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1359907>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745550/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

KLAASSEN, C. D. (Ed.). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 2019.

KONAN, A.M.L. *et al.* Phytochemical screening and toxicity assessment of *Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv. (Poaceae) raw extracts with Brine Shrimp (*Artemia salina*) lethality assay. *Journal of Biosciences and Medicines*, v. 10, p. 153-171, 2022

KISHI, T. *et al.* Serotonin 6 receptor gene and schizophrenia: case-control study and meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, v. 27, n. 1, p. 63-69, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.1266>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22745941/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

KUMAR, S.; RANJAN, P.; MITTAL, B.; GHOSHAL, U. C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 21, n. 1, p. 31-38, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457857/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

KURIAN, M. A. *et al.* Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 6, p. 1595-1603, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI39060>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19478460/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

LABATE, Beatriz Caiuby; ARAÚJO, Wladimir Sena (org.). *O uso ritual da ayahuasca*. Campinas: Mercado de Letras, 2002. 686 p.

LLAMA, E. F.; AVENDANÕ, C. *Principios de farmacocinetica y metabolismo de fármacos*. In: AVENDANÕ, C. *Introducción a la química farmacéutica*. Madrid: Interamericana-McGraw Hill, 1996. P.157-95.

LIU, Y. *et al.* Function and inhibition of Haspin kinase: targeting multiple cancer therapies by antimitosis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 445-465, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaco80>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334086/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability indrugdiscoveryanddevelopmentsettings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001

LUPPI, A. I. *et al.* A role for the serotonin 2A receptor in the expansion and functioning of human transmodal cortex. **Brain**, v. 147, n. 1, p. 56-80, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awad311>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703310/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

LUNA, Luis Eduardo. Bibliografía sobre el ayahuasca. In: LUNA, Luis Eduardo (org.). *América indígena*. México: Instituto Indigenista Interamericano, 1986. v. 46.

LUSTER, Michael I.; ACKERMANN, M. F.; GERMOLEC, D. R.; ROSENTHAL, G. J. *Perturbations of the immune system by xenobiotics*. **Environmental Health Perspectives**, v. 81, p. 157-162, 1989. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1567521/>. Acesso em: 05 Maio. 2026.

MACRAE, Edward. *Guiado pela lua: xamanismo e uso ritual da ayahuasca no culto do Santo Daime*. São Paulo: Brasiliense, 1992.

MACRAE, Edward. A elaboração das políticas públicas brasileiras em relação ao uso religioso da ayahuasca. In: LABATE, B. C. *et al.* (org.). *Drogas e cultura: novas perspectivas*. Salvador: EDUFBA, 2008. p. 289-313.

MALCOLM, B. J.; LEE, K. C. Ayahuasca: um sacramento ancestral para o tratamento de doenças psiquiátricas contemporâneas? **Mental Health Clinician**, v. 7, p. 39-45, 2017. doi: [10.9740/mhc.2017.01.039](https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.039).

Mangan C, Stott M, Dhanda R **Renal physiology: blood flow, glomerular filtration and plasma clearance** *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2018; 19, 254-257

McKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 102, p. 111-129, 2004.

McKENNA, D. J.; CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. The scientific investigation of ayahuasca: a review of past and current research. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, v. 1, 1998.

McKENNA, D. J.; TOWERS, G. H.; ABBOTT, F. Inibidores da monoamina oxidase em plantas alucinógenas sul-americanas: constituintes de triptamina e β -carbolina da ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 10, p. 195-223, 1984. doi: 10.1016/0378-8741(84)90003-5.

METZNER, Ralph (ed.). *Ayahuasca: hallucinogens, consciousness, and the spirit of nature*. New York: Thunder's Mouth Press, 1999.

METZNER, Ralfh (org.). *Ayahuasca: alucinógenos, consciência e o espírito da natureza*. Tradução de Márcia Frazão. Rio de Janeiro: Gryphus, 2002.

MIRANDA, Gilberto José. Elaboração e aplicação de questionários. In: NOVA, Silvia Pereira de Castro Casa *et al.* (org.). *Trabalho de Conclusão de Curso: uma abordagem leve, divertida e prática*. São Paulo: Saraiva Educação, 2020. p. 216-229.

MORALES-GARCÍA, J. A. *et al.* The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Scientific Reports*, v. 7, n. 5309, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-05407-9.

25

MOREIRA, Paulo; MACRAE, Edward. *Eu venho de longe: Mestre Irineu e seus companheiros*. Salvador: EDUFBA, 2011.

NARANJO, Plutarco. Hallucinogenic plant use and related indigenous belief systems in the Ecuadorian Amazon. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 1, p. 121-145, 1979.

Naranjo C (1967). "Psychotropic Properties of the Harmala Alkaloids" (PDF). *Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs*. Vol. 1645. US Government Printing Office. pp. 385-391. Disponível em: https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/lr/naranjo-psychotropic-properties-of-the-harmala-alkaloids.pdf#page=2. Acesso em: 20 mar.2026.

National Institutes of Health. *Toxicology and Human Health Information Program*. Bethesda, 2020.

OLIVEIRA, C. D. *et al.* Toxicidade materna e de desenvolvimento da ayahuasca em ratos Wistar. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, v. 89, p. 207-212, 2010. doi: 10.1002/bdrb.20244.

OSORIO, F. L. *et al.* The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: evidence from exploratory animal and human studies. *Journal of Ethnopharmacology*, p. 75-85, 2011.

OTT, J. *Ayahuasca analogues: pangaeian entheogens*. Kennewick, WA: Natural Books, 1994.

OTT, J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. *Journal of Psychoactive Drugs*,

v. 31, p. 171-177, 1999.

PALHANO-FONTES, F. *et al.* Efeitos antidepressivos rápidos da ayahuasca psicodélica na depressão resistente ao tratamento: um ensaio randomizado controlado por placebo. *Psychological Medicine*, v. 49, p. 655-663, 2019. doi: 10.1017/S0033291718001356.

PALMA-ÁLVAREZ, Raul Felipe *et al.* Psychosis induced by abuse of ayahuasca: a case report. *Revista*

Colombiana de Psiquiatria, v. 50, n. 1, p. 43-46, 2021. doi: 10.1016/j.rcp.2020.06.001.

PICCIRILLO, Erika; AMARAL, Antonia Tavares. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. *Química Nova*, v. 41, n. 6, p. 662-677, 2018.

RELLING, M. V.; EVANS, W. E. *Genetic polymorphisms of drug metabolism*. In: EVANS, W. E.; SHENTAG, J.J.; JUSKO, W.J. *Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992. p.7(1-32).

RIBA, J. *et al.* Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 306, n. 1, p. 73-83, 2003.

RIVIER, L.; LINDGREN, J. Ayahuasca, a bebida alucinógena sul-americana: investigações etnobotânicas e químicas. *Economic Botany*, v. 29, p. 101-129, 1972. doi: 10.1007/BF02860772.

26

RODRIGUES, A. V. S. L.; ALMEIDA, F. J.; VIEIRA-COELHO, M. A. Dimethyltryptamine: endogenous role and therapeutic potential. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 51, p. 299-310, 2019. doi: 10.1080/02791072.2019.1602291.

ROWLAND, M.; TOZER, T. **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

SACHER, F.; MÖLLER, C.; BONE, W.; GOTTWALD, U.; FRITSCH, M. The expression of the testis-specific Dyrk4 kinase is highly restricted to step 8 spermatids but is not required for male fertility in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 267, n. 1-2, p. 80-88, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.12.041>.

SHARMA, J. N.; MOHAMMED, L. A. The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology*, v. 14, n. 1-2, p. 10-16, 2006

SARRIS, J. *et al.* Uso de ayahuasca e efeitos relatados sobre sintomas de depressão e ansiedade: um estudo transversal internacional com 11.912 consumidores. *Journal of Affective Disorders Reports*, v. 4, 2021.

SKLEROV, J. *et al.* Intoxicação fatal após a ingestão de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina em uma preparação de ayahuasca. *Journal of Analytical Toxicology*, v. 29, p. 838-841, 2005. doi: 10.1093/jat/29.8.838.

SKETCHY. Drug distribution: protein binding. Disponível em: <https://www.sketchy.com/medical-lessons/drug-distribution-protein-binding>. Acesso em: 1 mar. 2026.

SILVA, C. M. O palácio de Juramidan – Santo Daime: um ritual de transcendência e despoluição. 1983. Dissertação (Mestrado em Antropologia Cultural) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1983.

SILVA, H. H. M. et al. Proposta de modificação molecular: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos barbitúricos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e5291111335680, 2022.

STRASSMAN, R. J. *DMT: the spirit molecule*. Rochester, Vermont: Park Street Press, 2001.

STRASSMAN, R. J. et al. Estudo dose-resposta de N,N-dimetiltriptamina em humanos. II. Efeitos subjetivos e resultados preliminares de uma nova escala de classificação. *Archives of General Psychiatry*, v. 51, p. 98-108, 1994. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950020022002.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Redbook 2000: carcinogenicity studies in rodents**. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/redbook-2000-ivc6-carcinogenicity-studies-rodents>. Acesso em: 1 mar. 2026.

United States Environmental Protection Agency. *Risk Assessment Guidance for Superfund*. Washington, DC, 1989.

SHULGIN, Alexander; SHULGIN Ann. *TiHKAL: the continuation*. Berkeley, Transform Press: 1997, pp. 713-4. ISBN 0963009699.

27

Tagliari, Kelly Cristina; Cecchini, Rubens; Saridakis, Halha Ostrensky. *Teste de Ames como uma ferramenta para detecção de citotoxicidade e mutagenicidade causadas por metais pesados e radicais livres. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 18, n. 2, p. 41-50, 2004. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/semnabio/article/view/7093>. Acesso em: 05 Mai. 2026.

WANG, J.; HU, B.; WANG, W. Prognostic value and immunologic role of CSNK1D in human cancers. *Aging*, v. 15, n. 17, p. 8948-8975, 2023. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.205009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37688771/>. Acesso em: 1 mar. 2026.

WARREN, R. J. Intoxicação fatal por nicotina resultante da ingestão de “ayahuasca”. *Journal of Analytical Toxicology*, v. 28, p. 287, 2004.

WALKER, R. L.; HORNICEK, F. J.; DUAN, Z. Transcriptional regulation and therapeutic potential of cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) in sarcoma.

YAKAIAH, C. et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 09, 2025 ISSN 2178-6925 DOI: 10.61164/rmm.v9i1.397693, p. 564-573, 2015.