



INSTITUTO DO CÉREBRO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

**Marcadores espectrais de eletroencefalografia observados durante os efeitos agudos da
ayahuasca e sua relação com a experiência psicodélica**

JÉSSICA DE ANDRADE PESSOA

NATAL/RN

2017

JÉSSICA DE ANDRADE PESSOA

**MARCADORES ESPECTRAIS DE ELETROENCEFALOGRAFIA OBSERVADOS
DURANTE OS EFEITOS AGUDOS DA AYAHUASCA E SUA RELAÇÃO COM A
EXPERIÊNCIA PSICODÉLICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

ORIENTADOR: PROF. DR. DRÁULIO BARROS DE ARAÚJO

CO-ORIENTADORA: DRA. KÁTIA CRISTINE ANDRADE

NATAL/RN

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Árvore do Conhecimento -
Instituto do Cérebro - ICE

Pessoa, Jéssica de Andrade. Marcadores espectrais de eletroencefalografia observados durante os efeitos agudos da ayahuasca e sua relação com a experiência psicodélica / Jéssica de Andrade Pessoa. - Natal, 2017.

81f.: il.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto do Cérebro, Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Orientador: Dráulio Barros de Araújo.

Coorientador: Kátia Cristine Andrade.

1. Ayahuasca. 2. Eletroencefalografia. 3. Análise espectral. 4. Alfa. 5. Experiência psicodélica. 6. Sonho. I. Araújo, Dráulio Barros de. II. Andrade, Kátia Cristine. III. Título.

RN/UF/Biblioteca Setorial Árvore do Conhecimento, Instituto do Cérebro. CDU 616.83-073-71

JÉSSICA DE ANDRADE PESSOA

**MARCADORES ESPECTRAIS DE ELETROENCEFALOGRAFIA OBSERVADOS
DURANTE OS EFEITOS AGUDOS DA AYAHUASCA E SUA RELAÇÃO COM A
EXPERIÊNCIA PSICODÉLICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dráulio Barros de Araújo (Orientador)

UFRN

Prof. Mário André Leocadio Miguel (Examinador Interno)

UFRN

Prof. Luís Fernando Tófoli (Examinador Externo)

UNICAMP

AGRADECIMENTOS

Mais que agradecer, gostaria de dedicar esse trabalho à minha família, em especial aos meus pais, Jane e Lindomar, e minha avó/mãe Tazinha. Tenho certeza que se eu não tivesse o amor e o apoio de vocês, eu não teria chegado até aqui. Ter nascido filha de vocês (três) foi o maior privilégio que eu poderia ter.

Ao professor Dráulio, muito obrigada pela orientação e oportunidade de participar de um projeto como esse. Não tenho dúvidas que esse trabalho me proporcionou aprendizados que vão muito além das neurociências e que irão me acompanhar pelo resto da vida.

Kátia, minha co-orientadora, muito obrigada pela força, por todos os ensinamentos e pela sua amizade.

A turma do Neuroimago, Fernanda Palhano, Heloísa Onias, Morgana Menezes e Artur Moraes, muito obrigada pelo companheirismo e por todas as risadas.

A Sérgio Arturo, pela amizade, entusiasmo e todas as contribuições nesse trabalho.

A Fernanda Palhano, em quem encontrei uma amizade que tem sido fundamental nessa última fase do mestrado.

A Vítor Santos, por ser esse amigo incrível e sempre presente (seja pessoalmente, por Skype ou Telegram).

A Ariel, por todo o apoio, compreensão e por estar sempre ao meu lado, e aos seus pais, Denise e Cliff, por me receberem com tanto carinho.

Aos meus amigos em Natal, principalmente Bruna, Camille, Joquinha, Odara, Carol e Felipe.

A todos os meus amigos que, embora espalhados pelo mundo, oferecem o melhor serviço de suporte online: Vítor, Vinícius Borges, Paulinha, Jean-Marc, André Diogo, Cíntia Nunes, Eydís Jonsdottir e Emira Al.

A Vítor Queiroz, por ser um excelente profissional, e por todos os benefícios que a TCC tem me proporcionado.

Por último, a todos os voluntários que aceitaram participar do nosso experimento, muito obrigada!

RESUMO

A ayahuasca é uma bebida com propriedades psicodélicas amplamente utilizada por populações indígenas da região amazônica. Esse preparo contém a triptamina psicodélica N,N-dimetiltriptamina (DMT), e inibidores da monoamina oxidase (iMAO), como harmina e harmalina. A ayahuasca é considerada um psicodélico serotoninérgico, que pode levar a estado alterado de consciência com semelhanças à experiência onírica, com intensas alterações na percepção, pensamentos, humor, emoção, e experiências tidas como místicas. Correlatos neurais dos efeitos agudos da ayahuasca têm sido investigados por diferentes técnicas de neuroimagem funcional, incluindo a eletroencefalografia (EEG). Neste trabalho exploramos mudanças espectrais de EEG em 48 voluntários saudáveis, utilizando desenho randomizado duplo-cego placebo-controlado. Metade recebeu uma sessão com a ayahuasca, a outra metade com placebo. Após a administração da substância, os voluntários foram monitorados durante 4 horas por equipamento de EEG. A fim de melhorar a qualidade dos dados, os voluntários foram solicitados a realizar duas tarefas controladas, em três instantes específicos: antes da ingestão, 2h e 4 horas após a ingestão. Na primeira tarefa, deveriam permanecer acordados, e intercalar períodos de 20 segundos de olhos abertos e 40 segundos de olhos fechados, durante 5 minutos. Na segunda tarefa, eles deveriam permanecer de olhos fechados, tentando se manter acordados, por outros 5 minutos. Os achados mais robustos se mostraram no protocolo de 5 minutos de olhos fechados. A análise espectral (2h) revelou que a potência de alfa é significativamente menor no grupo ayahuasca que no placebo nas regiões occipital e temporoparietal à direita, e maior em teta e beta nas mesmas regiões. A análise de correlação revelou correspondências entre a potência de alfa (2h) e a pontuação obtida em duas escalas sensíveis aos efeitos de psicodélicos – a *Hallucinogen Rating Scale* (HRS) e o *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ). Apresentamos, ainda, traçados individuais com exemplos de eventos que poderiam desempenhar algum papel na representação da experiência psicodélica. De modo geral, nossos resultados sugerem que a inibição das oscilações alfa, e aumento de teta e beta em regiões posteriores à direita do cérebro desempenha papel importante na experiência psicodélica, talvez compartilhando mecanismos presentes durante a experiência onírica.

Palavras chaves: Ayahuasca, eletroencefalografia, análise espectral, alfa, sonho, HRS, MEQ.

ABSTRACT

Ayahuasca is a brew with psychedelic properties largely used by indigenous populations from the Amazon basin. It contains the psychedelic tryptamine N,N-dimethyltryptamine (DMT), and monoamine oxidase inhibitors (iMAO), such as harmine and harmaline. Ayahuasca is considered to be a serotonergic psychedelic, capable of inducing an altered state of consciousness with similarities to an oneiric experience, with intense alterations in perception, thought, humor, emotion, and mystical-type experiences. The neural correlates of its acute effects have been investigated by different neuroimaging techniques, including electroencephalography (EEG). In this study, we explored EEG spectral changes in 48 healthy volunteers using a randomized double-blind placebo-controlled trial. Half of the volunteers received ayahuasca, half received placebo. We used an EEG system to monitor all volunteers throughout the dosing session, which lasted approximately 4-hours. Aiming to improve data quality, the volunteers were asked to perform two controlled tasks at three specific moments: before intake, 2h and 4h after intake. For the first task, they alternated moments of eyes open (20 seconds) with eyes closed (40 seconds) for 5 minutes, avoiding falling asleep. During the second task they should keep their eyes closed for another 5 minutes, again avoiding falling asleep. Spectral analysis at 2h after intake shows reduced alpha power, and increased theta and beta in the ayahuasca group with respect to the placebo, mainly in occipital and right temporoparietal regions. Correlation analysis revealed correspondences between the alpha power (2h) and individual scores on two scales used to measure psychedelic effects – the Hallucinogen Rating Scale (HRS) and the Mystical Experience Questionnaire (MEQ). Additionally, we also present EEG traces with electrophysiological events that might be of importance for the representation of the psychedelic experience. Overall, our results suggest that the inhibition of alpha oscillations, increased theta and beta in right posterior brain regions play an important role on the psychedelic experience, maybe sharing mechanisms present during the oneiric experience.

Keywords: Ayahuasca, electroencephalography, spectral analysis, alpha power, dream, HRS, MEQ

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURAS MOLECULARES DOS PRINCIPAIS CONSTITUINTES DA AYAHUASCA	17
FIGURA 2 – SALA EM QUE O EXPERIMENTO FOI REALIZADO.....	23
FIGURA 3 - DESENHO ESQUEMÁTICO DA SESSÃO EXPERIMENTAL.....	23
FIGURA 4 - DOIS EXEMPLOS DE COMPONENTES EXCLUÍDOS DO SINAL DE EEG DURANTE O ICA.	24
FIGURA 5 - MAPA DE ELETRODOS E DIVISÃO EM 8 REGIÕES.....	25
FIGURA 6 - DOIS EXEMPLOS DE TELAS CONSIDERADAS NA ANÁLISE.	26
FIGURA 7 - EXEMPLO DE ÉPOCAS ESTAGIADAS COMO N1 E N2.....	26
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO E EXCLUSÃO PARA A COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS AYAHUASCA E PLACEBO.	29
FIGURA 9 - DIFERENÇAS NA PONTUAÇÃO DA ESCALA MEQ ENTRE OS GRUPOS AYAHUASCA E PLACEBO.	30
FIGURA 10 – DIFERENÇAS ENCONTRADAS NA PONTUAÇÃO DA ESCALA ARSQ ENTRE OS GRUPOS AYAHUASCA E PLACEBO.....	31
FIGURA 11 – DIFERENÇAS ENCONTRADAS NA PONTUAÇÃO DA ESCALA HRS ENTRE OS GRUPOS AYAHUASCA E PLACEBO.	32
FIGURA 12 - ESPECTROS MÉDIOS PARA OS SEGMENTOS DE 40SEG COM OS OLHOS FECHADOS DO PROTOCOLO OA-OF DO GRUPO PLACEBO.....	33
FIGURA 13 - ESPECTROS MÉDIOS PARA OS SEGMENTOS DE 40SEG COM OS OLHOS FECHADOS NO PROTOCOLO OA-OF DO GRUPO AYAHUASCA.....	33
FIGURA 14 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE DELTA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO E ERROS MÉDIOS DE CADA COLUNA.	34
FIGURA 15 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE TETA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO E ERROS MÉDIOS DE CADA COLUNA.....	35
FIGURA 16 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE ALFA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO E ERROS MÉDIOS DE CADA COLUNA.	36
FIGURA 17 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE BETA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO E ERROS MÉDIOS DE CADA COLUNA.....	37
FIGURA 18 - ESPECTROS MÉDIOS PARA OS SEGMENTOS DE 5MIN COM OS OLHOS FECHADOS DO GRUPO AYAHUASCA.....	39

FIGURA 19 - ESPECTROS MÉDIOS PARA OS SEGMENTOS DE 5MIN COM OS OLHOS FECHADOS DO GRUPO PLACEBO.....	39
FIGURA 20 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE DELTA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO	40
FIGURA 21 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE TETA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO	41
FIGURA 22 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE ALFA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO.	42
FIGURA 23 - COMPARAÇÃO DA POTÊNCIA NORMALIZADA DE BETA ENTRE GRUPOS (AYAHUASCA X PLACEBO) NOS TRÊS MOMENTOS EM QUE O PROTOCOLO FOI REALIZADO.	43
FIGURA 24 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE ALFA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIRETA E OS FATORES DA ESCALA MEQ.	45
FIGURA 25 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE TETA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA E OS FATORES DA ESCALA MEQ.	46
FIGURA 26 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE ALFA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA E OS FATORES DA ESCALA HRS.	47
FIGURA 27 - CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE TETA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA E OS FATORES DA ESCALA HRS.	48
FIGURA 28 – CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE ALFA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA E OS FATORES DA ESCALA ARSQ.....	50
FIGURA 29 – CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE A POTÊNCIA DE TETA (2H) NA REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA E OS FATORES DA ESCALA ARSQ.....	51
FIGURA 30 – CORRELAÇÕES SIGNIFICATIVAS ENCONTRADAS ENTRE O FATOR SONOLÊNCIA DA ARSQ E AS POTÊNCIAS DE ALFA E DE TETA DO GRUPO PLACEBO PARA A REGIÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA.	52
FIGURA 31 - ESPECTROGRAMA DE UM ELETRODO OCCIPITAL (O2) DE 2 MINUTOS DO REGISTRO DE UM VOLUNTÁRIO NOS MOMENTOS BASAL, 1 HORA E 2 HORAS APÓS A INGESTÃO DE AYAHUASCA.....	53
FIGURA 32 - ACHADO EM UM VOLUNTÁRIO QUE APRESENTOU PADRÕES RECORRENTES DE BAIXA FREQUÊNCIA EM ELETRODOS CENTRAIS APENAS DURANTE OS EFEITOS AGUDOS DA AYAHUASCA (2 HORAS).	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DO GRUPO EXPERIMENTAL.....	28
TABELA 2 - NÚMERO DE SUJEITOS EXCLUÍDOS POR APRESENTAREM SINAIS DE SONO (N1 OU N2).....	38

ABREVIACÕES E SIGLAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina
ARSQ – Amsterdam Resting-State Questionnaire
BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale
CADSS – Clinician Administered Dissociative States Scale
DMT – Dimetiltriptamina
ECG – Eletrocardiografia
EEG – Eletroencefalografia
EMG – Eletromiografia
EOG – Eletro-oculograma
FFT – Fast Fourier Transform
fMRI – Funcional Magnetic Resonance Imaging
HRS – Hallucinogen Rating Scale
HUOL – Hospital Universitário Onofre Lopes
ICA –Independent Component Analysis
iMAOs – Inibidores de monoamina oxidase
LORETA – Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
LSD – Dietilamida do ácido lisérgico
MAO – Monoamina oxidase
MDMA – Metilenodioximetanfetamina
MEQ – Mystical Experience Questionnaire
mRNA – RNA mensageiro
N,N-DMT – N,N-Dimetiltriptamina
OA-OF – Olho Aberto – Olho Fechado
PEPS – Potencial Excitatório Pós-Sináptico
PIPS – Potencial Inibitório Pós-Sináptico
RCT - *Randomized Controlled Trial*
RNA – Ácido Ribonucleico
SPECT – Single-Photon Emission Computed Tomography
TAAR – Trace Amine-Associated Receptor
THH - Tetrahydroarmina
UDV – União do Vegetal

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo Geral.....	20
2.2. Objetivos Específicos.....	20
3. Material e Métodos	21
3.1. Voluntários	21
3.2. Substância e dosagem.....	21
3.3. Instrumentos.....	22
3.4. Desenho experimental	22
3.5. Análise dos dados.....	24
4. Resultados	28
4.1. Caracterização da amostra	28
4.2. Escalas Psicométricas: Comparação entre grupos	30
4.3. Protocolo I (OA-OF): 40 segundos (olhos fechados).....	33
4.3.1. Alterações na potência de delta	34
4.3.2. Alterações na potência de teta.....	35
4.3.3. Alterações na potência de alfa	36
4.3.4. Alterações na potência de beta.....	37
4.4. Protocolo II - 5 minutos (olhos fechados).....	38
4.4.1. Alterações na potência de delta	40
4.4.2. Alterações na potência de teta.....	41
4.4.3. Alterações na potência de alfa	42
4.4.4. Alterações na potência de beta.....	43
4.5. Análises de correlação.....	44
4.5.1. Mystical Experience Questionnaire (MEQ)	44
4.5.2. Hallucinogen Rating Scale (HRS).....	47
4.5.3. Amsterdam Resting-State Questionnaire (ARSQ)	49
4.6. Análise de assimetria de alfa-frontal	52
4.7. Achados individuais	53
5. Discussão	55
5.1. Alterações em alfa.....	55
5.2. Alterações em teta.....	57
5.3. Alterações em beta.....	59
5.4. A experiência psicodélica e a experiência onírica	59
5.5. Especificidades e limitações do nosso estudo.....	61
6. Conclusões	63
7. Bibliografia	64
8. Material Suplementar	70

1. Introdução

Plantas com propriedades psicoativas são utilizadas com finalidades medicinais e ritualísticas há milhares de anos. Centenas de substâncias psicoativas de ocorrência natural são conhecidas, e muitas delas, como o café (*Coffea arabica*) e a nicotina (*Nicotiniana tabacum*), são regularmente consumidas em todo o mundo (Rätsch, 2005). Outras, porém, possuem restrições ao uso, como a cannabis e algumas substâncias psicodélicas que ocorrem na natureza, em particular a psilocibina, e a N,N-Dimetiltriptamina (DMT).

Embora o termo mais comum para designar esses compostos seja *alucinógeno*, o termo *psicodélico* – manifestação da mente – abrange a variedade de alterações de percepção, de emoção, e de pensamento causadas por essas substâncias, e tem ganhado espaço no meio científico nas últimas décadas (Osmond, 1957; Nichols, 2004). Adicionalmente, o termo *enteógeno* – manifestação interior do divino – embora menos comum, também é encontrado na literatura científica e enfatiza a utilização dessas substâncias em contextos místicos/religiosos (Ruck *et al.*, 1979).

Muitas sociedades consideravam essas plantas, e ainda consideram, como instrumentos de acesso ao sobrenatural. Um dos exemplos mais antigos e conhecidos é a da bebida *Soma*. Com utilização ritualística na Índia durante a civilização védica (1500 – 500 a.C.), essa bebida era, por si só, uma divindade (Wasson and Ingalls, 1971). Outros exemplos incluem cogumelos contendo psilocibina, como o *Psilocybe cubensis*, utilizados pelos Astecas no século XVI (Schultes, Hofmann and Rätsch, 2001), a mescalina presente no cacto *Peyote*, utilizada no México e por aborígenes norte-americanos há, pelo menos, 5700 anos (Bruhn *et al.*, 2002), e a ayahuasca, bebida que contém N,N-DMT, utilizada tradicionalmente por povos indígenas da bacia amazônica (Naranjo, 1979), e mais recentemente por algumas igrejas urbanas sincréticas brasileiras (Labate and Jungaberle, 2011). Curiosamente, métodos de cromatografia gasosa e espectrometria de massa identificaram a presença de harmina - o segundo principal composto da ayahuasca - em amostras de cabelo de múmias andinas datadas entre 500 e 1000 D.C., sugerindo talvez o comércio de plantas saindo da Amazônia até o vale do Azapa (Ogalde, Arriaza and Soto, 2009).

Apesar da presença dessas substâncias ao longo da história, elas só ganharam mais atenção da comunidade científica a partir de 1943, com a síntese do LSD¹ por Albert Hofmann (Hofmann, 1979). A partir dos anos 1950, o LSD tornou-se objeto de grande interesse para a psiquiatria e seu potencial terapêutico foi amplamente investigado, principalmente como instrumento auxiliar à psicoterapia (Oram, 2014). Entre os anos 1950 e meados dos 1960, mais de 1.000 artigos haviam sido publicados, com mais de 40,000 sujeitos tendo participado de estudos

¹*Lysergic acid diethylamide* (LSD), dietilamida do ácido lisérgico.

clínicos, além de dúzias de livros e seis conferências internacionais sobre a utilização do LSD na psicoterapia (Bakalar and Grinspoon, 1997).

Apesar da intensa produção científica, toda pesquisa sobre esse assunto foi extinta pela política de guerra às drogas, iniciada na década de 1970, durante o governo de Richard Nixon. O LSD foi classificado como uma substância de Classe I². Presumidamente, tal proibição se deveu à crescente utilização recreativa do LSD, seu risco, e sua associação aos movimentos de contracultura da época (Nichols, 2016). Além disso, os estudos realizados até então não permitiam estabelecer claramente a eficácia terapêutica do LSD, pela inexistência de ensaios duplo-cego placebo-controlados, já que a substância era utilizada apenas como adjuvante durante sessões de psicoterapia (Oram, 2014).

Após algumas décadas de interrupção, pesquisas envolvendo substâncias psicodélicas em humanos têm, mais uma vez, ganhado espaço (Sessa, 2005, 2015; Neidpath, 2006; Tupper *et al.*, 2015). Atualmente, o potencial terapêutico de psicodélicos tem sido investigado em diversos transtornos psiquiátricos. Estudos recentes têm sugerido que essas substâncias são seguras quando utilizadas em contextos adequados, e demonstrado resultados promissores de eficiência terapêutica para redução de ansiedade e depressão em pacientes com câncer em estágio avançado (Grob *et al.*, 2011; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016), depressão (Carhart-Harris *et al.*, 2016; Sanches *et al.*, 2016), transtorno obsessivo-compulsivo (Moreno *et al.*, 2006), e redução do uso abusivo de substâncias (Thomas *et al.*, 2013; Bogenschutz *et al.*, 2015). Recentemente, nosso grupo concluiu um estudo duplo-cego randomizado placebo-controlado (RCT, *Randomized Controlled Trial*), mostrando rápido efeito antidepressivo em pacientes tratados com uma dose única de ayahuasca, quando comparados ao placebo (Palhano-Fontes *et al.*, 2017).

A ayahuasca (também conhecida como *caapi* e *yajé*) é uma bebida com propriedades psicodélicas utilizada por populações indígenas da bacia amazônica (Callaway *et al.*, 1999). Embora ela tenha permanecido geograficamente isolada por muito tempo, o surgimento da doutrina do Santo Daime na cidade de Rio Branco, Acre, na década de 1930, deu início à sua difusão em direção aos centros urbanos. Atualmente, a bebida é parte dos rituais de diversas religiões sincréticas modernas, com destaque para o Santo Daime, a União do Vegetal (UDV) e a Barquinha (Labate and Jungaberle, 2011).

O preparo mais comum da ayahuasca consiste na decocção³ por várias horas de duas plantas originárias da floresta amazônica: o cipó *Banisteriopsis caapi* e as folhas do arbusto *Psychotria viridis*. A *B. caapi* é rica em alcaloides β -carbólicos, particularmente harmina,

²Nos Estados Unidos, uma substância é classificada como Classe I (*schedule I*) se: (i) possuir alto potencial de abuso; (ii) não possuir benefício terapêutico; e (iii) falta de segurança na sua utilização sob supervisão médica.

³Na decocção, a água é levada ao fogo junto com as partes da planta. Esse procedimento difere da infusão, em que a água é fervida separada e só então adicionada às plantas.

tetrahidroharmina e, em menor quantidade, harmalina. Já as folhas da *P. viridis* contêm N,N-dimetiltriptamina (Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001).

A **Figura 1** mostra as estruturas moleculares das β -carbolinas, da N,N-DMT e a serotonina. A semelhança estrutural entre a N,N-DMT e a molécula da serotonina nos direciona para uma particularidade de todas as substâncias classificadas como *psicodélicos* ou *alucinógenos clássicos* – a atuação como agonistas ou agonistas parciais de receptores de serotonina (Nichols, 2004). Esse neurotransmissor atua via receptores de membrana 5-HT, presentes tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico, e os seus subtipos estão divididos atualmente em 7 famílias: do 5-HT₁ ao 5-HT₇. Embora a maioria atue por meio de segundos mensageiros (receptores acoplados à proteína G), os subtipos da família 5-HT_{3A} atuam como receptores ionotrópicos. Esse alto grau de diversidade nos subtipos de seus receptores ressalta a importância fisiológica da serotonina e a magnitude da sua atuação em sistemas biológicos, regulando processos como o humor, apetite e sono (Hannon and Hoyer, 2008).

A N,N-DMT é considerada um agonista parcial de receptores 5-HT, ligando-se a receptores 5-HT_{2A} com afinidade relativamente alta. Embora a ação agonista em receptores 5-HT_{2A} pareça necessária para os fenômenos visuais característicos de uma experiência psicodélica, ela não é suficiente. Outros compostos, como o MDMA, possuem alta afinidade por receptores 5-HT_{2A} mas seus efeitos subjetivos são comumente descritos como desprovidos de efeitos intensos (Carbonaro and Gatch, 2016). Desse modo, é provável que a afinidade da N,N-DMT por outros subtipos, especialmente os subtipos 1A e 2C, desempenhem algum papel nesse sentido (Nichols, 2004).

Além disso, foi descoberto que a DMT também possui afinidade por outros receptores, como o sigma-1 (Fontanilla *et al.*, 2009) e, mais recentemente, receptores associados a amina traço (TAARs, *Trace Amine-Associated Receptors*) (Carbonaro and Gatch, 2016). A descoberta de receptores TAARs estimulou, de maneira especial, a investigação a respeito dos possíveis mecanismos de ação da DMT endógena. Isso porque, a DMT, apesar de presente, em humanos, no sangue, urina e no fluido cerebrospinal (Strassman, 2001), está disponível apenas em quantidades de traço e é rapidamente metabolizada (Burchett and Hicks, 2006). Desse modo, receptores que, além de demonstrarem alta afinidade, também respondem a concentrações extremamente baixas de DMT – como no caso dos TAARs – são ótimos candidatos a mediadores dos efeitos da DMT endógena. Porém, devido a sua recente descoberta, as evidências a respeito dos possíveis papéis dos TAARs na ação da DMT endógena ou exógena ainda são escassas (Carbonaro and Gatch, 2016).

Enquanto a administração intravenosa de DMT provoca alterações perceptuais em questão de segundos (Strassman *et al.*, 1994), a utilização de substâncias psicodélicas também parece induzir alterações mais duradouras, como mudanças em traços de personalidade (MacLean, Johnson and Griffiths, 2011), redução de ansiedade (Grob *et al.*, 2011) e diminuição

de sintomas depressivos (Palhano-Fontes *et al.*, 2017). Embora os mecanismos dos efeitos a longo prazo sejam pouco conhecidos, é esperado que eles englobem fenômenos de plasticidade sináptica (Martin and Nichols, 2017). Desse modo, podemos contemplar alterações induzidas por psicodélicos que ocorrem a curto e a médio/longo prazo. Os efeitos comportamentais imediatos ocorrem pelos disparos de potenciais de ação e mudanças na transmissão sináptica, principalmente em decorrência da ativação de receptores 5-HT_{2A}. Já os efeitos mais prolongados parecem estar relacionados a mecanismos de sinalização celular que alteram processos de transcrição de mRNA e tradução proteica (López-Giménez and González-Maeso, 2017; Martin and Nichols, 2017). Sendo assim, por induzirem processos de transcrição gênica e tradução proteica, os fenômenos de plasticidade neuronal são fundamentais para a compreensão dos efeitos subjetivos dessas substâncias, principalmente a longo prazo.

Quando administrado por via oral, a N,N-DMT é rapidamente oxidada por enzimas monoamina oxidase (MAO) presente no trato gastrointestinal. Por outro lado, a presença na ayahuasca de inibidores reversíveis da MAO do tipo A (iMAO-A) protege e permite que a N,N-DMT alcance o sistema nervoso central (SNC) (Mckenna, Towers and Abbott, 1984; Callaway *et al.*, 1999).

A interação dessas substâncias presentes na ayahuasca resulta em farmacodinâmica bastante particular, e mais complexa que outros psicodélicos. Sua ação parece ocorrer por, pelo menos, três diferentes mecanismos de ação. O primeiro devido à presença de N,N-DMT. A administração intravenosa, inalada ou fumada do N,N-DMT isolado leva a estado alterado de consciência, com repercussão ampla sobre processos de percepção, emoção, humor, sobre o senso de realidade e de *self* (Strassman *et al.*, 1994). Segundo, a presença de iMAO na ayahuasca pode alterar diretamente a concentração de outros neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina, noradrenalina e dopamina. De fato, a presença de iMAO na bebida parece ser o principal responsável pela presença de náusea, vômito, e, com menos frequência, diarreia, todos efeitos comuns da ayahuasca (Callaway *et al.*, 1999; Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001). Além disso, foi sugerido que os efeitos psicológicos da ayahuasca também sejam modulados pela presença de β -carbolinas na bebida, particularmente em fases mais tardias dos efeitos agudos (Schenberg *et al.*, 2015). A terceira via de ação seria pela presença de THH na beberagem, que funciona como inibidor fraco de recaptção de serotonina (Riba, 2003).

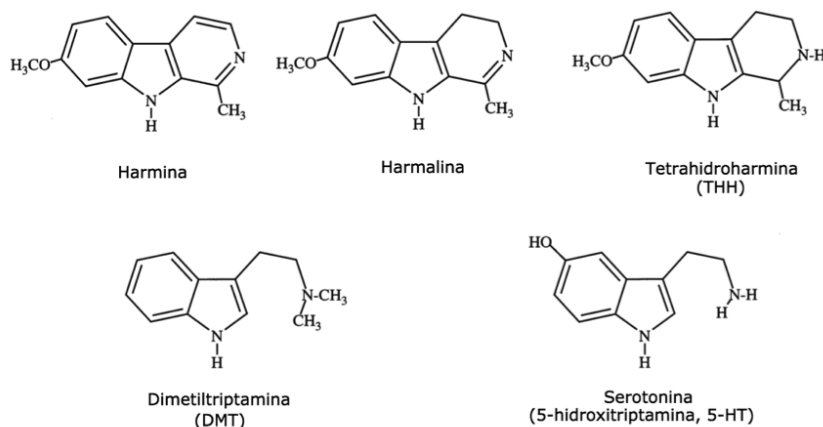


Figura 1 - Estruturas moleculares dos principais constituintes da Ayahuasca. (i) os três principais alcalóides encontrados na Ayahuasca (Harmina, Harmalina e Tetrahydroharmina), (ii) a N,N-Dimetiltriptamina (N,N-DMT), e (iii) do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT, Serotonina). Adaptado de Callaway *et al.* (1999).

Os efeitos da bebida são percebidos geralmente entre 30-60 min após a ingestão, atingem o seu pico entre 60-120 min, e encerram-se por volta de 240 min (Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001). Estudos recentes sugerem que essa curva temporal varia de acordo com o veículo de administração da ayahuasca. Estudos que utilizaram cápsulas contendo ayahuasca liofilizada observam o pico dos efeitos em torno de 2h após a ingestão (Riba *et al.*, 2003), enquanto a administração *in natura*, na forma líquida, esse pico está em torno de 1h (Schenberg *et al.*, 2015)

Inicialmente, os efeitos incluem alterações somáticas, como mudanças na percepção da temperatura corporal e sensações de formigamento na pele, relaxamento, leveza do corpo, certa inquietação, e bocejos (Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001; Shanon, 2002). Os fenômenos visuais também são bastante frequentes e ocorrem principalmente com os olhos fechados, após essa fase inicial. As imagens mentais vão desde padrões sem conteúdo semântico (e.g. figuras caleidoscópicas, com a presença ou não de cores) até cenas complexas tão vívidas quanto um sonho (Shanon, 2002).

Além de distorções sensoriais, ampla gama de efeitos subjetivos são frequentemente descritos e possuem papel fundamental no estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca, como aumento de introspecção, mudanças percebidas no fluxo de pensamento, estado de maior ciência (*awareness*), exacerbação emocional (às vezes com choro e/ou risadas), alteração da percepção de tempo, da percepção de si próprio, e do senso de realidade (Callaway *et al.*, 1999; Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001; Shanon, 2002).

A administração de ayahuasca em voluntários experientes revelou que os efeitos observados são dependentes de dose (Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001), mas não possuem efeito de tolerância (Dos Santos *et al.*, 2012), como no caso de substâncias de abuso.

Esses efeitos têm sido medidos por meio de escalas psicométricas, como a *Hallucinogen Rating Scale* (HRS) (Grob *et al.*, 1996; Callaway *et al.*, 1999; Riba, Rodriguez-Fornells, Strassman, *et al.*, 2001; Riba, Rodriguez-Fornells, Urbano, *et al.*, 2001; Riba *et al.*, 2002; Schenberg *et al.*, 2015), originalmente concebida para explorar os efeitos do DMT isolado (Strassman and Qualls, 1994), o questionário de experiência mística (MEQ, *Mystical Experience Questionnaire*) (Griffiths *et al.*, 2008, 2011; Maclean *et al.*, 2012; Barrett, Johnson and Griffiths, 2015), e a escala de estados alterados de consciência (ASC, *Altered States of Consciousness Rating Scale*) (Studerus, Gamma and Vollenweider, 2010).

Alguns grupos têm utilizados escalas clínicas de psiquiatria para aferir os efeitos psicodélicos agudos, como a escala de avaliação clínica de estados dissociativos (CADSS, *Clinician Administered Dissociative States Scale*) (Bremner *et al.*, 1998) projetada para medir sintomas dissociativos (de Araujo *et al.*, 2012; Luckenbaugh *et al.*, 2014; van Heugten-Van der Kloet *et al.*, 2015) e a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Zuardi *et al.*, 1994) sensível à presença de sintomas psicóticos, como de distorção sensorial visual e auditiva (Zuardi *et al.*, 1994; de Araujo *et al.*, 2012).

A identificação de correlatos neurais dos efeitos agudos da ayahuasca tem sido alvo de investigação por diferentes técnicas de neuroimagem, como a fMRI (*functional Magnetic Resonance Imaging*) (de Araujo *et al.*, 2012; Palhano-Fontes *et al.*, 2015) e a SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) (Riba *et al.*, 2006), e a eletroencefalografia (EEG) (Don *et al.*, 1998; Hoffmann, Hesselink and Barbosa, 2001; Riba *et al.*, 2002, 2004; Stuckey, Lawson and Luna, 2005; Schenberg *et al.*, 2015).

A eletroencefalografia, utilizada neste trabalho, é uma técnica que mede fundamentalmente grandes conjuntos de potenciais elétricos pós-sinápticos excitatórios (PEPS) e inibitórios (PIPS), fruto da atividade elétrica neural. Esses sinais são detectados a partir de vários eletrodos posicionados em regiões específicas do escalpo. A EEG possui resolução temporal da ordem de milissegundos (ms), mas baixa resolução espacial, da ordem de centímetros (cm).

Os primeiros estudos que avaliaram o impacto da ayahuasca sobre parâmetros do EEG foram realizados em campo, durante cerimônias tradicionais (Don *et al.*, 1998; Hoffmann, Hesselink and Barbosa, 2001). Os resultados encontrados nos dois trabalhos são inconsistentes. Enquanto Don *et al.* (1998) observaram tendência à diminuição em teta (4-8 Hz) e alfa (8-14 Hz), Hoffmann *et al.* (2001) reportaram o contrário, ou seja, aumento em alfa (8-13Hz) e teta (4-8Hz).

Atualmente, a redução da potência do sinal na banda alfa tem sido o correlato de EEG mais consistentemente encontrado durante o efeito agudo da ayahuasca, e de outros psicodélicos (Don *et al.*, 1998; Riba *et al.*, 2002, 2004; Kometer *et al.*, 2013; Schenberg *et al.*, 2015; Carhart-Harris *et al.*, 2016; Kometer and Vollenweider, 2016). O primeiro estudo com ayahuasca, em laboratório com controle mais preciso de dose e inclusão de placebo, foi realizado

utilizando cápsulas contendo ayahuasca liofilizada (Riba *et al.*, 2002). O registro de EEG foi realizado na condição basal e em intervalos regulares durante os efeitos agudos da ayahuasca. Os resultados revelam redução significativa nas potências das bandas alfa (7.5-13 Hz), delta (1.3-3.5 Hz) e teta (3.5-7.5 Hz), e aumento na potência relativa de beta (13-30 Hz) (Riba *et al.*, 2002).

Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo foi observada diminuição da densidade de potência do sinal em alfa-2 (10-12 Hz)⁴, delta (1.5-6 Hz), teta (6-8 Hz) e beta-1 (12-18Hz), durante os efeitos agudos da ayahuasca. Além da análise de potência, a distribuição espacial dessas alterações foi investigada por meio da análise LORETA (*low-resolution electromagnetic tomography*). A diminuição em delta, alfa-2 e beta-1 foi encontrada predominantemente em regiões em volta da junção temporo-parieto-occipital, enquanto as alterações em teta se deram no córtex temporomedial e regiões frontomediais (Riba *et al.*, 2004).

Recentemente, a análise de EEG em conjunto com a quantificação de metabólitos da ayahuasca no plasma sanguíneo revelou efeito bifásico induzido pela bebida (Schenberg *et al.*, 2015). Esse efeito inclui a redução da potência em alfa (8-13 Hz) 50 minutos após a ingestão, e aumento da potência em gama (30-50 Hz & 50-100 Hz) entre 75 e 125 minutos após ingestão (Schenberg *et al.*, 2015).

O presente projeto busca contribuir para identificar correlatos neurais, possíveis marcadores eletroencefalográficos e sua relação com o estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca acessado por escalas psicométricas (MEQ, HRS, ARSQ), em voluntários saudáveis.

⁴Essas bandas de frequência entre parêntesis foram definidas pelo próprio estudo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é contribuir para a compreensão das bases neurais envolvidas no estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca, a partir de avaliação por eletroencefalografia (EEG) e escalas psicométricas (HRS, MEQ e ARSQ).

2.2. Objetivos Específicos

- a) Identificar marcadores eletrofisiológicos baseados em análise espectral de dados de EEG durante os efeitos agudos da ayahuasca;
- b) Investigar a correlação entre os marcadores eletroencefalográficos (alterações no espectro de potência e assimetria de alfa-frontal), e medidas psicométricas que avaliam a experiência psicodélica (HRS, MEQ e ARSQ).

3. Material e Métodos

O presente estudo está incluído em um projeto maior intitulado “Avaliação de Marcadores Eletrofisiológicos, de Neuroimagem, Neuropsicológicos e Bioquímicos sobre o Potencial Terapêutico de uma Nova Substância para Depressão Maior”, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) (Parecer nº 579.479). Todos os voluntários concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) antes da sua participação no estudo.

3.1. Voluntários

Quarenta e oito (48) voluntários saudáveis foram aleatoriamente distribuídos entre dois grupos experimentais. Metade recebeu ayahuasca, metade placebo. Todos os voluntários passaram por avaliação psiquiátrica, e os seguintes critérios de inclusão/exclusão foram adotados:

Critérios de inclusão: **(a)** adulto(a) saudável baseado em avaliação clínica, com idade entre 18 e 60 anos, **(b)** não ter tido experiência prévia com ayahuasca.

Critérios de exclusão: **(a)** histórico de doença neurológica e/ou psiquiátrica, **(b)** presença de sintomas compatíveis com esquizofrenia ou transtorno afetivo bipolar, **(c)** uso abusivo de álcool, tabaco e/ou outras substâncias psicoativas.

3.2. Substância e dosagem

A ayahuasca utilizada foi cuidadosamente preparada e fornecida por uma igreja da Barquinha, sediada em Ji-Paraná – RO. Toda ayahuasca utilizada no estudo foi preparada de uma única vez, utilizando plantas de uma única região, e colhidas no mesmo dia.

A ayahuasca foi administrada em sua forma líquida. Cada voluntário recebeu uma dose de 1 ml/kg de ayahuasca. A concentração dos alcaloides presentes no chá foi determinada por espectroscopia de massa no Laboratório de Análises Toxicológicas, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade de São Paulo. Foram enviadas duas amostras em momentos distintos do estudo. Em média, a ayahuasca utilizada continha (média ± DP): 0,36 ± 0,01 mg/mL de DMT, 1,86 ± 0,11 mg/mL de harmina, 0,24 ± 0,03 mg/mL de harmalina, e 1,20 ± 0,05 mg/mL de tetrahydroharmina.

A substância utilizada como placebo foi elaborada pelo nosso laboratório em conjunto com o laboratório de farmacognosia da UFRN, e teve como propósito simular algumas propriedades organolépticas do chá, como gosto amargo e azedo, e cor de terra. Para cada 50 ml de água, adicionamos 5g de levedo de cerveja, 1g de ácido cítrico e 1g de Sulfato de Zinco. Para dar a cor, misturamos corante líquido caramelo a 5% (~40 gotas). O Sulfato de Zinco tem propriedades eméticas, e pode induzir náusea, vômito e até diarreia.

3.3. Instrumentos

Escalas psicométricas

HRS (*Hallucinogen Rating Scale*): essa escala foi desenvolvida para avaliar os efeitos subjetivos induzidos pela DMT (Strassman *et al.*, 1994). Ela é dividida em 6 sub-escalas: somestesia (efeitos interoceptivos), afeto, percepção, cognição, volição e intensidade. Utilizamos versão da HRS com 100 questões traduzidas e adaptadas para o português (Mizumoto *et al.*, 2011). A HRS foi aplicada ao final da sessão experimental.

MEQ (*Mystical Experience Questionnaire*): essa escala foi proposta por Pahnke (1969) como ferramenta de investigação que fosse seletiva aos efeitos agudos de psicodélicos. A versão revisada da MEQ (Maclean *et al.*, 2012) manteve 30 itens e contempla 4 fatores: mística (unidade, qualidade noética e caráter sagrado), humor positivo, transcendência do espaço/tempo, inefabilidade. Recentemente, a MEQ-30 foi traduzida e adaptada para o português brasileiro (Schenberg *et al.*, 2017). Essa escala foi aplicada dois dias após a sessão experimental, entretanto os voluntários foram orientados a responder de acordo com os efeitos experimentados durante a sessão.

ARSQ (*Amsterdam Resting-State Questionnaire*): essa escala avalia aspectos cognitivos do estado de repouso (Diaz *et al.*, 2013). Ela engloba sete dimensões: descontinuidade da mente, teoria da mente, si-próprio (*self*), planejamento, sonolência, conforto e interocepção. Essa escala foi aplicada dois dias após a sessão experimental, mas se referiam aos efeitos experimentados durante a sessão.

Dados de EEG

Os dados de eletroencefalografia (EEG) foram adquiridos por sistema de 32 canais da marca *Brain Products, EasyCap* (Herrsching-Breitbrunn, Alemanha), com frequência de amostragem 1 kHz, e FCz utilizado como eletrodo de referência.

3.4. Desenho experimental

As sessões experimentais tiveram duração de aproximadamente 8h, indo geralmente das 8h às 16h. Todas ocorreram nas dependências do HUOL, no laboratório de neuroimagem funcional, em ambiente projetado especificamente para o projeto, equipado com cama e poltrona reclinável (**Figura 2**). Ao longo de toda a sessão, dois membros da nossa equipe permaneciam na antessala, acompanhando o voluntário e prestando auxílio sempre que necessário.

Após a administração da ayahuasca ou placebo os voluntários permaneceram sentados ou deitados em uma poltrona reclinável confortável. Eles foram orientados a ficar em silêncio, e de olhos fechados durante toda a sessão experimental, mantendo-se concentrando no seu

3.5. Análise dos dados

Pré-processamento dos dados de EEG

O pré-processamento dos dados de EEG foi realizado no software *BrainVision analyzer 2.0* (Brain Products, EasyCap, Herrsching-Breitbrunn, Alemanha). Os dados foram inicialmente filtrados por um filtro passa banda (de 1-150 Hz) e um rejeita-faixa (60Hz). Após a exclusão de canais comprometidos⁵, foi realizada análise de componentes independentes (ICA, *Independent Component Analysis*) para a identificação e remoção de artefatos relativos aos sinais cardíaco e ocular (**Figura 4**). Se necessário, houve a interpolação de canais e, por último, inspeção visual para a rejeição de épocas ainda contaminadas por artefatos antes da segmentação dos dados para a análise espectral.



Figura 4 - Dois exemplos de componentes excluídos do sinal de EEG durante o ICA. O primeiro componente (F00) mostra o sinal cardíaco, enquanto o segundo (F02) apresenta movimentos oculares.

Análise espectral dos dados de EEG

A conversão dos registros de EEG do domínio do tempo para o da frequência foi baseado na *Fast Fourier Transform* (FFT), e realizada pelo software *BrainVision Analyzer 2.0*. Para isso, o dado foi segmentado em janelas de 2,048s (2048 pontos). Em seguida foi calculado o espectro de potência (μV^2) para cada segmento, utilizando máxima resolução (0,488Hz) e janela de *Hanning* com 20% de sobreposição, e por fim calculada a média de todos os segmentos para gerar um espectro individual médio. Para reduzir a variações entre sessões e entre indivíduos, os espectros de potência foram normalizados pela área total do espectro contido no intervalo de 1Hz-30Hz, multiplicado por 100, de modo a gerar o espectro médio normalizado indi-

⁵Por exemplo, canais com sinais muito ruidosos.

vidual para cada momento (basal, 2h e 4h). Os eletrodos foram agrupados em regiões de interesse demonstradas na **Figura 5**, tomando como base a montagem *Magdeburg Lab* (Busch *et al.*, 2006). As bandas de frequência foram separadas em delta (1Hz – 4Hz), teta (4Hz – 7Hz), alfa (7Hz – 14Hz) e beta (14Hz – 30Hz). A potência total para cada banda de frequência foi estimada pelo cálculo da área sob a curva espectral, utilizando os limites das bandas escolhidas.

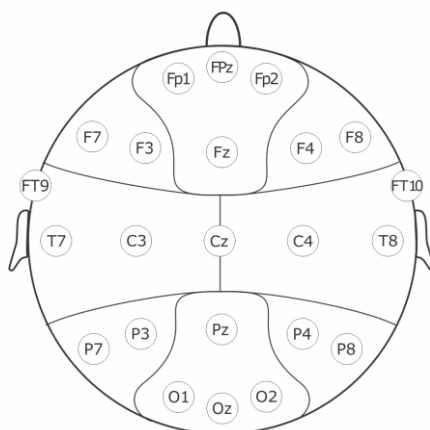


Figura 5 - Mapa de eletrodos e divisão em 8 regiões. Frontal Esquerda (F3 e F7); Frontal Medial (Fp1, Fp2, Fpz e Fz); Frontal Direita (F4 e F8); Temporocentral Esquerda (FT9, T7, C3 e Cz); Temporocentral Direita (FT10, T8, C4 e Cz); Temporoparietal Esquerda (P3 e P7), Temporoparietal Direita (P4 e P8); e Occipital (Pz, O1, O2 e Oz).

Estagiamento de sono dos dados de EEG

Para evitar a influência de sonolência sobre o cálculo espectral, optamos por realizar o estagiamento de sono de todo o registro do protocolo de 5 minutos. O estagiamento foi realizado por inspeção visual com o auxílio do Dr. Sérgio Rolim, e de acordo com o manual da Academia Americana de Medicina do Sono (Iber *et al.*, 2007). As planilhas contendo os resultados desse estagiamento estão apresentadas no material suplementar (**Tabelas Suplementares 1-6**).

Períodos (basal, 2h, 4h) cujos traçados apresentavam uma janela de 30 segundos classificada inteiramente como N1 ou N2, foram excluídos da amostra. Adicionalmente, utilizamos dois critérios para melhor descrever visualmente as variações na potência de alfa: **(i)** épocas em que oscilações alfa fossem facilmente identificadas receberam a classificação W⁶; **(ii)** a diminuição das oscilações alfa, com manutenção do tônus muscular, e sem sinais claros de N1, foi considerada sonolência e classificada como Ws. Exemplos do estagiamento podem ser encontrados nas **Figuras 6 e 7**.

⁶W=wake.

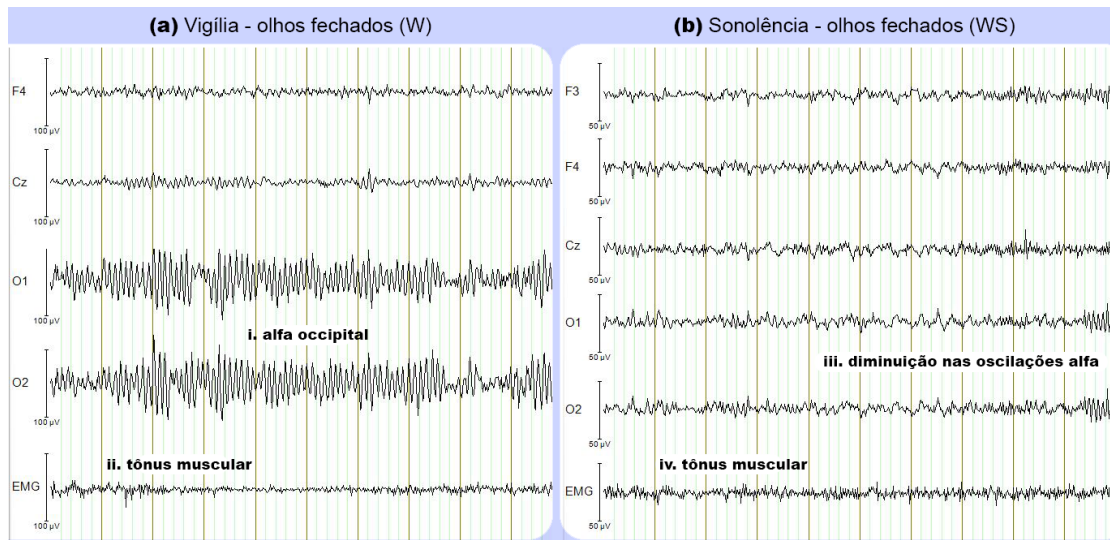


Figura 6 - Dois exemplos de telas consideradas na análise. Para melhor caracterizar as variações de alfa no decorrer do registro, optamos por caracterizar a vigília como W ou Ws: (a) na vigília (W), identificamos facilmente (i) oscilações alfa em regiões parieto-occipitais e (ii) tônus muscular presente; (b) nas épocas Ws, observamos (iii) a diminuição de oscilações alfa, porém com (iv) a manutenção do tônus muscular.

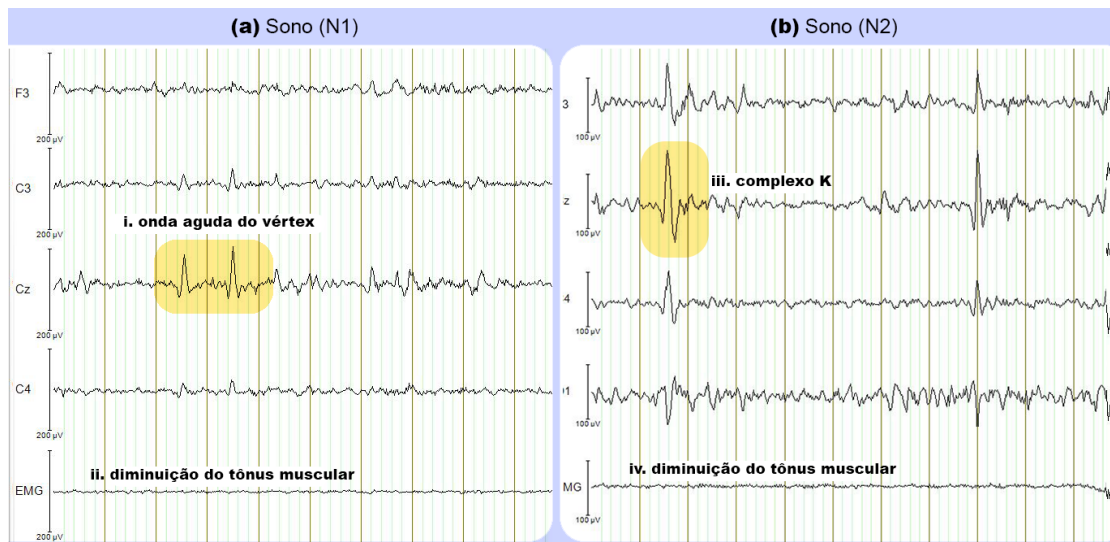


Figura 7 - Exemplo de épocas estagiadas como N1 e N2. A classificação (a) N1 foi dada a partir da observação de (i) ondas agudas do vértex. Já o início do estágio (b) N2 foi marcado pela presença de (iii) complexos k ou fusos. Em ambos estágios, é possível observar a diminuição do tônus muscular (ii e iv).

Análise Estatística

Os efeitos da ayahuasca foram avaliados utilizando o modelo geral linear misto (*GLMM, General Linear Mixed Model*). Uma estrutura de covariância Toeplitz foi o melhor ajuste para os dados de acordo com o critério de informação de Akaike. Os efeitos de tempo, tratamento e interação (tempo vs tratamento) foram avaliados. Avaliação *post-hoc* foram realizados pelo teste-t de *Student* para comparações entre grupos nos 3 pontos temporais (basal, 2 horas e 4 horas) e correção de Welch quando as variâncias dos grupos eram diferentes. A significância estatística foi avaliada em $p < 0,05$, bicaudal.

Assimetria de alfa-frontal

Os índices de assimetria de alfa-frontal foram calculados a partir da diferença de potência de alfa nas regiões Frontal Direita (P_{FD}) e Frontal Esquerda (P_{FE}), de acordo com a seguinte fórmula (Allen *et al.*, 2004):

$$\text{Índice de Assimetria} = \log(P_{FD}/P_{FE})$$

Transformada discreta de Wavelet

A Transformada de *Wavelet* foi utilizada para gerar espectrogramas a partir do registro de EEG. Essa técnica foi utilizada apenas para facilitar a visualização de dois achados interessantes no grupo ayahuasca e nenhuma análise estatística foi feita a partir desses dados.

O cálculo do espectrograma foi feito utilizando o software *BrainVision Analyzer 2.0*. A transformada foi feita por *Wavelet* de Morlet em dados contínuos de EEG, gerando um espectrograma para cada eletrodo.

Análise dos efeitos subjetivos (HRS, MEQ e ARSQ).

Utilizando testes t não pareados, comparamos os resultados das escalas psicométricas (HRS, MEQ e ARSQ) para evidenciar diferenças entre os grupos (ayahuasca x placebo).

Correlação entre os dados espectrais de EEG e as escalas (HRS, MEQ e ARSQ).

Investigamos correlações (Pearson) entre a potência de alfa e de teta duas horas após a ingestão da ayahuasca e a pontuação individual nas escalas psicométricas (HRS, MEQ, ARSQ).

4. Resultados

Os resultados serão apresentados em 4 sessões. A primeira inclui uma comparação entre grupos (ayahuasca x placebo) dos resultados obtidos pelas escalas HRS, ARSQ e MEQ. A segunda sessão, apresenta os resultados encontrados no protocolo (OA-OF), em que o voluntário intercalava 40 segundos de olhos fechados e 20 segundos de olhos abertos (4 repetições no total). Dessa tarefa, analisamos apenas os segmentos de olhos fechados. A terceira sessão apresenta os resultados da análise do protocolo de 5 minutos de olhos fechados. Por último, adicionamos uma sessão com alguns achados em traçados individuais.

4.1. Caracterização da amostra

A **Figura 8** apresenta o fluxograma de seleção dos voluntários do estudo. Cento e nove (109) indivíduos foram pré-triados, e sessenta (60) passaram pela triagem. Desses, quatro (04) não se enquadraram nos critérios de seleção, e sete (07) desistiram de participar por motivos pessoais, totalizando 48 indivíduos que participaram da coleta de dados. Desses, 3 foram excluídos *a posteriori*: no grupo ayahuasca, um voluntário por apresentar alterações nos exames bioquímicos de rotina, no grupo placebo, um indivíduo foi excluído pela baixa qualidade do sinal de EEG, e outro por alterações nos exames bioquímicos de rotina.

Na **Tabela 1** são apresentados os dados sócio-demográficos do grupo experimental: ayahuasca (N = 23) e placebo (N = 22). As amostras não apresentaram diferença significativa com respeito a variáveis do tipo sexo ($\chi^2(1)=0,08$; $p=0,76$), idade ($t_{44}=0,43$; $p=0,67$), escolaridade ($\chi^2(3)=6,07$; $p=0,11$) e renda ($\chi^2(3)=4,21$; $p=0,24$).

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos do grupo experimental

	Ayahuasca	Placebo
Sexo (n; $\chi^2(1)=0,08$; $p=0,76$)		
Masculino	11	9
Feminino	12	13
Idade (média+DP; $t_{44}=0,43$; $p=0,67$)	31,61 ± 9,13	30,39 ± 10,23
Escolaridade em anos de estudo (n; $\chi^2(3)=6,07$; $p=0,11$)		
Até 8	2	3
Entre 9 e 11	1	3
Entre 12 e 16	7	11
Mais de 17	13	5
Renda em salários mínimos (n; $\chi^2(3)=4,21$; $p=0,24$)		
De 1 a 2	1	4
Mais de 2 a 5	7	9
Mais de 5 a 10	8	6
Mais de 10	7	3

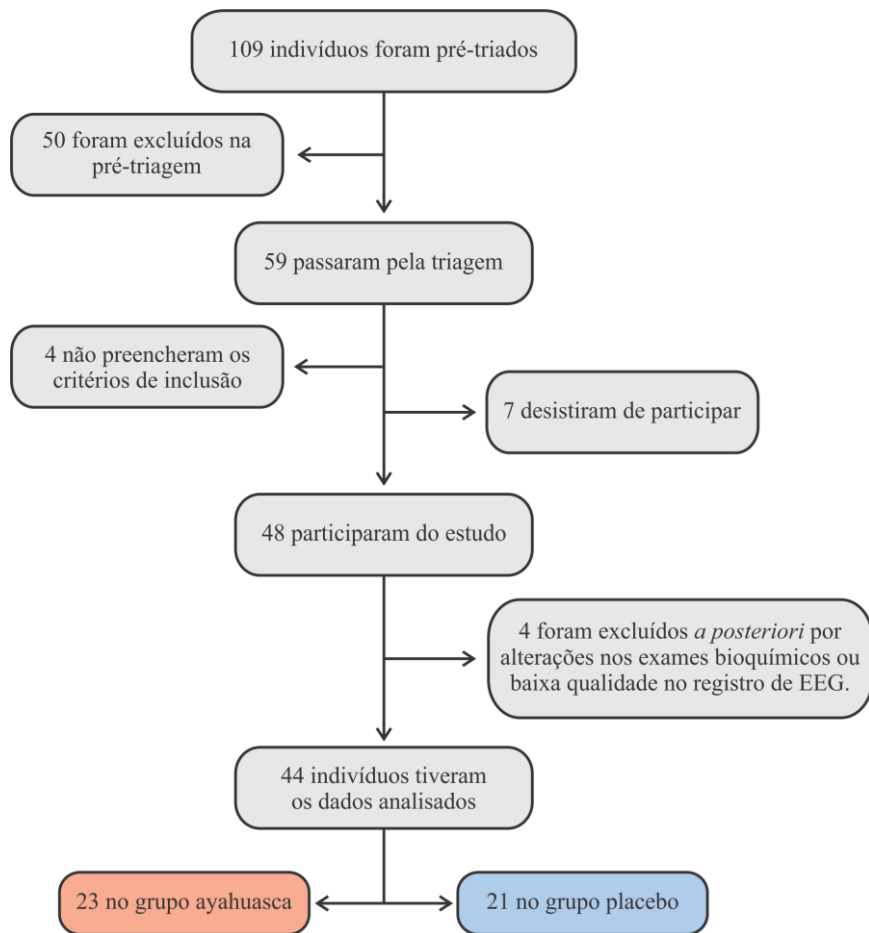


Figura 8 - Fluxograma de recrutamento e exclusão para a composição dos grupos ayahuasca e placebo.

4.2. Escalas Psicométricas: Comparação entre grupos

Para avaliar os efeitos medidos pelas escalas psicométricas, utilizamos testes t não-pareados entre as pontuações individuais do grupo ayahuasca e as pontuações do grupo placebo.

- *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ)

Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre grupos (ayahuasca x placebo) para todos os fatores da MEQ: Místico [$t(25,19) = 3,71, p < 0,001$], Inefabilidade [$t(21,17) = 6,26, p < 0,0001$], Transcendência de Espaço/Tempo [$t(21,19) = 5,44, p < 0,0001$] e Humor Positivo [$t(24,94) = 5,60, p < 0,0001$]. A **Figura 9** traz os resultados encontrados para as comparações entre os fatores da MEQ.

Mystical Experience Questionnaire (MEQ)

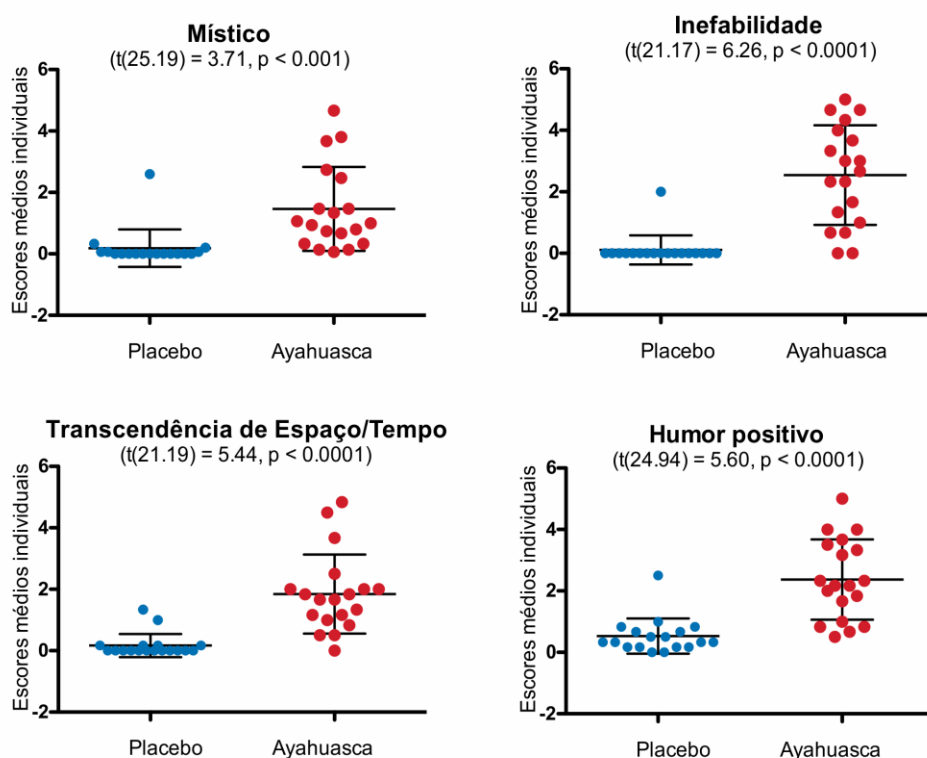


Figura 9 – Diferenças nas médias da pontuação da escala MEQ entre os grupos ayahuasca e placebo. Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre grupos (ayahuasca x placebo) para todos os fatores da MEQ: Místico ($p < 0,001$), Inefabilidade ($p < 0,0001$), Transcendência de Espaço/Tempo ($p < 0,0001$) e Humor Positivo ($p < 0,0001$). As barras representam o desvio padrão.

- *Amsterdam Resting State Questionnaire (ARSQ)*

Encontramos diferenças significativas entre grupos (ayahuasca x placebo) para 4 fatores da ARSQ: Descontinuidade da Mente [$t(34) = 4,80, p < 0,0001$], Pensamento Visual [$t(26,01) = 5,13, p < 0,0001$], Pensamento Verbal [$t(34) = 2,99, p < 0,005$] e Planejamento [$t(34) = 3,10, p < 0,004$] (**Figura 10**). As comparações que não resultaram em diferenças estatisticamente significativas podem ser encontradas no Material Suplementar (**Figura Suplementar 1**).

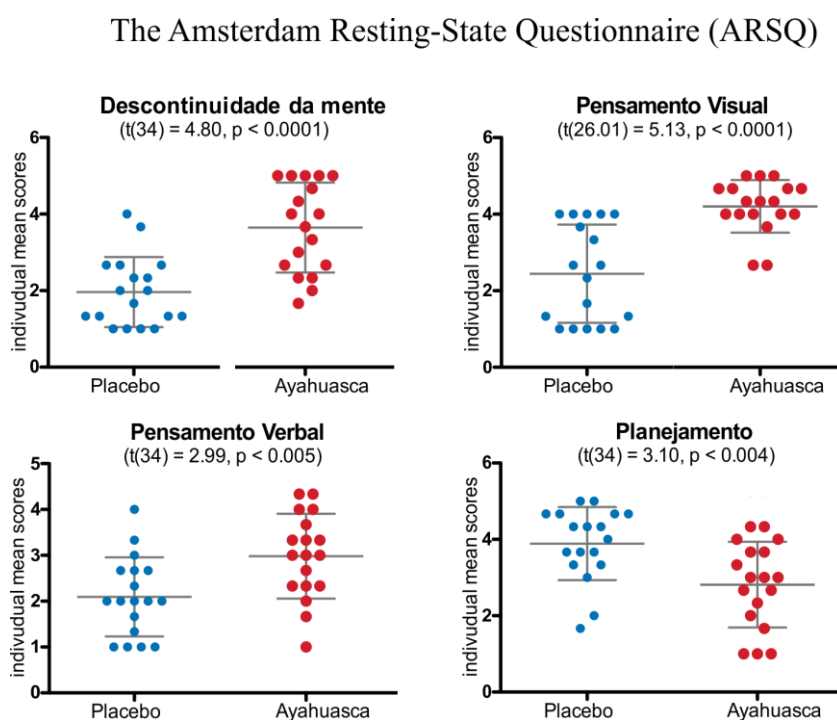


Figura 10 – Diferenças encontradas nas médias da pontuação da escala ARSQ entre os grupos ayahuasca e placebo. Encontramos diferenças significativas para 4 fatores da ARSQ: Descontinuidade da Mente ($p < 0,0001$), Pensamento Visual ($p < 0,0001$), Pensamento Verbal ($p < 0,005$) e Planejamento ($p < 0,004$). As barras representam o desvio padrão.

Hallucinogen Rating Scale (HRS)

Encontramos diferenças significativas entre grupos (ayahuasca x placebo) para todos os fatores da HRS: Intensidade [$t(30,88) = 9,01, p < 0,0001$], Percepção [$t(23,86) = 9,69, p < 0,0001$], Cognição [$t(24,21) = 6,32, p < 0,0001$], Somestesia [$t(26,73) = 5,94, p < 0,0001$], Afeto [$t(28,19) = 3,51, p < 0,001$] e Volição [$t(45) = 2,82, p < 0,007$] (**Figura 11**).

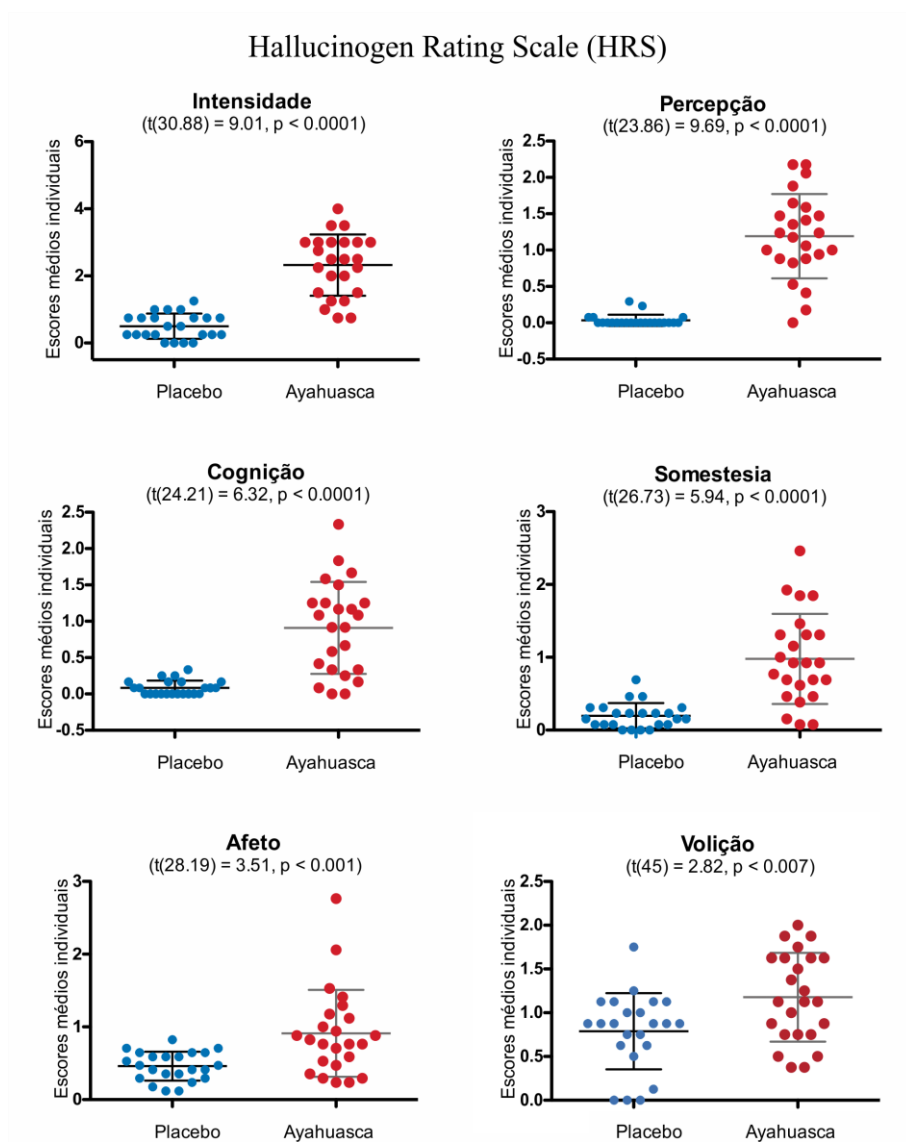


Figura 11 – Diferenças encontradas na média da pontuação da escala HRS entre os grupos ayahuasca e placebo. Encontramos diferenças significativas para todos os fatores da HRS: Intensidade ($p < 0,0001$), Percepção ($p < 0,0001$), Cognição ($p < 0,0001$), Somestesia ($p < 0,0001$), Afeto ($p < 0,001$) e Volição ($p < 0,007$).

4.3. Protocolo I (OA-OF): 40 segundos (olhos fechados)

Análise da potência espectral

As Figuras 12 e 13 apresentam, respectivamente, os espectros médios do grupo ayahuasca e placebo do protocolo OA-OF. Os espectros médios para cada momento (basal, 2h e 4h) com as barras de erro podem ser encontrados no Material Suplementar (Figuras Suplementares 2-7).

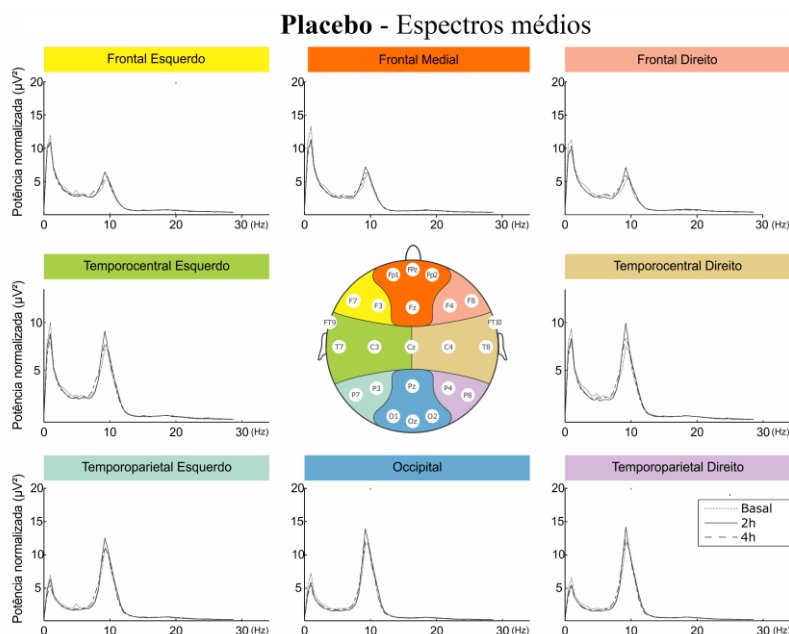


Figura 12 - Espectros médios para os segmentos de 40seg com os olhos fechados do protocolo OA-OF do grupo placebo. Na figura, é possível observar os espectros representativos dos 3 momentos em que o protocolo foi realizado: basal, 2h e 4h após a ingestão do placebo.

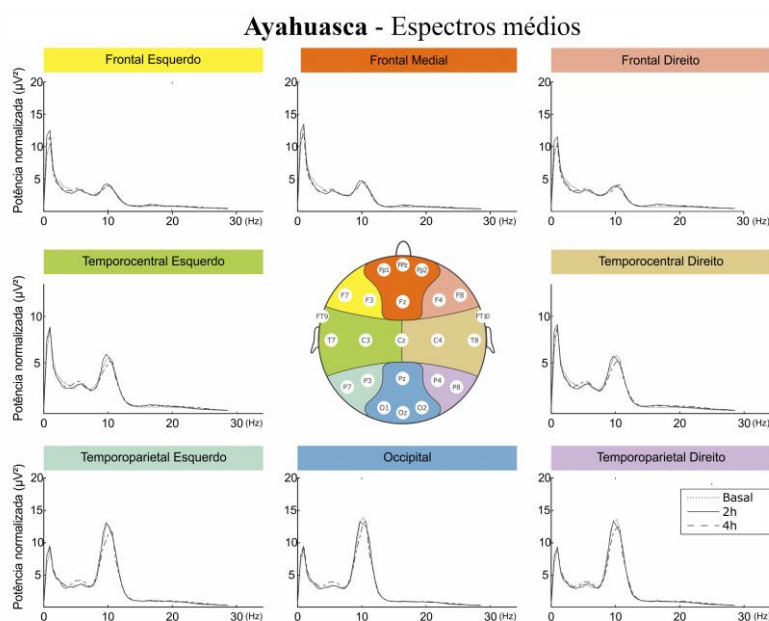


Figura 13 - Espectros médios para os segmentos de 40seg com os olhos fechados no protocolo OA-OF do grupo ayahuasca. Na figura, é possível observar os espectros representativos dos 3 momentos em que o protocolo foi realizado: basal, 2h e 4h após a ingestão da ayahuasca.

4.3.1. Alterações na potência de delta

O modelo geral linear misto não encontrou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) na potência de delta dos dois grupos. Testes post-hoc não revelaram diferenças entre os grupos experimentais em nenhum instante de tempo. A **Figura 14** traz toda as comparações da potência de delta.

Delta (potência normalizada)

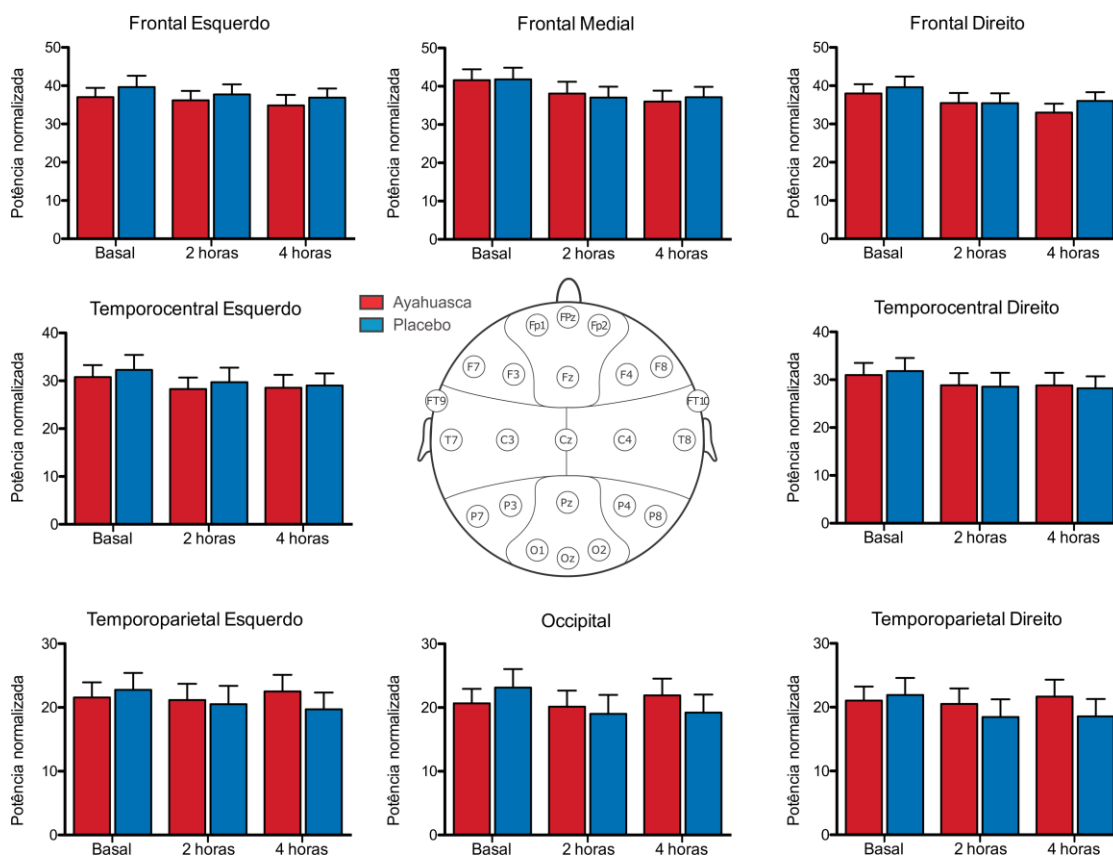


Figura 14 - Comparação da potência normalizada de delta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h) e erros médios de cada coluna. Não encontramos diferenças estatísticas entre os grupos ayahuasca e placebo.

4.3.2. Alterações na potência de teta

O modelo geral linear misto não encontrou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) na potência de teta dos dois grupos. Testes post-hoc não revelaram diferenças entre os grupos experimentais em nenhum instante de tempo. A **Figura 15** traz toda as comparações da potência de teta.

Teta (potência normalizada)

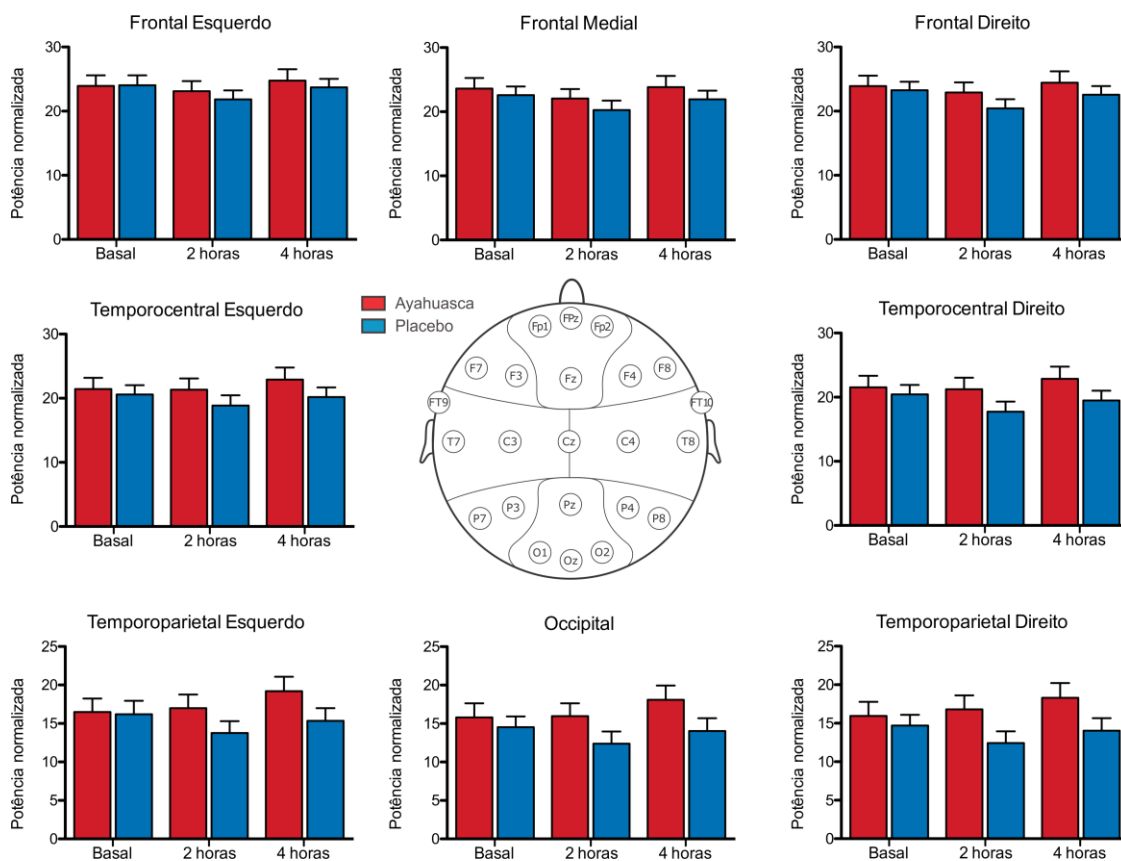


Figura 15 - Comparação da potência normalizada de teta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h) e erros médios de cada coluna. Não encontramos diferenças estatísticas entre os grupos ayahuasca e placebo.

4.3.3. Alterações na potência de alfa

O modelo geral linear misto não encontrou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) na potência de alfa dos dois grupos. Testes *post-hoc* não revelaram diferenças entre os grupos experimentais em nenhum instante de tempo. A **Figura 16** traz toda as comparações da potência de alfa.

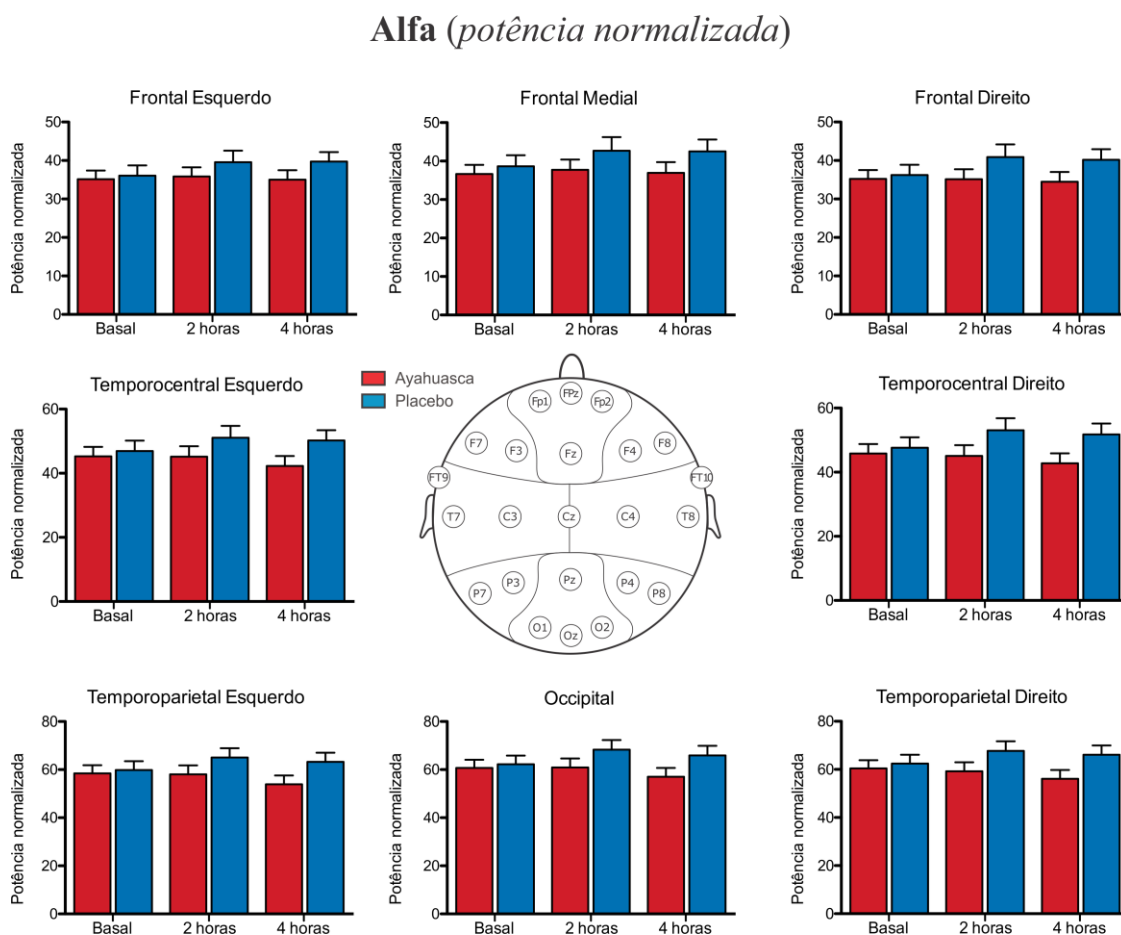


Figura 16 - Comparação da potência normalizada de alfa entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h) e erros médios de cada coluna. Não encontramos diferenças estatísticas entre os grupos ayahuasca e placebo.

4.3.4. Alterações na potência de beta

O modelo geral linear misto não encontrou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) na potência de beta dos dois grupos. Testes *post-hoc* revelaram diferenças significativas em 5 regiões, sempre com a potência de beta maior no grupo ayahuasca que no placebo. No instante 2h, foram encontradas diferenças significativas em beta nas regiões frontal esquerda [t(43) = 2,085, p=0,043], temporocentral esquerda [t(43) = 2,339, p=0,024] e temporocentral direita [t(43) = 2,478, p=0,017]. No instante 4h, foram encontradas diferenças nas regiões frontal esquerda [t(36) = 2,470, p=0,018], frontal medial [t(32) = 2,380, p=0,018], frontal direita [t(32) = 2,776, p=0,009], temporocentral esquerda [t(43) = 2,459, p=0,018] e temporocentral direita [t(43) = 2,729, p=0,009]. A **Figura 17** traz todas as comparações da potência de beta.

Beta (potência normalizada)

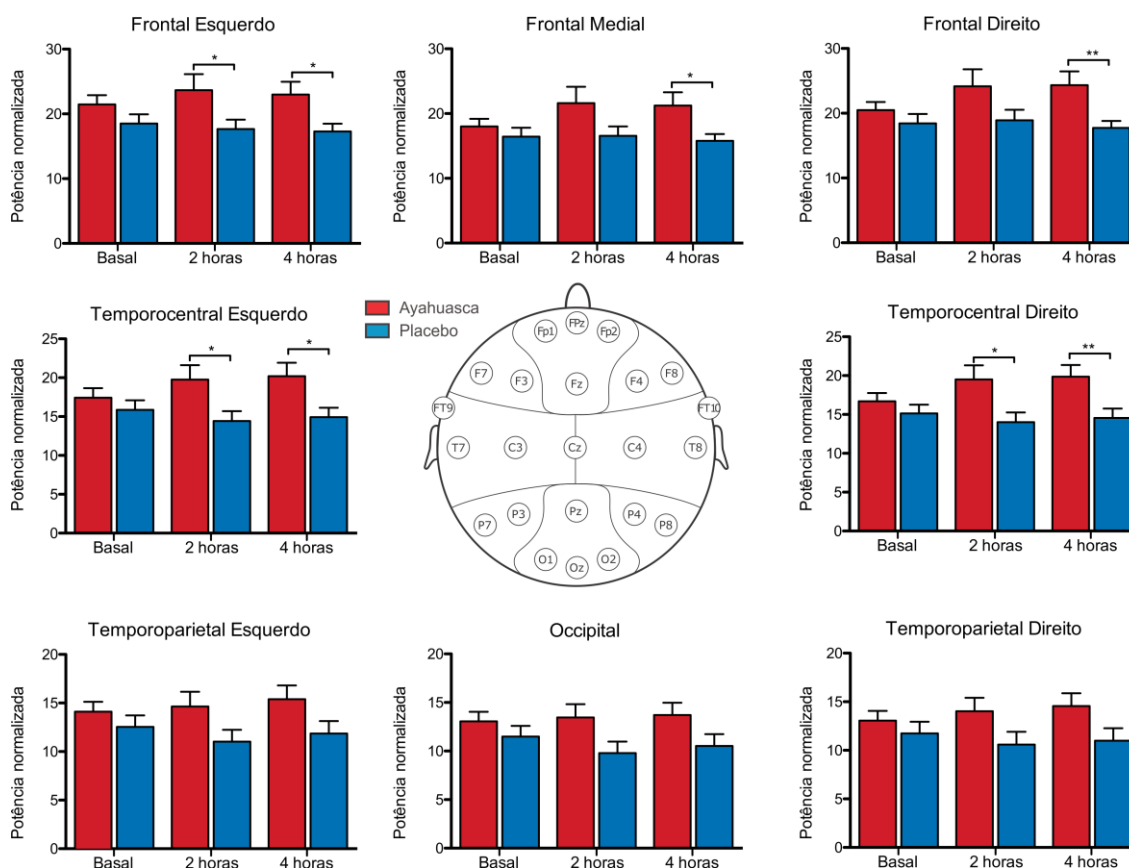


Figura 17 - Comparação da potência normalizada de beta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h) e erros médios de cada coluna. Testes *post-hoc* revelaram diferenças significativas entre os grupos ayahuasca e placebo em 5 regiões. No instante 2h, foram encontradas diferenças nas regiões frontal esquerda (p=0,043), temporocentral esquerda (p=0,024) e temporocentral direita (p=0,017). No instante 4h, encontramos diferenças nas regiões frontal esquerda (p=0,018), frontal medial (p=0,018), frontal direita (p=0,009), temporocentral esquerda (p=0,018) e temporocentral direita (p=0,009).

4.4. Protocolo II – 5 minutos (olhos fechados)

Exclusão de sujeitos com base no estagiamento do sono

Como mencionado anteriormente (ver Métodos) realizamos o estagiamento de sono nos dados de todos os voluntários durante o protocolo de 5 minutos de olhos fechados. Excluimos os registros dos sujeitos que apresentaram episódios de sono (estágios N1 ou N2). As planilhas com o estagiamento de cada voluntário, junto com o detalhamento de quais foram excluídos da análise, podem ser encontrados no Material Suplementar (**Tabelas Suplementares 1-6**). Além do estagiamento, é importante notar que, no grupo placebo, um voluntário não realizou o protocolo no bloco 2 horas. Adicionalmente, no grupo ayahuasca, devido à baixa qualidade dos registros de EEG, 2 registros foram excluídos: 1 do protocolo basal e 1 às 4 horas (n=22). **Tabela 2** a seguir traz o número de voluntários que tiveram os seus dados excluídos por apresentarem épocas de 30 segundos classificadas como N1 ou N2, assim como o número original de voluntários em cada bloco.

Tabela 2 - Número de sujeitos excluídos por apresentarem sinais de sono (N1 ou N2). O número original de voluntários de cada bloco pode ser encontrado entre parênteses.

Voluntários excluídos		
	Ayahuasca (n=23)	Placebo (n=21)
Basal	12 (n=22)	10 (n=21)
2 horas	1 (n = 23)	6 (n=20)
4 horas	5 (n = 22)	5 (n=21)

Análise da potência espectral

As **Figuras 18 e 19** a seguir apresentam, respectivamente, os espectros médios do grupo ayahuasca e placebo nos três instantes (basal, 2h, 4h). Os espectros médios para cada momento (basal, 2h e 4h) com as barras de erro podem ser encontrados nas **Figuras Suplementares 7-13**.

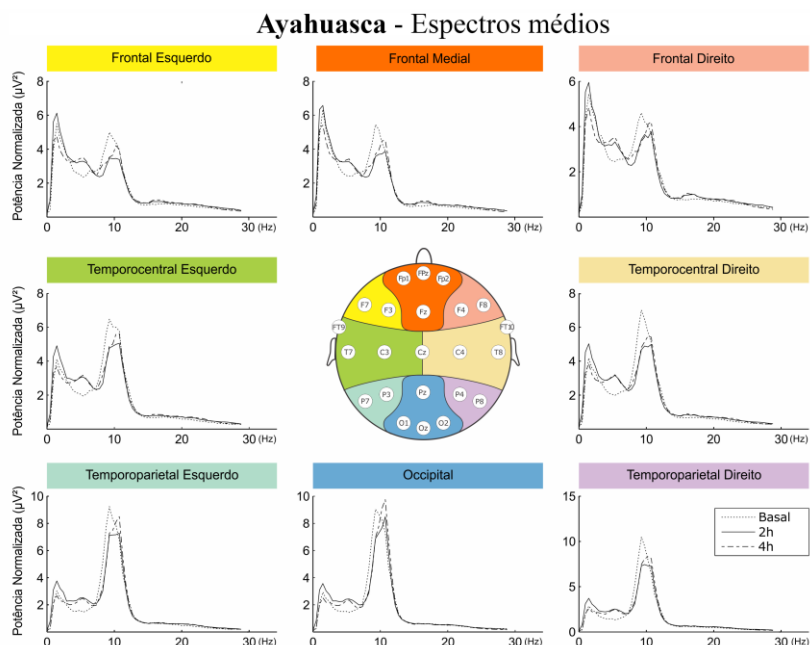


Figura 18 - Espectros médios para os segmentos de 5min com os olhos fechados do grupo ayahuasca. Na figura, é possível observar os espectros representativos dos 3 momentos em que o protocolo foi realizado: basal, 2h e 4h após a ingestão da ayahuasca.

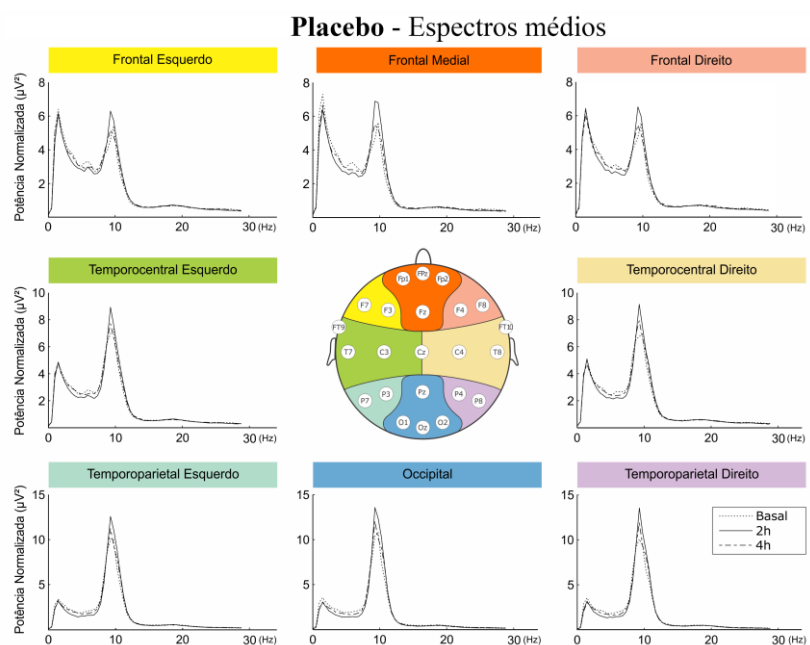


Figura 19 - Espectros médios para os segmentos de 5min com os olhos fechados do grupo placebo. Na figura, é possível observar os espectros representativos dos 3 momentos em que o protocolo foi realizado: basal, 2h e 4h após a ingestão do placebo.

4.4.1. Alterações na potência de delta

O modelo geral linear misto não indicou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) para nenhuma das regiões. Testes *post-hoc* não encontraram diferenças tanto para a análise intra-grupo quanto na comparação entre grupos. A **Figura 20** traz as comparações da potência de delta.

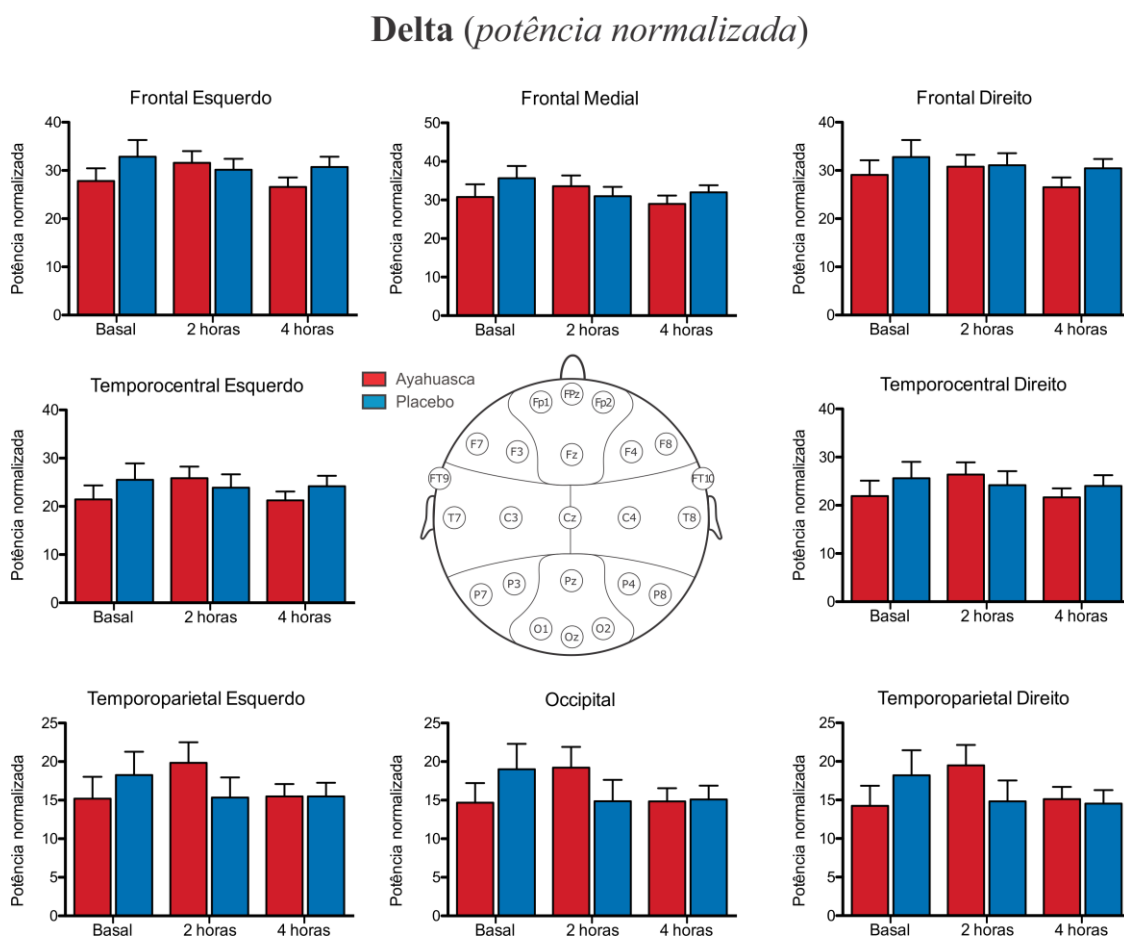


Figura 20 - Comparação da potência normalizada de delta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h). Testes *post-hoc* não revelaram diferenças significativas grupos.

4.4.2. Alterações na potência de teta

As comparações da potência de teta podem ser encontradas na **Figura 21**. O modelo geral linear misto indicou não indicou efeito tempo ou tratamento para nenhuma das regiões. Porém, encontramos efeito de interação (tempo vs. tratamento) nas regiões temporoparietal esquerda ($F_{1,49,9}=4,72$; $p=0,035$), temporoparietal direita ($F_{1,48,9}=6,44$; $p=0,014$) e occipital ($F_{1,47,5}= 5,73$; $p=0,035$).

Testes *post-hoc* para a análise intra-grupo revelaram aumento de teta 2 horas após a ingestão de ayahuasca apenas na região temporoparietal direita [$t(29)=2,299$, $p=0,028$]. Para as comparações entre grupos, testes *post-hoc* revelaram maior potência de teta no grupo ayahuasca nas regiões temporoparietal esquerda [$t(35) = 2,187$, $p=0,035$], temporoparietal direita [$t(35) = 2,258$, $p=0,030$] e occipital [$t(35) = 2,291$, $p=0,028$], sempre 2 horas após a ingestão.

Teta (potência normalizada)

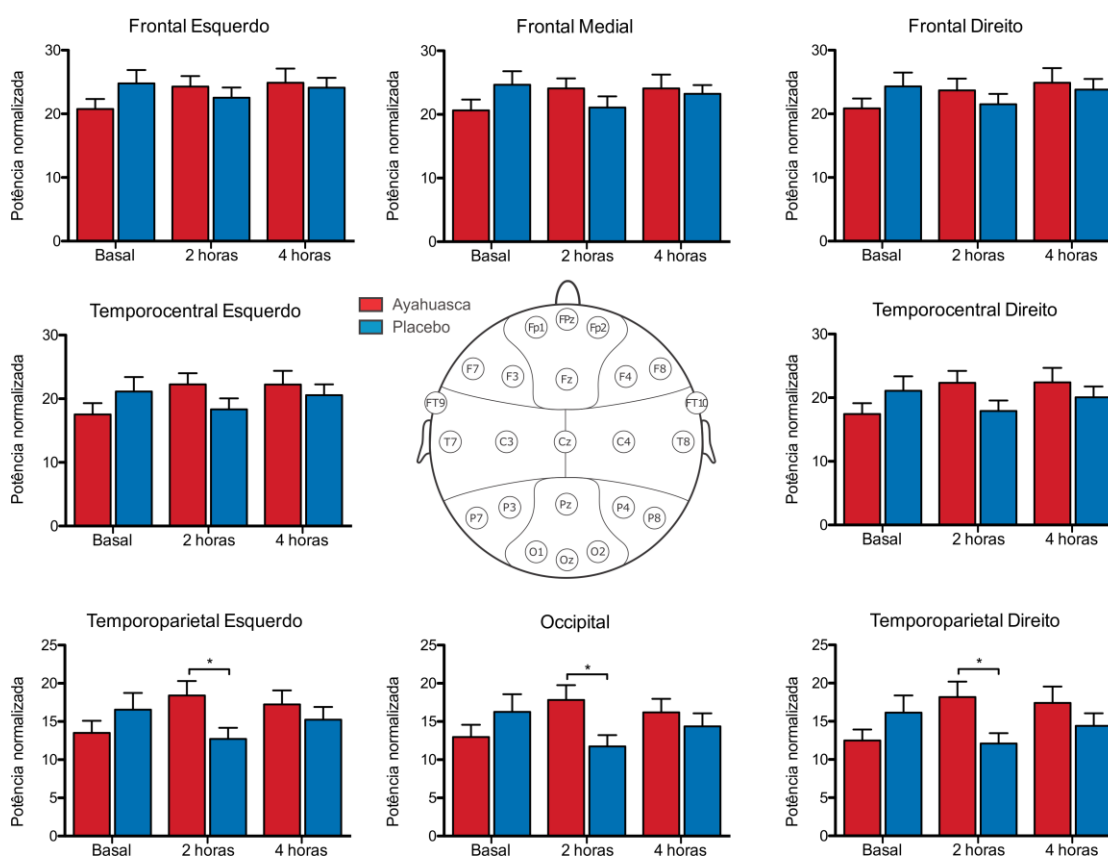


Figura 21 - Comparação da potência normalizada de teta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h). Testes *post-hoc* para comparações entre grupo revelaram diferenças significativas em 3 regiões: regiões temporoparietal à esquerda ($p=0,035$), temporoparietal à direita ($p=0,030$) e occipital ($p=0,028$), sempre 2 horas após a ingestão.

4.4.3. Alterações na potência de alfa

O modelo geral linear misto indicou efeito de interação (tempo vs. tratamento) na região temporoparietal direita ($F_{1,20,3}=5,33$; $p=0,032$) para a potência de alfa. Testes *post-hoc* não revelaram diferenças significativas intra-grupo. Na comparação entre grupos, testes *post-hoc* revelaram menor potência de alfa no grupo ayahuasca nas regiões temporoparietal direita [$t(35)=2,251$, $p=0,030$] e occipital [$t(35) = 2,130$, $p=0,040$]. A **Figura 22** traz as comparações da potência de alfa.

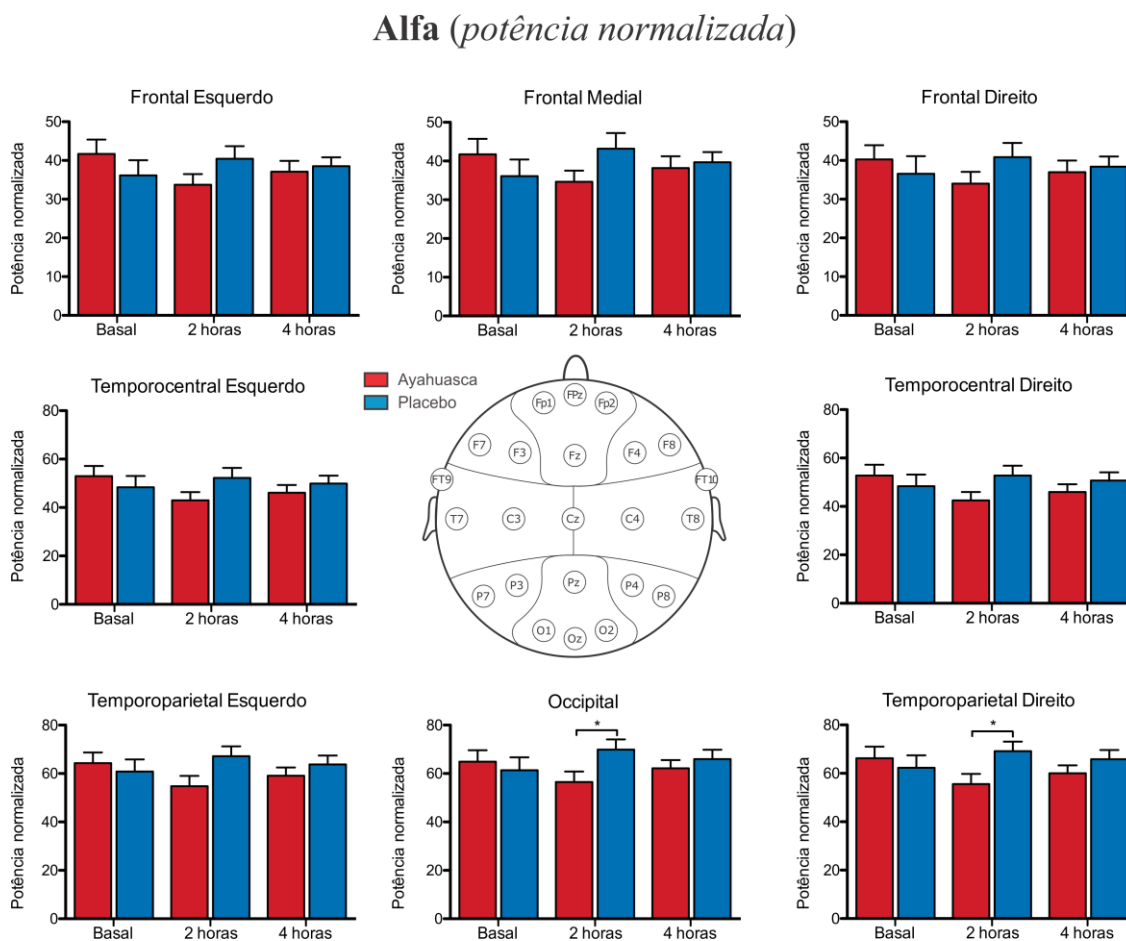


Figura 22 - Comparação da potência normalizada de alfa entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado. Testes *post-hoc* para comparações entre grupo revelaram diferenças significativas nas regiões temporoparietal direita ($p=0,030$) e occipital ($p=0,040$).

4.4.4. Alterações na potência de beta

O modelo geral linear misto não revelou efeitos de tempo, tratamento ou interação (tempo vs. tratamento) em nenhuma das regiões. Testes *post-hoc* revelaram que a potência de beta no grupo ayahuasca foi maior que no grupo placebo apenas no instante 2h e nas regiões temporo-central direita [t(35) = 2,066, p=0,046], temporoparietal direita [t(35) = 2,149, p=0,038] e occipital [t(35) = 2,478, p=0,041]. Não foram encontradas alterações intra-grupos. A **Figura 23** traz as comparações da potência de beta.

Beta (potência normalizada)

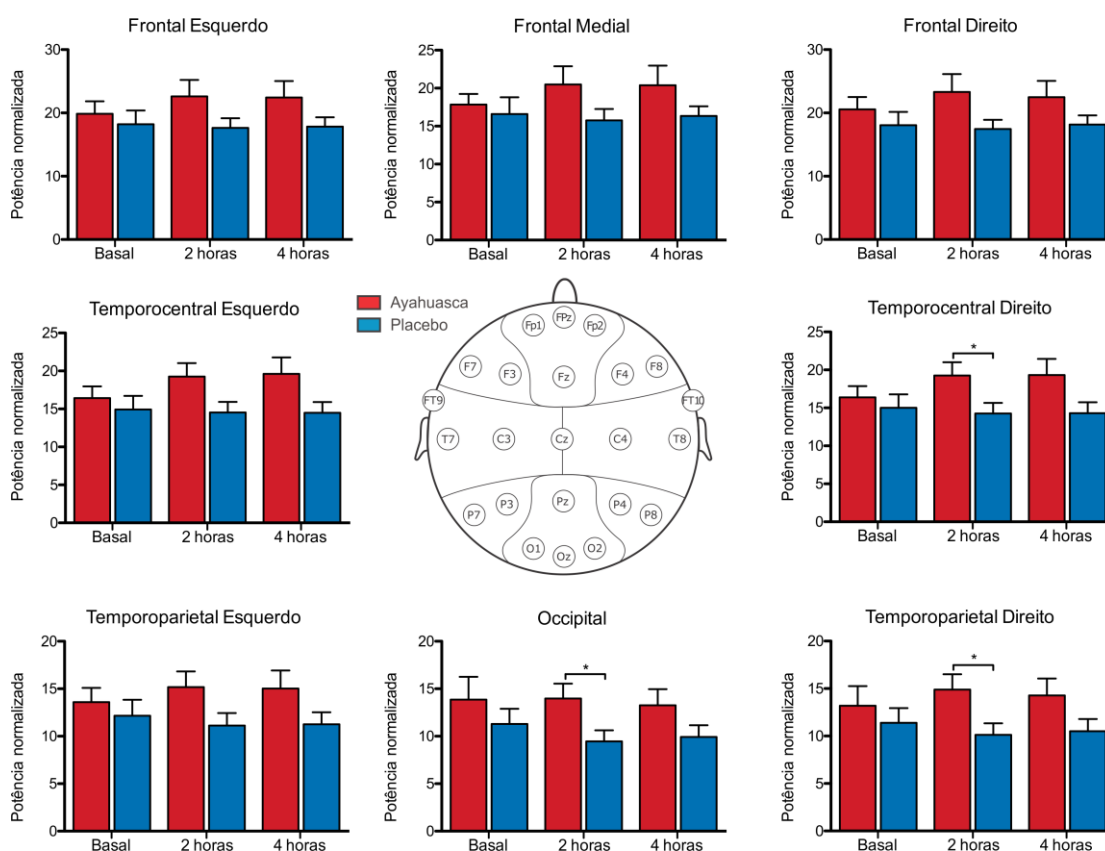


Figura 23 - Comparação da potência normalizada de beta entre grupos (ayahuasca x placebo) nos três momentos em que o protocolo foi realizado (basal, 2h e 4h). Testes *post-hoc* entre os grupos placebo e ayahuasca revelaram diferenças significativas em 3 regiões: temporo-central à direita (p=0,046), temporoparietal à direita (p=0,038) e occipital (p=0,041).

4.5. Análises de correlação

Coefficientes de correlação de Pearson foram calculados entre a potência de alfa (2h) nas regiões occipital e temporoparietal à direita, e a potência de teta (2h) na região temporoparietal à direita e a pontuação obtida nas escalas MEQ, ARSQ e HRS. Essas regiões foram escolhidas para a análise de correlação por apresentarem as alterações mais pronunciadas durante os efeitos agudos da ayahuasca.

4.5.1. Mystical Experience Questionnaire (MEQ)

A MEQ começou a ser aplicada nesse estudo após início da fase de coleta de dados. Desse modo, ao total temos 19 sujeitos do grupo ayahuasca [10 mulheres, de 20 a 50 anos ($30,48 \pm 7,75$)] e 18 do grupo placebo [11 mulheres, de 18 a 55 anos ($28,28 \pm 9,56$)] responderam esse questionário. Nesse subgrupo também não foram encontradas diferenças significativas com relação a idade ($t(35)=0,89$; $p=0,37$) e sexo ($\chi^2(1)=0,27$; $p=0,60$). Porém, os indivíduos do grupo ayahuasca têm maior escolaridade que os do grupo placebo ($\chi^2(1)=6,11$; $p=0,01$). Como descrito anteriormente, alguns voluntários tiveram os seus registros excluídos por terem dormido durante o protocolo de 5 minutos com os olhos fechados. Desse modo, as análises foram feitas usando amostra reduzida de 29 voluntários (16 do grupo ayahuasca e 13 do grupo placebo).

- Grupo placebo:

Não foram encontradas correlações entre os fatores da MEQ e a potência de alfa ou teta (2h) do grupo placebo.

- Grupo ayahuasca:

Alfa (2h): A **Figura 24** apresenta as correlações entre os fatores da **MEQ** e a potência de alfa (2h) na região temporoparietal direita. Encontramos correlações negativas com 3 fatores da MEQ: inefabilidade ($r=-0,642$, $p=0,007$, $N=16$), místico ($r=-0,690$, $p=0,003$, $N=15$) e transcendência de espaço/tempo ($r=-0,652$, $p=0,006$, $N=15$). O fator humor positivo ($r=-0,435$, $p=0,091$, $N=15$) foi o único a não apresentar correlação significativa com a potência de alfa nessa região.

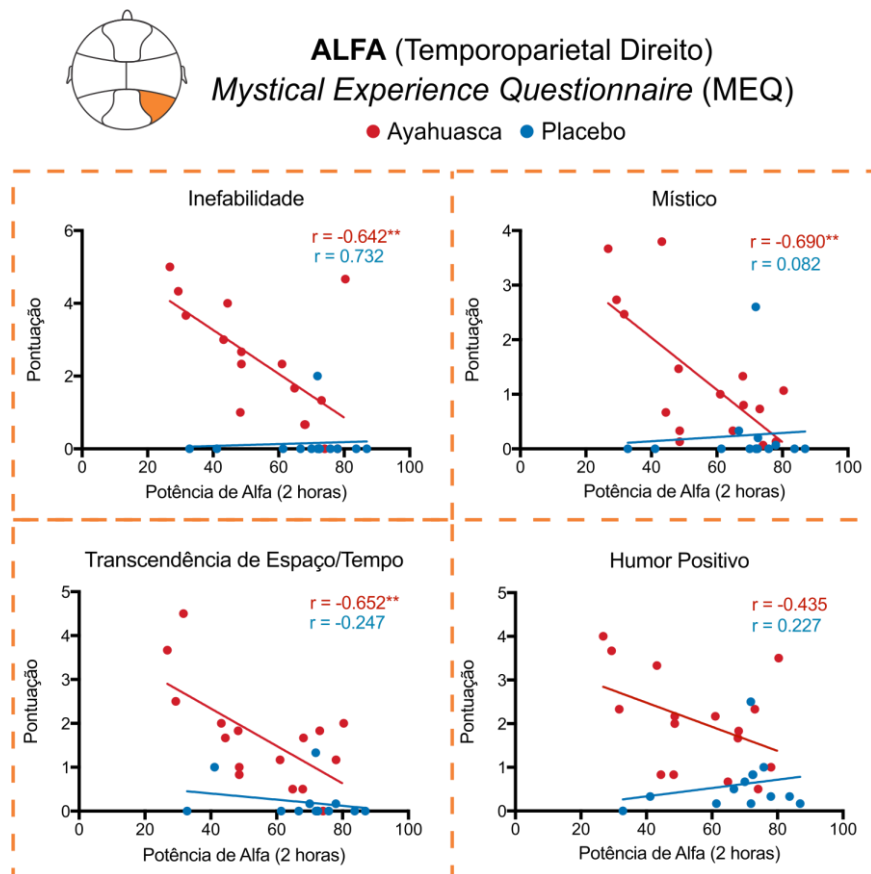


Figura 24 - Correlação de Pearson entre a potência de alfa (2h) na região temporoparietal direita e os fatores da escala MEQ. Os valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Encontramos correlações negativas com 3 fatores da MEQ: inefabilidade ($r=-0,642$, $p=0,007$), transcendência de espaço/tempo ($r=-0,652$, $p=0,006$) e místico ($r=-0,690$, $p=0,003$).

Teta (2h): A **Figura 25** apresenta as correlações entre os fatores da MEQ e a potência de teta (2h) na região temporoparietal direita. Encontramos uma correlação positiva apenas entre a potência de teta (2h) do grupo ayahuasca e o fator inefabilidade ($r=0,611$, $p=0,011$, $N = 16$).

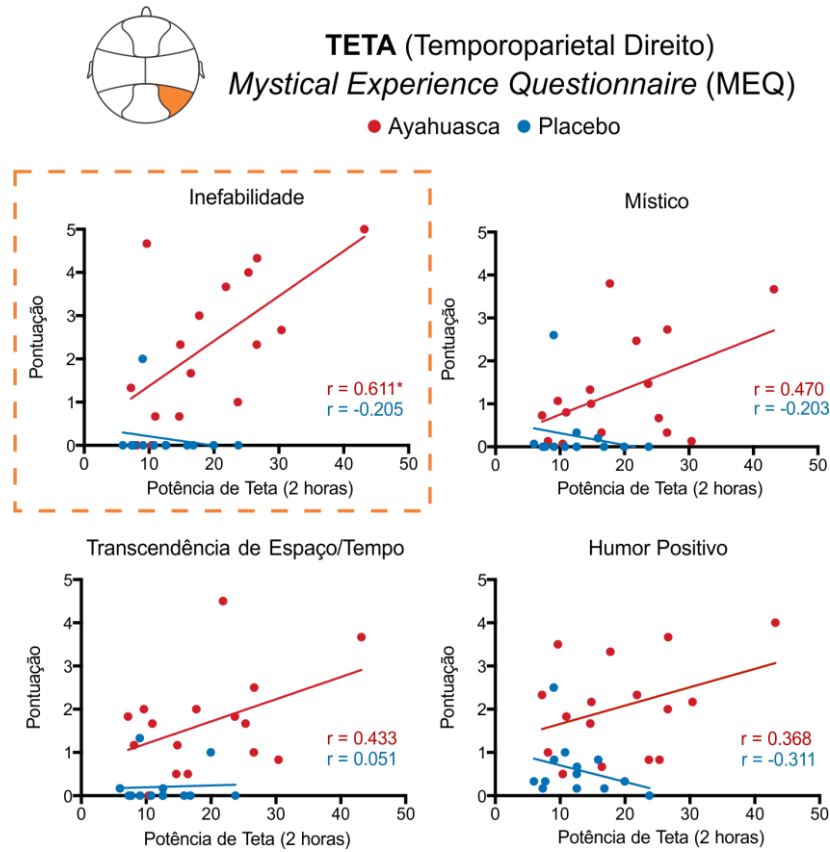


Figura 25 - Correlação de Pearson entre a potência de teta (2h) na região temporoparietal direita e os fatores da escala MEQ. Os valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Encontramos uma correlação positiva apenas entre a potência de teta (2h) do grupo ayahuasca e o fator inefabilidade ($r=0,611$, $p=0,011$).

4.5.2. Hallucinogen Rating Scale (HRS)

A HRS foi aplicada, ao fim da sessão de tratamento, em todos os voluntários que participaram do experimento. Não encontramos correlações significativas entre a pontuação nos fatores HRS e a potência de alfa (2h, **Figura 26**) ou a potência de teta (2h, **Figura 27**).

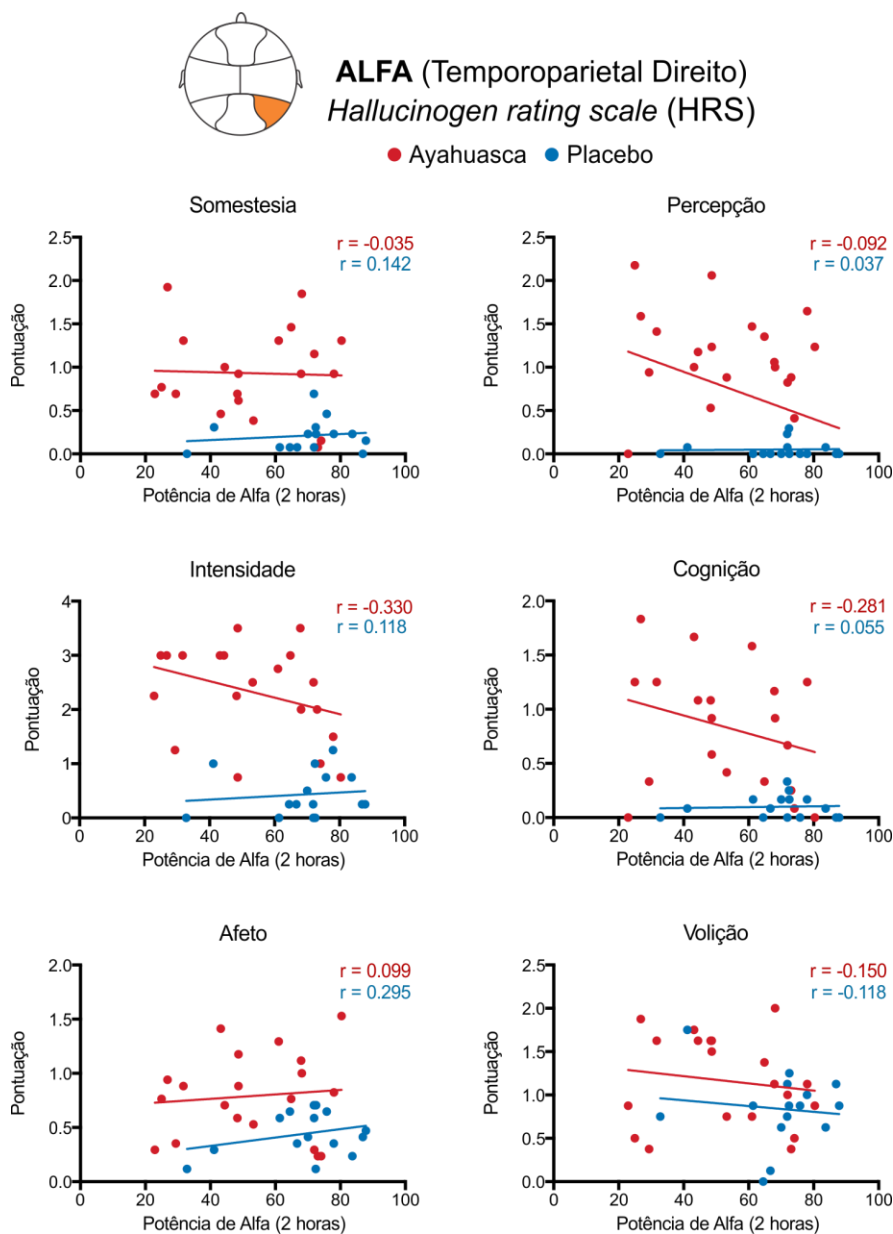


Figura 26 - Correlação de Pearson entre a potência de alfa (2h) na região temporoparietal direita e os fatores da escala HRS. Valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Não foram encontradas correlações significativas entre a potência de alfa (2h) e os fatores da HRS.



TETA (Temporoparietal Direito)
Hallucinogen rating scale (HRS)

● Ayahuasca ● Placebo

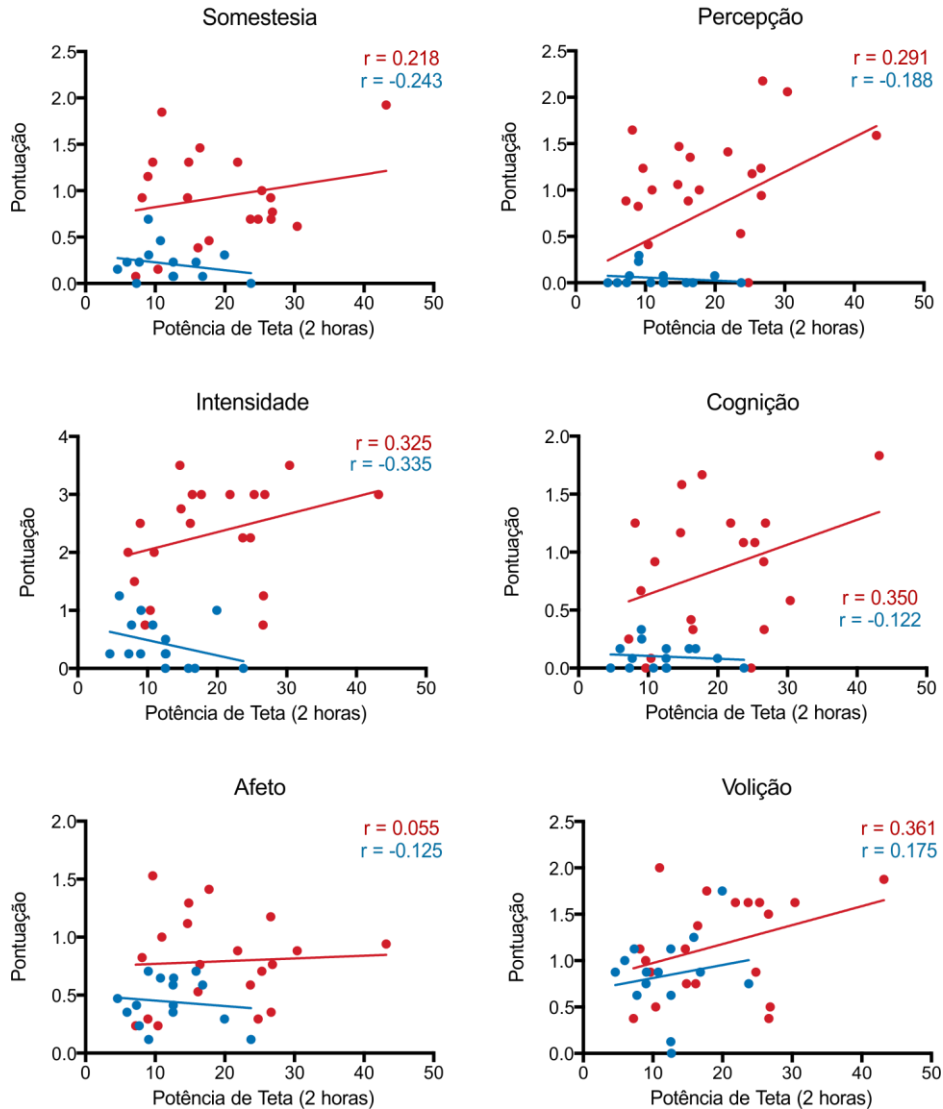


Figura 27 - Correlação de Pearson entre a potência de teta (2h) na região temporoparietal direita e os fatores da escala HRS. Valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Não foram encontradas correlações significativas entre a potência de alfa (2h) e os fatores da HRS.

4.5.3. Amsterdam Resting-State Questionnaire (ARSQ)

Assim como na MEQ, a ARSQ começou a ser aplicada após o início da coleta de dados. Ela foi respondida por 18 sujeitos do grupo ayahuasca [9 mulheres, de 20 a 50 anos ($30,83 \pm 7,97$)] e 18 do grupo placebo [11 mulheres, de 18 a 55 anos ($28,28 \pm 9,56$)]. Não há diferença de idade ($t(34)=0,87$; $p=0,39$) e sexo ($\chi^2(1)=0,45$; $p=0,50$) entre os grupos. No entanto, os indivíduos do grupo ayahuasca têm maior escolaridade que os do grupo placebo ($\chi^2(1)=5,46$; $p=0,02$). Após a exclusão dos voluntários sonolentos, ficamos com 28 voluntários (15 do grupo ayahuasca e 13 do grupo placebo).

- *Grupo ayahuasca:*

Alfa (2h): Dos 10 fatores da ARSQ, encontramos uma correlação negativa entre a potência de alfa (2h) e o fator *Self* ($r=-0,514$; $p=0,049$). A **Figura 28** traz os gráficos de todas as correlações entre a potência de alfa e os fatores da ARSQ.

Teta (2h): Não encontramos correlações positivas entre a potência de teta (2h) do grupo ayahuasca e os fatores da escala ARSQ, embora a correlação com o fator *Self* ($r=-0,497$, $p=0,059$, $N=15$) tenha dado marginalmente significativo. A **Figura 29** traz os gráficos de correlação para todos os fatores da ARSQ.



ALFA (Temporoparietal Direito)
The Amsterdam Resting-State Questionnaire (ARSQ)

● Ayahuasca ● Placebo

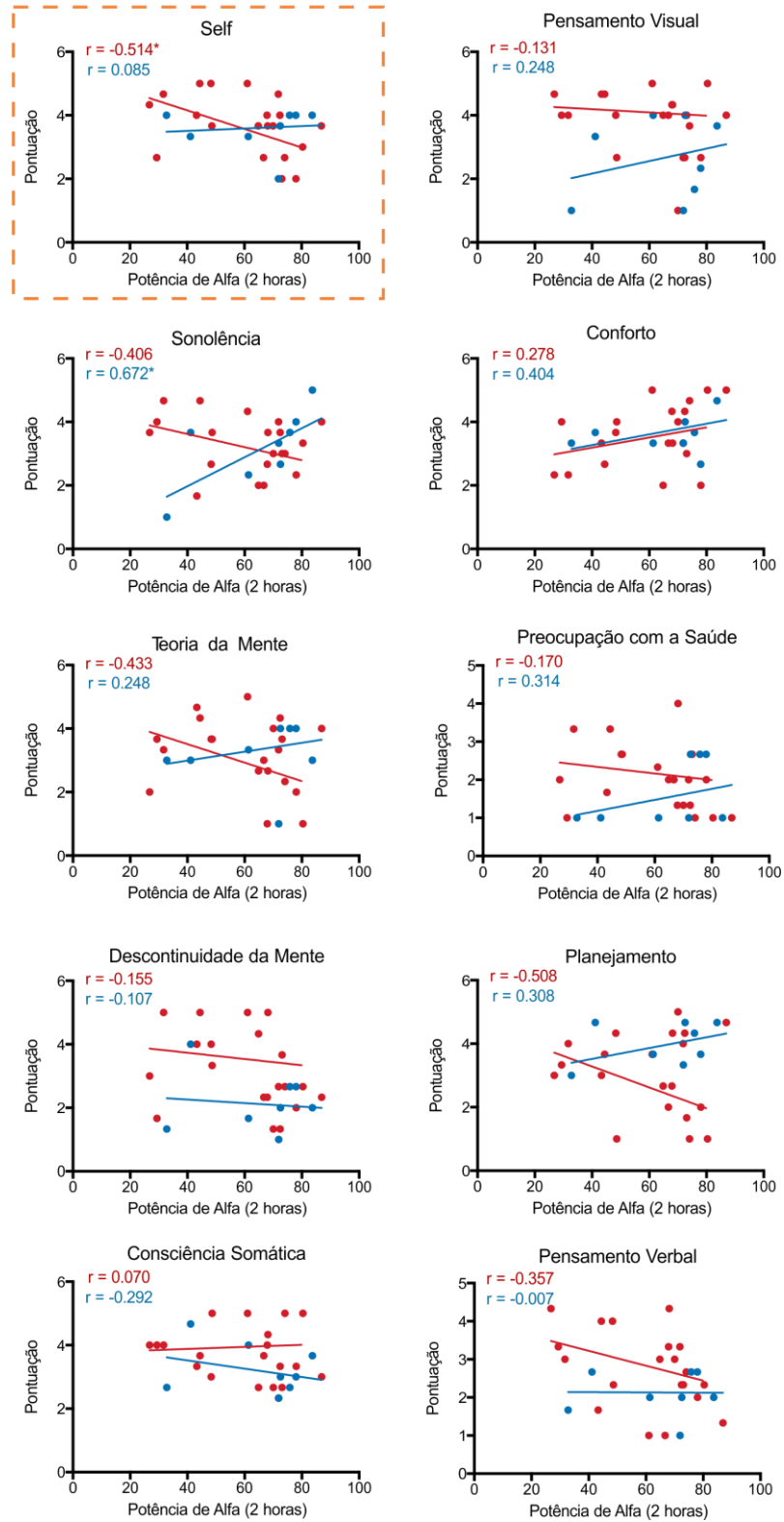


Figura 28 – Correlação de Pearson entre a potência de alfa (2h) do grupo ayahuasca na região temporoparietal direita e os fatores da escala ARSQ (N=15). Valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Encontramos uma correlação negativa entre a potência de alfa (2h) e o fator *Self* ($r=-0,514$, $p=0,049$, $N=15$).



TETA (Temporoparietal Direito)
The Amsterdam Resting-State Questionnaire (ARSQ)

● Ayahuasca ● Placebo

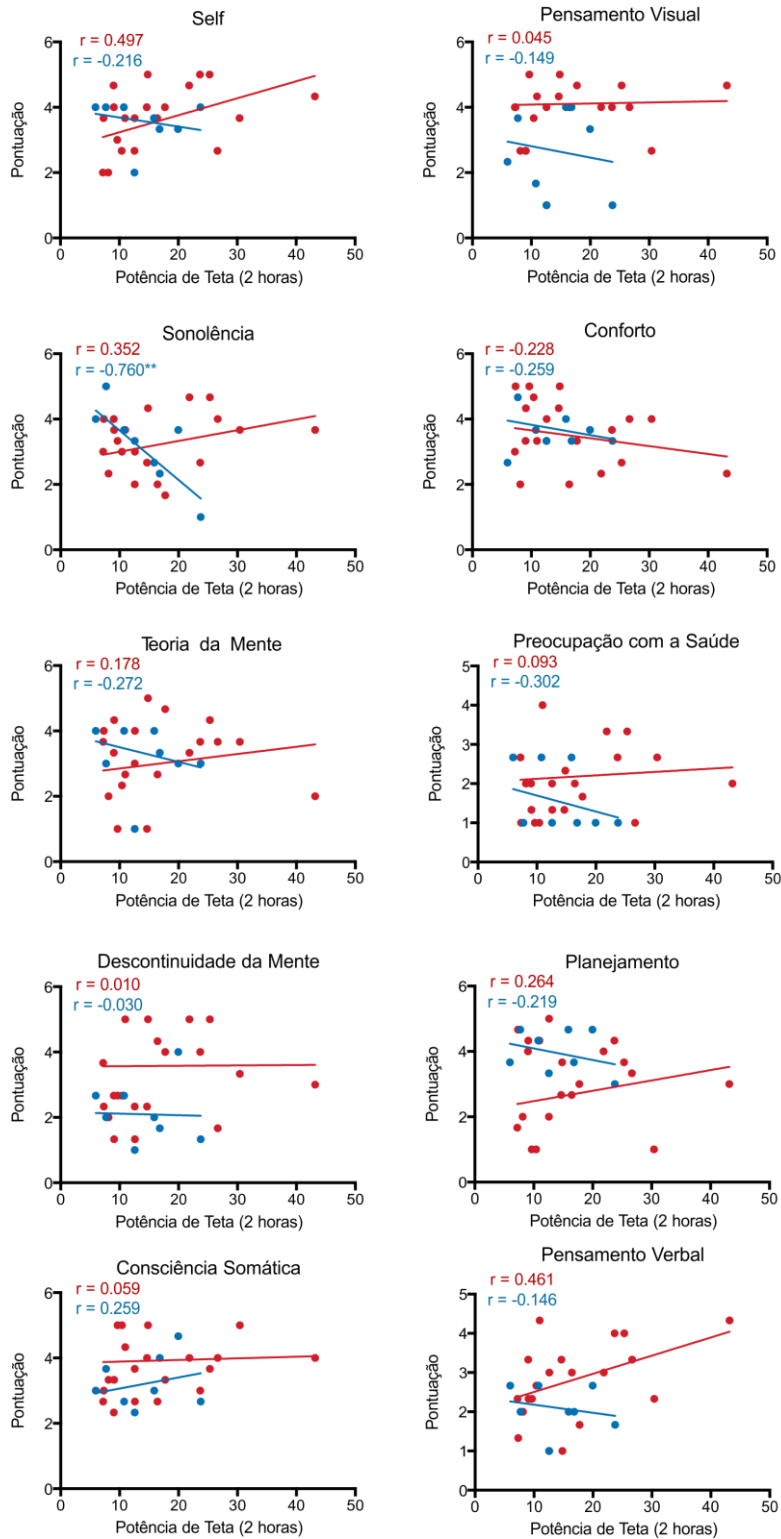


Figura 29 – Correlação de Pearson entre a potência de teta (2h) do grupo ayahuasca na região temporoparietal direita e os fatores da escala ARSQ (N=15). Valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Não encontramos correlações positivas entre a potência de teta (2h) e os fatores da ARSQ, embora a correlação com o fator *Self* ($r=-0,497$, $p=0,059$, $N=15$) tenha dado marginalmente significativo.

- Grupo placebo:

Tanto a potência de alfa quanto a potência de teta se correlacionaram com o mesmo fator da escala ARSQ. Encontramos uma correlação negativa entre a potência de teta (2h) e o fator sonolência ($r=-0.760$; $p=0,002$, $N=13$) e uma correlação positiva entre a potência de alfa (2h) e o fator sonolência ($r=-0.672$; $p=0,011$, $N=13$). As correlações para esse fator, contendo os dois grupos experimentais, podem ser encontrados nas **Figuras 28 e 29**. A **Figura 30** traz ambas as correlações encontradas entre a ARSQ e o grupo placebo.

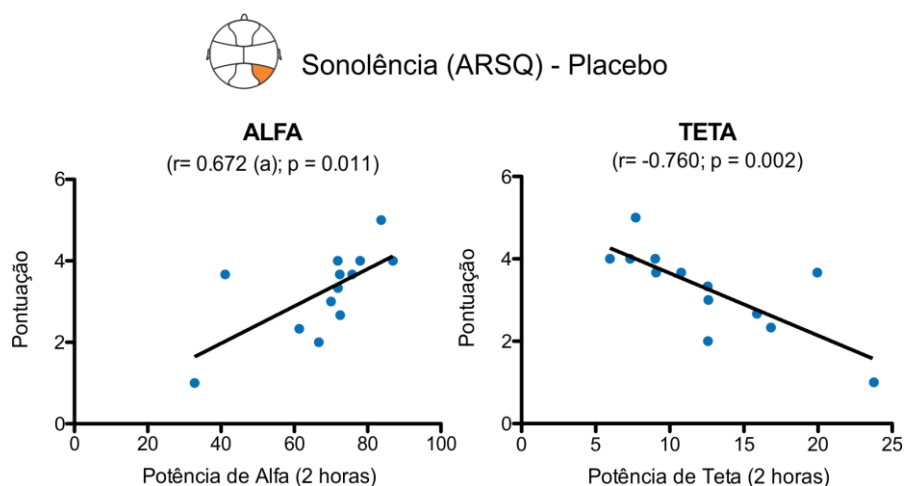


Figura 30 – Correlações significativas encontradas entre o fator sonolência da ARSQ e as potências de alfa e de teta do grupo placebo para a região temporoparietal direita. Valores são representados como a potência (μV^2) e a pontuação obtida na escala. Encontramos (a) uma correlação positiva entre a potência de alfa (2h) e o fator sonolência ($r=-0,672$; $p=0,011$) e (b) uma correlação negativa entre a potência de teta (2h) e o fator sonolência ($r=-0,760$; $p=0,002$).

4.6. Análise de assimetria de alfa-frontal

Para avaliar o efeito do tratamento sobre o índice de assimetria frontal, calculamos o índice a partir da potência individual. Posteriormente, utilizamos o teste-t de Student não pareado, com correção de Welch quando as variâncias dos grupos eram diferentes, para buscar diferenças entre grupos. Não encontramos diferenças significativas entre placebo e ayahuasca.

4.7. Achados individuais

Durante a exploração visual dos dados individuais de EEG, encontramos alguns eventos neurofisiológicos que talvez sejam importantes para a representação da experiência psicodélica. Em primeiro lugar, ao que parece os efeitos de redução de alfa são mais evidentes 1h após a ingestão, que 2h. A figura a seguir mostra um exemplo do canal O2 de um voluntário durante os períodos basal, 1h e 2h após a ingestão da ayahuasca (**Figura 31**). O instante 0s marca o momento exato em que o voluntário fechou os olhos. O espectrograma basal (a) mostra a potência de alfa diminuindo de forma gradual e intermitente ao longo do tempo em virtude da sonolência – esse foi um dos voluntários que tiveram o bloco basal excluído da análise espectral. O espectrograma 1h (b) mostra diminuição importante das oscilações alfa, apesar do voluntário estar acordado e de olhos fechados. Após 2 horas, quando os efeitos da ayahuasca já estavam atenuados, a atividade em alfa volta a ser compatível ao esperado para a condição olhos fechados durante a vigília.

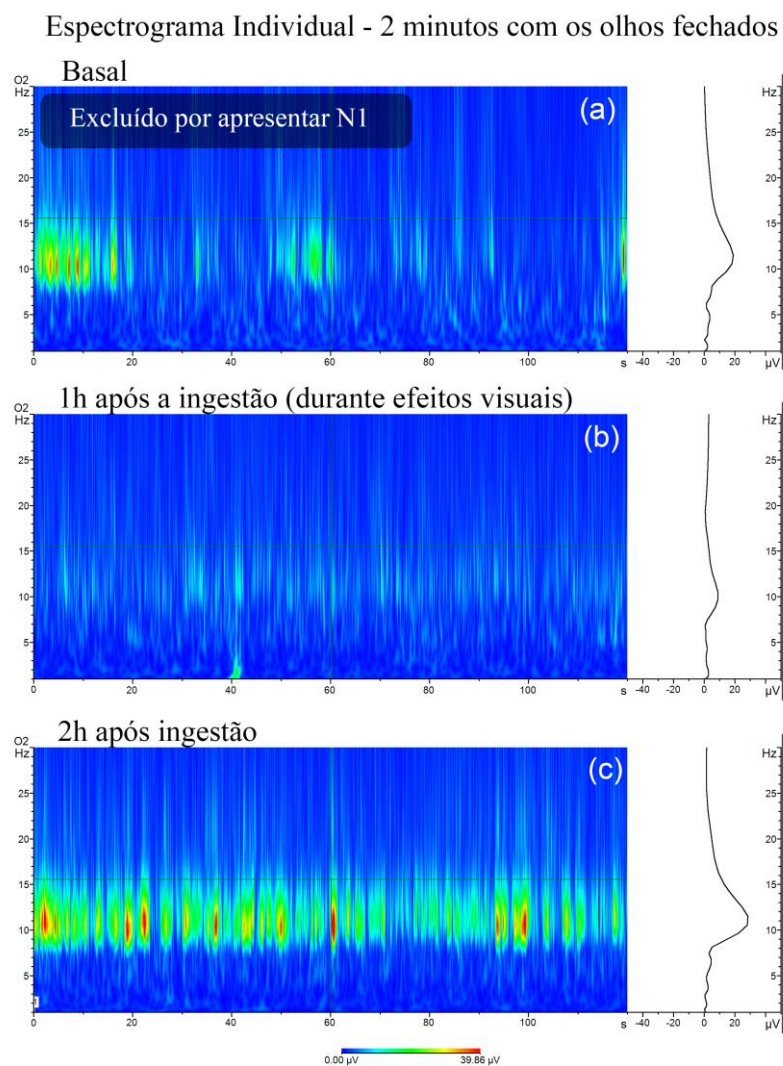


Figura 31 - Espectrograma de um eletrodo occipital (O2) de 2 minutos do registro de um voluntário nos momentos basal, 1 hora e 2 horas após a ingestão de ayahuasca.

A segunda observação diz respeito ao traçado de um indivíduo do grupo ayahuasca (**Figura 32**). No topo da imagem é possível observar **(a)** os traçados de 30 segundos de 2 registros: o primeiro durante o protocolo basal, e o segundo 2h após a ingestão de ayahuasca. No registro de 2h, identificamos padrões de baixa frequência, encontrados principalmente em eletrodos centrais (em destaque). Os espectrogramas **(b)** foram calculados para dois eletrodos (Cz e P8) e evidenciam os padrões de baixa frequência encontrados principalmente em Cz, além de demonstrar que eles englobam uma faixa de frequência entre 2-3Hz. Além do mais, os espectrogramas do eletrodo P8 demonstram que, 2 horas após a administração de ayahuasca, a potência de alfa é visualmente menor em comparação ao basal.

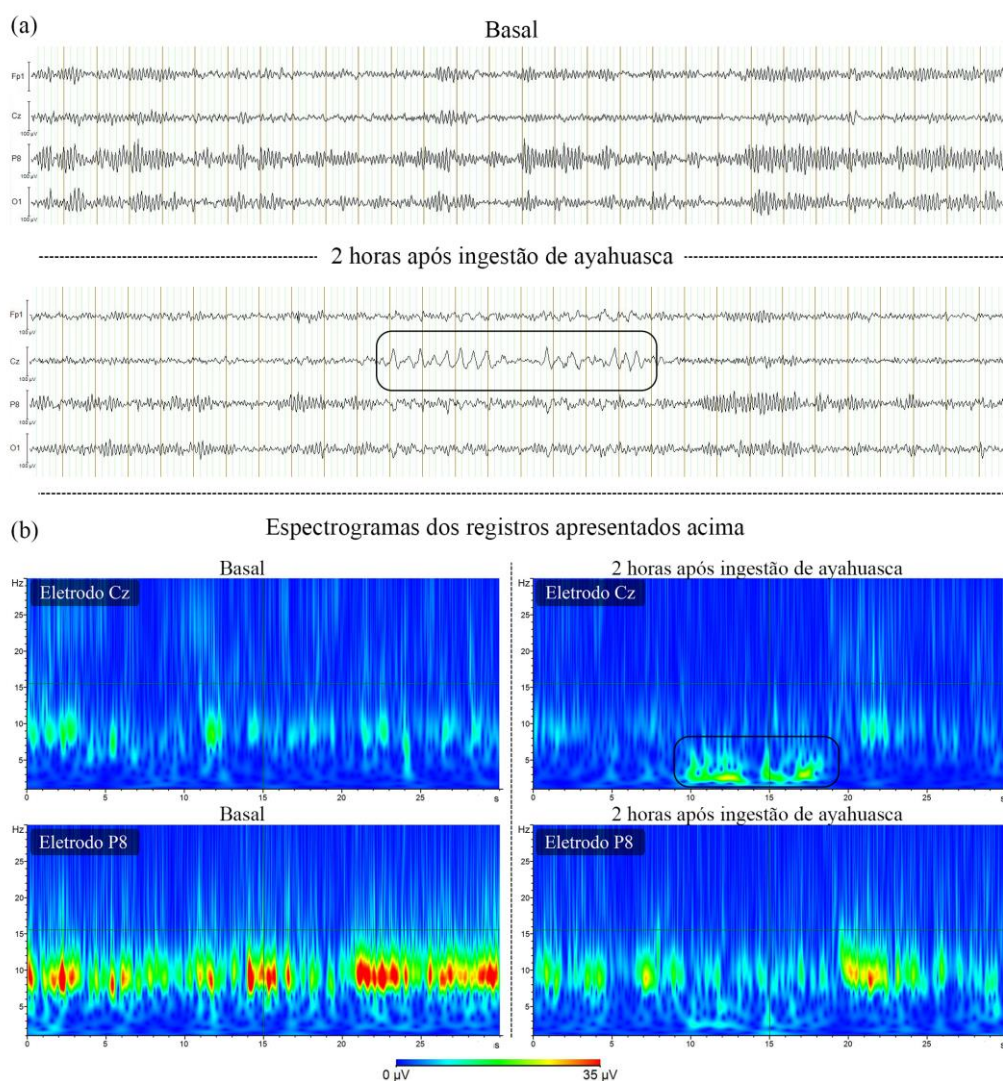


Figura 32 - Achado em um voluntário que apresentou padrões recorrentes de baixa frequência em eletrodos centrais apenas durante os efeitos agudos da ayahuasca (2 horas).

5. Discussão

Nós encontramos diferenças significativas entre os grupos ayahuasca e placebo na pontuação das escalas HRS, MEQ e ARSQ. Esses resultados indicam que as doses de DMT e iMAOs utilizadas no presente estudo foram eficazes na indução de um estado alterado de consciência pela ayahuasca. Mais além, encontramos alterações espectrais primariamente no protocolo de 5 minutos com os olhos fechados. A administração de ayahuasca provocou uma redução na potência de alfa, além do aumento nas potências de beta e teta, principalmente na região temporoparietal direita. Adicionalmente, as potências de alfa e teta, 2 horas após a ingestão de ayahuasca, revelaram correlações significativas principalmente com os fatores da escala MEQ e o fator *Self* da escala ARSQ. Não foram encontradas correlações com a escala HRS. Desse modo, nossos achados sugerem e corroboram com a existência de marcadores espectrais do EEG, bem como a sensibilidade das escalas psicométricas (HRS, MEQ e ARSQ), para caracterizar o estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca.

5.1. Alterações em alfa

Nas comparações entre grupos (ayahuasca e placebo) encontramos menor potência de alfa (7-14Hz) nas regiões occipital e temporoparietal direita para o grupo ayahuasca, 2 horas após a ingestão. Ao que parece, o efeito mais pronunciado da N,N-DMT no sinal eletroencefalográfico é a redução na potência de alfa (Schenberg *et al.*, 2015; Valle *et al.*, 2016), embora nem todos estudos tenham encontrado essa redução (Hoffmann, Hesselink and Barbosa, 2001). Mais além, esse efeito supressor parece ser compartilhado por outras substâncias psicodélicas, como o LSD (Carhart-Harris *et al.*, 2016) e a psilocibina (Kometer *et al.*, 2013).

As oscilações alfa foram descritas classicamente em sujeitos acordados - com os olhos fechados - principalmente na região parieto-ocipital de maneira simétrica (mesma frequência e amplitude) e sincrônica (mesma relação de fase) nos dois hemisférios cerebrais (Adrian and Matthews, 1934; Berger and Gloor, 1969). O ritmo alfa apresenta amplitude média de 50 μ V, podendo ser bloqueado ou atenuado pela abertura dos olhos, ou retorno ao estado de atenção, especialmente visual (Niedermeyer and Silva, 2004). Essas oscilações regulam, por inibição, o nível de excitabilidade do córtex visual, influenciando fortemente a percepção visual (Thut *et al.*, 2006; Jensen and Mazaheri, 2010). Estudos de atenção espacial, por exemplo, têm mostrado que o direcionamento da atenção para um dos lados do campo visual está acompanhado de aumento ipsilateral e diminuição contralateral da potência de oscilações alfa em regiões posteriores (Jensen and Mazaheri, 2010). Além do mais, alguns estudos sugerem que essas oscilações participam de mecanismo inibitório que evita a formação de perceptos conscientes, na forma de fenômenos visuais, a partir de atividade neuronal espontânea e subliminar (Kometer and Vollenweider, 2016). Desse modo, especula-se que a supressão de alfa tenha relação com a

formação de imagens visuais mentais durante os efeitos agudos de psicodélicos (Kometer *et al.*, 2013; Kometer and Vollenweider, 2016; Valle *et al.*, 2016; Kraehenmann, 2017).

Em termos neurofisiológicos - não surpreendentemente - a redução na potência de alfa parece estar diretamente relacionada à ativação de receptores 5-HT_{2A}. Além desses receptores estarem amplamente presentes no córtex visual (Gerstl *et al.*, 2008; Watakabe *et al.*, 2009), o pré-tratamento com ketanserina, um antagonista de 5-HT_{2A}, reverte a supressão dessas oscilações pela administração de psilocibina (Kometer *et al.*, 2013) e de ayahuasca (Valle *et al.*, 2016). Ademais, a administração de ketanserina também reduz significativamente a pontuação em escalas sensíveis aos efeitos de psicodélicos, como a HRS (Valle *et al.*, 2016). Logo, a ação agonista em receptores 5-HT_{2A} parece ser fundamental tanto para a redução da potência de alfa quanto para os efeitos subjetivos, particularmente visuais.

Embora tenhamos encontrado diferenças significativas entre grupos 2 horas após a ingestão, elas talvez não tenham refletido a totalidade de alterações esperadas durante o pico dos efeitos da ayahuasca. Em um estudo utilizando ayahuasca liofilizada encapsulada, o pico dos efeitos subjetivos foi estimado entre 1,5h – 2h após a dosagem, coincidindo com o pico de concentração de DMT no plasma sanguíneo (Riba *et al.*, 2003). Entretanto, em nosso estudo, utilizamos a ayahuasca em sua forma líquida. Nesse caso, há indícios que o pico de concentração plasmática de DMT esteja em torno de 75 min, com redução significativa na potência de alfa aos 50 min após dosagem (Schenberg *et al.*, 2015). Desse modo, entendemos que a absorção da ayahuasca liofilizada administrada em cápsulas ocorre mais lentamente, atrasa o pico de concentração plasmática dos seus compostos e, por consequência, os seus efeitos.

Em concordância com essa hipótese, encontramos supressão da atividade em alfa em um registro colhido aproximadamente 1 hora após a ingestão de ayahuasca (**Figura 31**). Em relato do próprio voluntário, durante a realização do protocolo (1 hora), o mesmo estava sentindo intensos efeitos visuais com os olhos fechados – efeitos que, 2 horas após a ingestão, já haviam sido bastante atenuados.

Além disso, encontramos a diminuição na potência de alfa apenas durante a realização do protocolo II, em que os sujeitos ficavam por 5 minutos contínuos de olhos fechados (para mais detalhes, ver seção de métodos). Para as comparações da potência de alfa no protocolo I (40 segundos de olhos fechados seguidos por 20 segundos de olhos abertos) não houve diferença significativa entre os grupos. A diferença entre os dois protocolos sugere a existência de um período de latência entre o fechar dos olhos e a redução da potência de alfa, possivelmente refletindo a mudança gradual do estado usual de consciência acordado, para o estado de consciência induzido pela ayahuasca.

No que se refere às correlações, nos chamou atenção o fato de não termos encontrado correlações significativas entre a potência de alfa (2h) e os fatores da escala HRS, principalmente aquelas que refletem efeitos visuais, como as sub-escalas intensidade e percepção. Além

do mais, em vista da forte ligação entre as oscilações alfa e os fenômenos visuais, também não encontramos correlações significativas entre a potência de alfa (2h) e o fator “Pensamento Visual” da escala ARSQ – um fator concebido para mensurar fenômenos perceptuais de natureza visual.

De fato, a ausência de correlações significativas entre a potência de alfa e os fatores da HRS também tem sido observado em outros estudos (Schenberg *et al.*, 2015), mesmo com voluntários experientes. Ademais, nosso experimento foi realizado com voluntários sem experiência prévia com ayahuasca ou outras substâncias psicodélicas. Desse modo, no nosso caso, a falta de parâmetros de comparação parece estar associada à atribuição de pontuação máxima em alguns dos fatores das escalas utilizadas. Por exemplo, se observamos o fator “Pensamento Visual” da ARSQ (**Figura 28**), percebemos que a maioria dos indivíduos do grupo ayahuasca se concentra em torno da pontuação máxima possível, limitando o poder discriminatório da escala com respeito aos efeitos visuais.

Encontramos correlações negativas robustas entre a potência de alfa (2h) e os fatores da MEQ, Inefabilidade, e Transcendência de Espaço/Tempo e Místico. Esses achados indicam que menor potência de alfa está relacionada à intensidade da experiência. Mais além, esses resultados sugerem que os mecanismos responsáveis pela redução de alfa em regiões posteriores não estão confinados a alterações puramente visuais, mas também se relacionam a aspectos mais abrangentes da experiência psicodélica. De fato, a ativação de receptores 5-HT_{2A} parece ser necessária, porém não suficiente, para produzir fenômenos visuais. Essa compreensão vem principalmente do conhecimento de outras substâncias, como o MDMA. Apesar de também atuar em receptores 5-HT_{2A}, o MDMA não parece compartilhar os fenômenos visuais característicos de substâncias psicodélicas (Carbonaro and Gatch, 2016). Desse modo, essas correlações oferecem uma visão complementar à participação dos receptores 5-HT_{2A} na experiência psicodélica como um todo e não apenas em fenômenos estritamente visuais.

5.2. Alterações em teta

Na comparação entre grupos encontramos maior potência em teta (4-7Hz) no grupo ayahuasca em regiões temporo-parieto-occipitais, que no placebo. Adicionalmente, foi observado aumento de teta na região temporoparietal à direita no grupo ayahuasca (*within-group*, basal x 2h). Esse achado é novo, uma vez que tem sido descrita diminuição na potência de teta, após ingestão de ayahuasca, principalmente em regiões frontais [3.5-7.5Hz, (Valle *et al.*, 2016), frontotemporais/paralímbicas [6-8Hz, (Riba *et al.*, 2004)] e no eletrodo P3, com efeito dependente de dose [(3.5-7.5Hz), (Riba *et al.*, 2002)]. Argumenta-se que a diminuição da potência na banda teta estaria associada a mecanismo excitatório ou estimulante da ayahuasca. Por outro lado, Schenberg *et al.* (2015) não encontrou alterações significativas em teta ou mudanças correlacionadas às concentrações plasmáticas dos compostos da ayahuasca.

Mais uma vez, talvez, esse resultado pode estar sofrendo influência da janela temporal em que as análises foram realizadas, uma vez que os estudos anteriores fizeram análise próximo ao pico dos efeitos (Riba *et al.*, 2002, 2004; Valle *et al.*, 2016). De fato, em um estudo realizado fora de contexto controlado, também foi reportado aumento de teta em regiões frontais e occipitais em registros feitos de 4-6 hora após a dose inicial (Hoffmann, Hesselink and Barbosa, 2001). Embora esse pareça um intervalo longo, além do estudo utilizar doses repetidas, não houve controle rigoroso de dose, o que dificulta a comparação.

Há evidências que os efeitos da ayahuasca seguem duas fases. A primeira, dominada pelos efeitos da N,N-DMT, com pico em torno de 1h após a ingestão, e uma fase mais tardia, que se inicia por volta dos 75 min, e seria dominado pelos efeitos das β -carbolinas (Schenberg *et al.*, 2015). É possível, portanto, que os efeitos dominantes da ayahuasca nessa fase mais tardia estejam associados a características mais próximas de estados de relaxamento e de meditação. De fato, o aumento em teta é um correlato amplamente encontrado em estados meditativos e, embora os achados ocorram principalmente em regiões frontais, alterações na atividade de regiões posteriores também têm sido relatadas (Cahn and Polich, 2013). Por exemplo, o aumento de teta fronto-temporal e parietal foi encontrado como um correlato da intensidade dos estados meditativos (DeLosAngeles *et al.*, 2016). Em um estudo utilizando treinamento de neurofeedback, o aumento na amplitude das oscilações teta na região occipital reduziu sintomas de ansiedade em uma população com transtorno de ansiedade generalizada (Dadashi *et al.*, 2015). Sendo assim, é possível que a nossa janela temporal nos tenha permitido acessar uma fase diferente da experiência psicodélica, não tão centrada nos efeitos de imagética mental. Além do mais, a experiência psicodélica parece ter semelhanças fenomenológicas com práticas meditativas (Barrett and Griffiths, 2017).

Nessa linha, encontramos correlação positiva entre a potência de teta (2h) e o fator inefabilidade da MEQ. Até onde sabemos, esse é o primeiro trabalho a reportar correlação entre a potência de teta e a intensidade dos efeitos subjetivos da ayahuasca. Ademais, encontramos correlação positiva marginalmente significativa ($p=0,059$) para o fator *Self* da ARSQ, sugerindo um aumento de introspecção.

É interessante notar que a potência de teta do grupo ayahuasca não revelou correlações com o fator da ARSQ sensível à sonolência. Já no grupo placebo, encontramos correlação negativa entre o valor de teta (2h) e o fator sonolência. A princípio, essa correlação negativa pode parecer contraditória, uma vez que o aumento de teta, especialmente em regiões centrais e frontais, está associado a um aumento de sonolência (Strijkstra *et al.*, 2003) e pode ser utilizado como um marcador da transição sono-vigília (Diaz *et al.*, 2013). Porém, essa correlação encontrada pode ter uma outra interpretação. Ao responderem a ARSQ, os voluntários se referiam à sessão experimental como um todo – ou seja, às 4 horas da sessão experimental. No caso do grupo placebo, após a ingestão da substância, muitos voluntários dormiam até o momento de

realização do protocolo 2h, como pode ser observado nos dados de estagiamento de sono. Porém, 2 horas após a ingestão - momento de aquisição dos dados - muitos já estavam despertos por terem dormido durante a primeira metade da sessão experimental. De todo modo, termos encontrado uma correlação entre a potência de teta e o aumento da sonolência no grupo placebo, mas não no grupo ayahuasca, sugere um significado funcional diferente para as alterações na potência de teta do grupo ayahuasca.

5.3. Alterações em beta

Encontramos aumento na potência de beta (14-30Hz) em regiões centro-parieto-occipitais à direita no grupo ayahuasca em comparação ao placebo. Curiosamente, o aumento na potência de beta no hemisfério direito parece estar associado a relatos de imagética hipnagógica durante a transição da vigília para o sono (Noreika *et al.*, 2015). Porém, a literatura a respeito das variações na potência de beta após a ingestão de ayahuasca não possui a mesma consistência que outros achados, como a diminuição da potência de alfa. Por exemplo, Riba *et al.* (2002) reportou, em regiões centrais e temporoparietais, o aumento da potência de sub-bandas mais aceleradas de beta [beta-3 (20-25Hz) e beta-4 (25-30Hz)]. Em um estudo conduzido em 2004, pelo mesmo grupo, não foram encontradas alterações nessas sub-bandas, mas sim uma diminuição da potência de beta-1 (12-18Hz). Já em um estudo realizado por Schenberg *et al.* (2015), não foram encontradas relações entre alterações na potência de beta e as curvas de concentração plasmática dos alcaloides presente no chá. Desse modo, as alterações encontradas nessa faixa de frequência têm sido pouco discutidas, parecendo não possuir papel de destaque na experiência psicodélica.

5.4. A experiência psicodélica e a experiência onírica

Diversos trabalhos têm contemplado semelhanças fenomenológicas entre a experiência psicodélica e a experiência onírica, especialmente os sonhos lúcidos (Mota-Rolim and Araujo, 2013; Kraehenmann, 2017; Kraehenmann *et al.*, 2017), que é um tipo de sonho em que se tem a consciência de estar sonhando durante o sonho (La Berge *et al.*, 1981). Além do mais, esse estado alterado de consciência parece apresentar características eletrofisiológicas comuns tanto ao estado de vigília quanto ao estado de sono (Voss *et al.*, 2009).

De maneira parecida, a capacidade de discernir os efeitos visuais da experiência psicodélica da realidade habitual é uma característica dessas substâncias. De fato, as modificações perceptuais decorrentes do seu uso, especialmente em doses usuais, não configuram alucinações verdadeiras, mas *pseudoalucinações* (Nichols, 2004). De acordo com William James (1890), a alucinação é uma forma de consciência estritamente sensorial – ela gera uma sensação de realidade tão verdadeira quanto as sensações provocadas por objetos reais. Pseudoalucinações, por outro lado, são comparáveis a fenômenos de imagética mental vívida e

não estão propensas a serem confundidas com a realidade habitual (Sacks, 2012). Desse modo, tanto o sonho lúcido quanto a experiência psicodélica podem, em alguns casos, compartilhar a capacidade de reconhecer um estado alterado de consciência como tal, conseguindo separar os fenômenos de imagética visual, gerados internamente, do mundo externo.

Nessa linha, o aumento na potência de gama em áreas frontais parece ser um correlato do efeito agudo da ayahuasca (Schenberg *et al.*, 2015) e da ocorrência de sonhos lúcidos (Voss *et al.*, 2009). Além da ação no córtex visual, os psicodélicos parecem exercer seus efeitos visuais também pela ativação de áreas pré-frontais, culminando na ativação *top-down* de demais regiões via atividade glutamatérgica (Vollenweider and Kometer, 2010). Desse modo, apesar dos perceptos visuais da experiência psicodélica também possuírem um carácter elementar, como figuras geométricas e formas abstratas, o envolvimento de áreas frontais está de acordo com o conteúdo altamente elaborado, e o carácter pessoal, dos fenômenos de imagética que podem ocorrer tanto na experiência psicodélica (Shanon, 2002) quanto nos processos de sonho (Domhoff, 2001).

Mais além, uma comparação fenomenológica publicada recentemente apontou que, entre outras semelhanças, tanto os sonhos quanto o estado psicodélico estão relacionados a menor nível de excitação no espectro sono-vigília: enquanto os sonhos acontecem durante o sono, o estado psicodélico estaria associado a um estado de sonolência (Kraehenmann, 2017). Curiosamente, o estado de sonolência, ou primeira fase do sono não-REM (Iber *et al.*, 2007), também é conhecido como estado hipnagógico, e nessa fase de transição entre a vigília e o sono, é muito comum o relato de fenômenos de imagética visual, além de outras intrusões perceptuais (Noreika *et al.*, 2015).

Enquanto o principal correlato eletrofisiológico dos efeitos visuais característicos da experiência psicodélica é a diminuição da potência de alfa (Kometer and Vollenweider, 2016), a inibição dessas oscilações é um dos marcadores que caracterizam a transição entre vigília e sono (N1) (Iber *et al.*, 2007). O significado funcional atribuído às oscilações alfa, caracteristicamente observadas em regiões parieto-occipitais, principalmente de olhos fechados, é a de uma rede de inibição que evita a formação de fenômenos visuais a partir de atividade neuronal espontânea (Kometer and Vollenweider, 2016). Tendo em vista o papel inibitório das oscilações alfa no córtex visual, esse correlato, comum tanto à experiência psicodélica quanto ao sono hipnagógico, sugere que os fenômenos de imagética observados nesses dois estados alterados de consciência podem compartilhar mecanismos.

Nesse contexto, a **Figura 32** mostra um achado individual que sugere uma possível semelhança entre a experiência psicodélica e os fenômenos de imagética que ocorrem em estágios superficiais do sono, como o estágio N1. De acordo com o manual da Academia Americana de Medicina do Sono (Iber *et al.*, 2007), a transição entre vigília e N1 ocorre de maneira gradativa, com a substituição das oscilações alfa por frequências mistas e ocorrência de ondas

agudas do vértex em eletrodos centrais. O que nos chamou atenção nesse caso é a ocorrência de uma atividade central, principalmente em Cz, que se assemelha à ocorrência de ondas agudas do vértex, porém com início e término bastante abruptos. Interessantemente, de maneira diferente do esperado na transição para N1, esse fenômeno central parece coexistir com as oscilações alfa em regiões parieto-occipitais. Entretanto, ainda nesse voluntário (**Figura 32**), a potência de alfa 2 horas é visivelmente menor quando comparada ao seu registro basal. Esse é um fenômeno que, além de recorrente no bloco 2 horas desse voluntário, não ocorreu nos registros basal e 4 horas. Desse modo, argumentamos que esse achado pode indicar uma intrusão de mecanismos ligados ao sono durante a experiência psicodélica e esse achado corrobora nossa hipótese de que os fenômenos de imagética mental presentes em N1 e durante o efeito de substância psicodélicas podem compartilhar alguns mecanismos.

Por fim, embora a inclusão do grupo placebo seja fundamental para o controle do desenho experimental, ele pode introduzir alguns vieses na comparação entre grupos. Em experimentos longos, que é o caso dos realizados com psicodélicos, é compreensível que o grupo placebo sinta mais sonolência ao longo do experimento. Como discutido por Schenberg et al. (2015), uma vez que muitos estudos reportam a diminuição na potência de ondas lentas (delta e teta) ao comparar ayahuasca e placebo, o nível de alerta do grupo placebo é fator fundamental a ser levado em conta. Nessa linha, o estagiamento realizado neste estudo revela que um número muito maior de pessoas tiveram seus dados excluídos por episódios de sono no grupo placebo – durante os efeitos agudos da ayahuasca, apenas 1 voluntário teve seu bloco excluído, contra 6 voluntários do grupo placebo. Mais além, nossos resultados sugerem que, embora a sonolência possa ter participação na experiência psicodélica, ela se manifesta de maneira diferente entre os grupos ayahuasca e placebo. Desse modo, é fundamental entender até que ponto a sobreposição desses dois processos explica os fenômenos de imagética durante a experiência psicodélica, assim como quais aspectos os difere.

5.5. Especificidades e limitações do nosso estudo

E importante contemplar algumas especificidades do nosso estudo, assim como algumas limitações. Uma variável presente nos experimentos com ayahuasca – e de fundamental importância na comparação entre estudos – é a variabilidade na concentração dos alcalóides presentes no chá. Embora a ayahuasca apresente farmacodinâmica bastante complexa (Grob *et al.*, 1996), o a N,N-DMT recebe atenção especial uma vez que é considerado o principal responsável pelos efeitos psicodélicos dessa bebida (Riba *et al.*, 2003; Schenberg *et al.*, 2015). De modo geral, a concentração de N,N-DMT presente na ayahuasca utilizada em nosso projeto é menor que a concentração reportada em outros estudos: enquanto nós administramos uma dose de 0,36 mg/kg de N,N-DMT, outras doses reportadas variam de 0,6 mg/kg (Riba *et al.*, 2002) a 1,39 mg/kg (Schenberg *et al.*, 2015).

Um fator limitante na análise dos registros de EEG foi a grande quantidade de voluntários que dormiram durante o protocolo de 5 minutos, especialmente no bloco basal - fato que dificultou bastante as comparações intra-grupo. Os voluntários dormiram no laboratório na noite anterior à sessão experimental, e eram despertados logo cedo para coleta de sangue. Desse modo, boa parte relatava cansaço no início da sessão, o que pode ter aumentado a pressão de sono durante as primeiras horas do nosso experimento.

Outro fator limitante vem do fato que tanto a MEQ quanto a ARSQ começaram a ser aplicadas após o início do experimento, reduzindo significativamente o poder estatístico das correlações com essas duas escalas. Além do mais, a nossa amostra é composta apenas por indivíduos inexperientes. Como argumentado anteriormente, a falta de parâmetros de comparação dificultou a discriminação dos efeitos pelas escalas que aplicamos.

6. Conclusões

No presente estudo apresentamos alterações espectrais que diferenciam o grupo ayahuasca do grupo placebo 2 horas após a ingestão da substância. Encontramos menor potência de alfa em regiões posteriores no grupo ayahuasca. Esses achados reforçam que a redução da potência de alfa desempenha um papel fundamental na experiência psicodélica. Além do mais, a diferença dos resultados encontrados para os dois protocolos sugere uma dinâmica temporal dos efeitos da ayahuasca. O aparecimento de alterações principalmente no protocolo de 5 minutos aponta que o estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca acontece de maneira gradativa. Os próximos passos incluem examinar as alterações espectrais em janelas temporais menores, buscando identificar correlatos mais sutis do estado alterado de consciência induzido pela ayahuasca.

Adicionalmente, em contraste a outros achados, encontramos aumento da potência de teta em regiões temporo-parieto-occipitais. Uma vez que a diminuição da potência de teta reportada por outros estudos parece acontecer durante o pico de concentração plasmática dos compostos presentes na ayahuasca, sugerimos que o aumento de teta encontrado por nosso grupo pode ser um correlato posterior ao pico dos efeitos de imagética visual, indicando um estágio da experiência psicodélica mais próximo a estados meditativos ou de relaxamento.

Por último, a partir de um achado individual, levantamos a hipótese de que os fenômenos de imagética mental presentes em estágios superficiais do sono (alucinações hipnagógicas) e durante o efeito de substância psicodélicas podem compartilhar mecanismos.

7. Bibliografia

- Adrian, E. D. and Matthews, B. H. C. (1934) 'The interpretation of potential waves in the cortex', *The Journal of Physiology*, 81(4), pp. 440–471. doi: 10.1113/jphysiol.1934.sp003147.
- Allen, J. J. B. *et al.* (2004) 'The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression', *Psychophysiology*. Blackwell Publishing, 41(2), pp. 269–280. doi: 10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x.
- de Araujo, D. B. *et al.* (2012) 'Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion', *Hum Brain Mapp*, 33(11), pp. 2550–2560. doi: 10.1002/hbm.21381.
- Bakalar, J. B. and Grinspoon, L. (1997) *Psychedelic Drugs Reconsidered*. New York, NY: The Lindesmith Center.
- Barrett, F. S. and Griffiths, R. R. (2017) 'Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates', in *Current topics in behavioral neurosciences*. doi: 10.1007/7854_2017_474.
- Barrett, F. S., Johnson, M. W. and Griffiths, R. R. (2015) 'Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin', *J Psychopharmacol*, 29(11), pp. 1182–1190. doi: 10.1177/0269881115609019.
- La Berge, S. P. *et al.* (1981) 'Lucid Dreaming Verified by Volitional Communication during Rem Sleep', *Perceptual and Motor Skills*, 52(3), pp. 727–732. doi: 10.2466/pms.1981.52.3.727.
- Berger, H. and Gloor, P. (1969) 'Hans Berger on the electroencephalogram of man', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Supplement no. 28*, p. 350. doi: 10.1016/0013-4694(69)91207-3.
- Bogenschutz, M. P. *et al.* (2015) 'Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study', *J Psychopharmacol*, 29(3), pp. 289–299. doi: 10.1177/0269881114565144.
- Bremner, J. D. *et al.* (1998) 'Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS)', *J Trauma Stress*, 11(1), pp. 125–136. doi: 10.1023/a:1024465317902.
- Bruhn, J. G. *et al.* (2002) 'Mescaline use for 5700 years', *Lancet*, 359(9320), p. 1866. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08701-9.
- Burchett, S. A. and Hicks, T. P. (2006) 'The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain', *Progress in Neurobiology*, pp. 223–246. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.07.003.
- Busch, N. A. *et al.* (2006) 'A cross-laboratory study of event-related gamma activity in a standard object recognition paradigm', *NeuroImage*, 33(4), pp. 1169–1177. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.034.
- Cahn, B. R. and Polich, J. (2013) 'Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies.', *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, 1(S), pp. 48–96. doi: 10.1037/2326-5523.1.S.48.
- Callaway, J. C. *et al.* (1999) 'Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans', *Journal of Ethnopharmacology*, 65(3), pp. 243–256. Available at: %3CGo.
- Carbonaro, T. M. and Gatch, M. B. (2016) 'Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine', *Brain Research Bulletin*, pp. 74–88. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.016.
- Carhart-Harris, R. L. *et al.* (2016) 'Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging', in *Proc Natl Acad Sci U S A*, pp. 4853–4858. doi: 10.1073/pnas.1518377113.

- Dadashi, M. *et al.* (2015) 'Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD', 6(1). Available at: <http://bcn.iuims.ac.ir/article-1-585-en.pdf> (Accessed: 7 July 2017).
- DeLosAngeles, D. *et al.* (2016) 'Electroencephalographic correlates of states of concentrative meditation', *International Journal of Psychophysiology*, 110, pp. 27–39. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.09.020.
- Diaz, B. A. *et al.* (2013) 'The Amsterdam Resting-State Questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition', *Front Hum Neurosci*, 7, p. 446. doi: 10.3389/fnhum.2013.00446.
- Domhoff, G. W. (2001) 'A new neurocognitive theory of dreams.', *Dreaming*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 11(1), pp. 13–33. doi: 10.1023/A:1009464416649.
- Don, N. S. *et al.* (1998) 'Effects of Ayahuasca on the human EEG', *Phytomedicine*, 5(2), pp. 87–96. Available at: %3CGo.
- Fontanilla, D. *et al.* (2009) 'The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator', *Science*, 323(5916), pp. 934–937. doi: 10.1126/science.1166127.
- Gerstl, F. *et al.* (2008) 'Multimodal imaging of human early visual cortex by combining functional and molecular measurements with fMRI and PET', *NeuroImage*, 41(2), pp. 204–211. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.044.
- Griffiths, R. *et al.* (2008) 'Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later', *J Psychopharmacol*, 22(6), pp. 621–632. doi: 10.1177/0269881108094300.
- Griffiths, R. R. *et al.* (2011) 'Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects', *Psychopharmacology (Berl)*, 218(4), pp. 649–665. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5.
- Griffiths, R. R. *et al.* (2016) 'Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial', *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), pp. 1181–1197. doi: 10.1177/0269881116675513.
- Grob, C. S. *et al.* (1996) 'Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil', *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), pp. 86–94. Available at: %3CGo.
- Grob, C. S. *et al.* (2011) 'Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer', *Arch Gen Psychiatry*, 68(1), pp. 71–78. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.116.
- Hannon, J. and Hoyer, D. (2008) 'Molecular biology of 5-HT receptors', *Behavioural Brain Research*, 195(1), pp. 198–213. doi: 10.1016/j.bbr.2008.03.020.
- van Heugten-Van der Kloet, D. *et al.* (2015) 'MDMA, cannabis, and cocaine produce acute dissociative symptoms', *Psychiatry Res*, 228(3), pp. 907–912. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.028.
- Hoffmann, E., Hesselink, J. M. K. and Barbosa, Y.-W. M. da S. (2001) 'Effects of a psychedelic, tropical tea, ayahuasca, on the Electroencephalographic (EEG) activity of the human brain during a shamanistic ritual', *MAPS Bulletin*, pp. 25–30.
- Hofmann, A. (1979) 'How LSD originated', *J Psychedelic Drugs*, 11(1–2), pp. 53–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/392118>.
- Iber, C. *et al.* (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associates Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Sleep (Rochester)*. doi: 10.1002/ejoc.201200111.
- Jensen, O. and Mazaheri, A. (2010) 'Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition', *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. doi: 10.3389/fnhum.2010.00186.

- Kometer, M. *et al.* (2013) 'Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations', *Journal of Neuroscience*, 33(25), pp. 10544–10551. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3007-12.2013.
- Kometer, M. and Vollenweider, F. X. (2016) 'Serotonergic Hallucinogen-Induced Visual Perceptual Alterations.', *Current topics in behavioral neurosciences*. doi: 10.1007/7854_2016_461.
- Kraehenmann, R. *et al.* (2017) 'Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation', *Psychopharmacology*, 234(13), pp. 2031–2046. doi: 10.1007/s00213-017-4610-0.
- Kraehenmann, R. (2017) 'Dreams and psychedelics: neurophenomenological comparison and therapeutic implications', *Current Neuropharmacology*, 15. doi: 10.2174/1573413713666170619092629.
- Labate, B. C. and Jungaberle, H. (2011) *The internationalization of ayahuasca / edited by Beatriz Caiuby Labate and Henrik Jungaberle, Performanzen, interkulturelle Studien zu Ritual, Spiel and Theater Performances, intercultural studies on ritual, play and theatre: Bd. 16 = v. 16*. Available at: <https://ezp.lib.unimelb.edu.au/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edshlc&AN=edshlc.013148719-1&site=eds-live&scope=site>.
- López-Giménez, J. F. and González-Maeso, J. (2017) 'Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways', in: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1–29. doi: 10.1007/7854_2017_478.
- Luckenbaugh, D. A. *et al.* (2014) 'Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects?', *J Affect Disord*, 159, pp. 56–61. doi: 10.1016/j.jad.2014.02.017.
- Maclean, K. A. *et al.* (2012) 'Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin', *J Sci Study Relig*, 51(4), pp. 721–737. doi: 10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x.
- MacLean, K. A., Johnson, M. W. and Griffiths, R. R. (2011) 'Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness', *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), pp. 1453–1461. doi: 10.1177/0269881111420188.
- Martin, D. A. and Nichols, C. D. (2017) 'The Effects of Hallucinogens on Gene Expression', in *Current topics in behavioral neurosciences*. doi: 10.1007/7854_2017_479.
- Mckenna, D. J., Towers, G. H. N. and Abbott, F. (1984) 'Monoamine-Oxidase Inhibitors in South-American Hallucinogenic Plants - Tryptamine and Beta-Carboline Constituents of Ayahuasca', *Journal of Ethnopharmacology*, 10(2), pp. 195–223. Available at: %3CGo.
- Mizumoto, S. *et al.* (2011) 'Hallucinogen Rating Scale (HRS) - Versão brasileira: tradução e adaptação transcultural', *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 38, pp. 231–237. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832011000600004&nrm=iso.
- Moreno, F. A. *et al.* (2006) 'Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder', *J Clin Psychiatry*, 67(11), pp. 1735–1740.
- Mota-Rolim, S. A. and Araujo, J. F. (2013) 'Neurobiology and clinical implications of lucid dreaming', *Medical Hypotheses*, 81(5), pp. 751–756. doi: 10.1016/j.mehy.2013.04.049.
- Naranjo, P. (1979) 'Hallucinogenic plant use and related indigenous belief systems in the Ecuadorian Amazon', *J Ethnopharmacol*, 1(2), pp. 121–145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/542010>.
- Neidpath, A. (2006) 'Reviving research into psychedelic drugs', in *Lancet*. England, p. 1980. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68883-1.
- Nichols, D. E. (2004) 'Hallucinogens', *Pharmacol Ther*, 101(2), pp. 131–181. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002.

- Nichols, D. E. (2016) 'Psychedelics', *Pharmacol Rev*, 68(2), pp. 264–355. doi: 10.1124/pr.115.011478.
- Niedermeyer, E. and Silva, F. H. L. Da (2004) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, Lippincott Williams and Wilkins. Available at: <http://books.google.com/books?id=tndqYGPHQdEC&pgis=1>.
- Noreika, V. *et al.* (2015) 'Intrusions of a drowsy mind: Neural markers of phenomenological unpredictability', *Frontiers in Psychology*, 6(MAR). doi: 10.3389/fpsyg.2015.00202.
- Ogalde, J. P., Arriaza, B. T. and Soto, E. C. (2009) 'Identification of psychoactive alkaloids in ancient Andean human hair by gas chromatography/mass spectrometry', *Journal of Archaeological Science*, 36(2), pp. 467–472. doi: 10.1016/j.jas.2008.09.036.
- Oram, M. (2014) 'Efficacy and enlightenment: LSD psychotherapy and the Drug Amendments of 1962', *J Hist Med Allied Sci*, 69(2), pp. 221–250. doi: 10.1093/jhmas/jrs050.
- Osmond, H. (1957) 'A review of the clinical effects of psychotomimetic agents', *Ann N Y Acad Sci*, 66(3), pp. 418–434.
- Palhano-Fontes, F. *et al.* (2015) 'The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network', *PLoS One*, 10(2), p. e0118143. doi: 10.1371/journal.pone.0118143.
- Palhano-Fontes, F. *et al.* (2017) 'Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomised placebo-controlled trial', *bioRxiv*. Available at: <http://www.biorxiv.org/content/early/2017/01/27/103531> (Accessed: 28 June 2017).
- Rätsch, C. (2005) *The encyclopedia of psychoactive plants : ethnopharmacology and its applications*. Rochester, Vt.: Park Street Press. Available at: Table.
- Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Strassman, R. J., *et al.* (2001) 'Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale', *Drug Alcohol Depend*, 62(3), pp. 215–223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295326>.
- Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Urbano, G., *et al.* (2001) 'Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers', *Psychopharmacology*, 154(1), pp. 85–95. Available at: %3CGo.
- Riba, J. *et al.* (2002) 'Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(6), pp. 613–628. Available at: %3CGo.
- Riba, J. (2003) *Human pharmacology of ayahuasca*. Available at: <http://hdl.handle.net/10803/5378>.
- Riba, J. *et al.* (2003) 'Human pharmacology of ayahuasca: Subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(1), pp. 73–83. doi: Doi 10.1124/Jpet.103.049882.
- Riba, J. *et al.* (2004) 'Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography', *Neuropsychobiology*, 50(1), pp. 89–101. doi: 10.1159/000077946.
- Riba, J. *et al.* (2006) 'Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant', *Psychopharmacology*, 186(1), pp. 93–98. doi: Doi 10.1007/S00213-006-0358-7.
- Ross, S. *et al.* (2016) 'Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial', *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), pp. 1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512.
- Ruck, C. A. *et al.* (1979) 'Entheogens', *J Psychedelic Drugs*, 11(1–2), pp. 145–146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/522165>.
- Sacks, O. (2012) *Hallucinations*. London: Picador.

- Sanches, R. F. *et al.* (2016) 'Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study', *J Clin Psychopharmacol*, 36(1), pp. 77–81. doi: 10.1097/jcp.0000000000000436.
- Dos Santos, R. G. *et al.* (2012) 'Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses.', *Psychopharmacology*, 219(4), pp. 1039–53. doi: 10.1007/s00213-011-2434-x.
- Schenberg, E. E. *et al.* (2015) 'Acute Biphasic Effects of Ayahuasca', *PLoS One*, 10(9), p. e0137202. doi: 10.1371/journal.pone.0137202.
- Schenberg, E. E. *et al.* (2017) 'Translation and cultural adaptation of the states of consciousness questionnaire (SOCQ) and statistical validation of the mystical experience questionnaire (MEQ30) in brazilian portuguese', *Revista de Psiquiatria Clinica*, 44(1), pp. 1–5. doi: 10.1590/0101-60830000000105.
- Schultes, R. E., Hofmann, A. and Räsch, C. (2001) *Plants of the gods : their sacred, healing, and hallucinogenic powers*. Rev. and e. Rochester, Vt.: Healing Arts Press. Available at: Table.
- Sessa, B. (2005) 'Can psychedelics have a role in psychiatry once again?', in *Br J Psychiatry*. England, pp. 457–458. doi: 10.1192/bjp.186.6.457.
- Sessa, B. (2015) 'Turn on and tune in to evidence-based psychedelic research', *Lancet Psychiatry*, 2(1), pp. 10–12. doi: 10.1016/s2215-0366(14)00120-5.
- Shanon, B. (2002) *The antipodes of the mind : charting the phenomenology of the Ayahuasca experience*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Strassman, R. (2001) 'DMT: the spirit molecule', *Rochester, VT*, (March), p. 7821. Available at: http://scrougehound.com/SellSheets/B0145_DMT.pdf.
- Strassman, R. J. *et al.* (1994) 'Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale', *Archives of General Psychiatry*, 51(2), pp. 98–108. Available at: %3CGo.
- Strassman, R. J. and Qualls, C. R. (1994) 'Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects', *Archives of General Psychiatry*, 51(2), pp. 85–97. Available at: %3CGo.
- Strijkstra, A. M. *et al.* (2003) 'Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram.', *Neuroscience letters*, 340(1), pp. 17–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648748> (Accessed: 7 July 2017).
- Stuckey, D. E., Lawson, R. and Luna, L. E. (2005) 'EEG gamma coherence and other correlates of subjective reports during ayahuasca experiences', *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), pp. 163–178. Available at: %3CGo.
- Studerus, E., Gamma, A. and Vollenweider, F. X. (2010) 'Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV)', *PLoS One*, 5(8), p. e12412. doi: 10.1371/journal.pone.0012412.
- Thomas, G. *et al.* (2013) 'Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada', *Curr Drug Abuse Rev*, 6(1), pp. 30–42.
- Thut, G. *et al.* (2006) 'Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indicates visuospatial attention bias and predicts visual target detection', *Journal of Neuroscience*, 26(37), pp. 9494–9502. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006.
- Tupper, K. W. *et al.* (2015) 'Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm', *Cmaj*, 187(14), pp. 1054–1059. doi: 10.1503/cmaj.141124.
- Valle, M. *et al.* (2016) 'Inhibition of alpha oscillations through serotonin-2A receptor activation underlies the visual effects of ayahuasca in humans', *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.012.
- Vollenweider, F. X. and Kometer, M. (2010) 'The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders', *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), pp.

642–651. doi: 10.1038/nrn2884.

Voss, U. *et al.* (2009) 'Lucid dreaming: a state of consciousness with features of both waking and non-lucid dreaming.', *Sleep*. Oxford University Press, 32(9), pp. 1191–200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750924> (Accessed: 18 July 2017).

Wasson, R. G. and Ingalls, D. H. (1971) 'The soma of the Rig Veda: what was it?', *J Am Orient Soc*, 91, pp. 169–187.

Watakabe, A. *et al.* (2009) 'Enriched expression of serotonin 1B and 2A receptor genes in macaque visual cortex and their bidirectional modulatory effects on neuronal responses', *Cerebral Cortex*, 19(8), pp. 1915–1928. doi: 10.1093/cercor/bhn219.

Zuardi, A. W. *et al.* (1994) 'Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada.', *Revista ABP-APAL*. Associação Brasileira de Psiquiatria. Available at: <http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=search.displayRecord&UID=1995-86372-001> (Accessed: 29 June 2017).

8. Material Suplementar

The Amsterdam Resting-State Questionnaire (ARSQ)

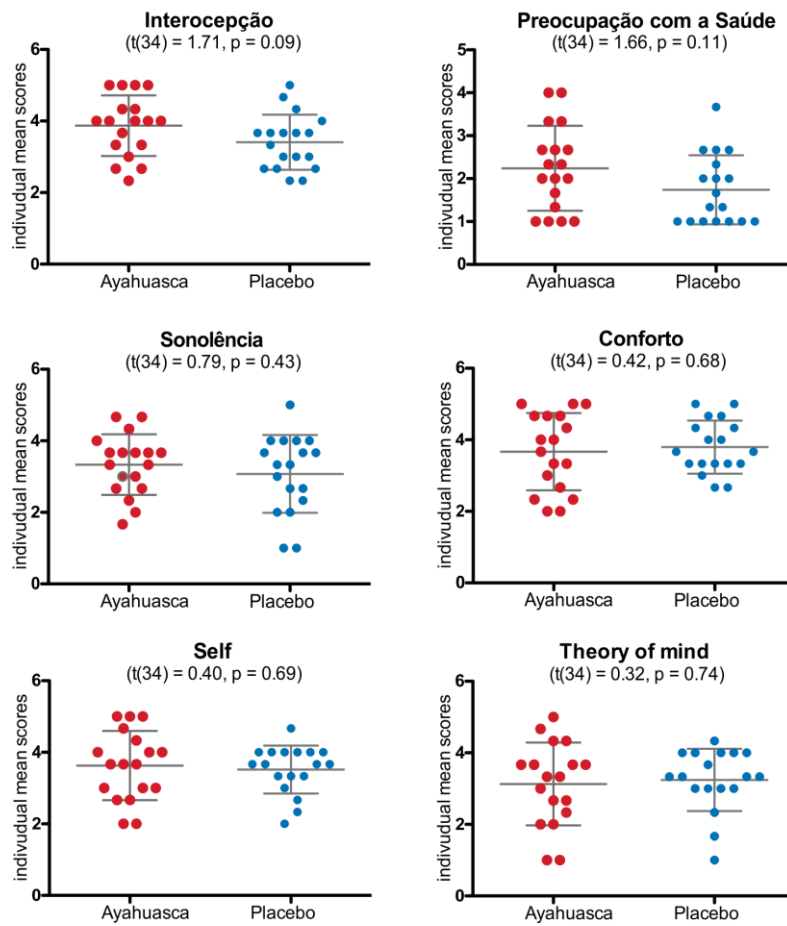


Figura Suplementar 1 – Fatores da ARSQ que não revelaram diferenças significativas entre os grupos ayahuasca e placebo.

OA_OF

Ayahuasca - Basal

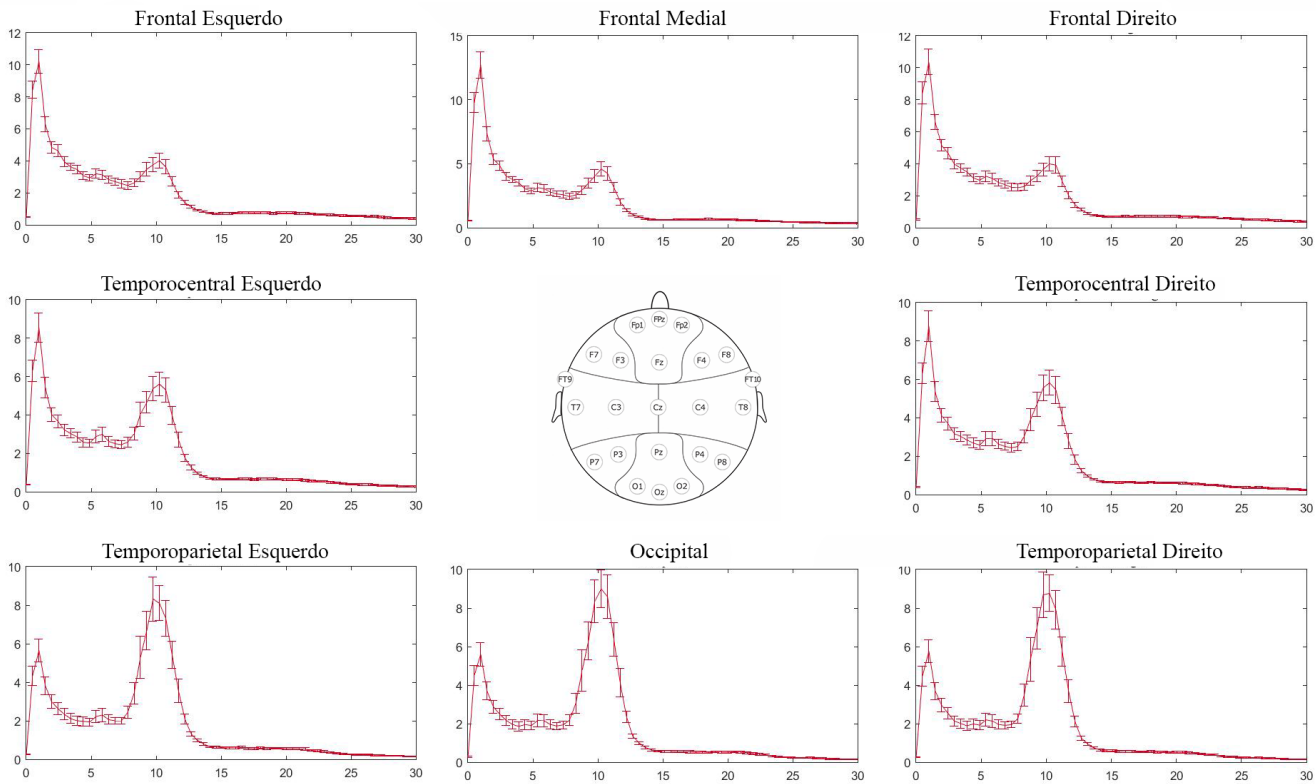


Figura Suplementar 2 - Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco basal com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

OA_OF

Ayahuasca - 2 horas

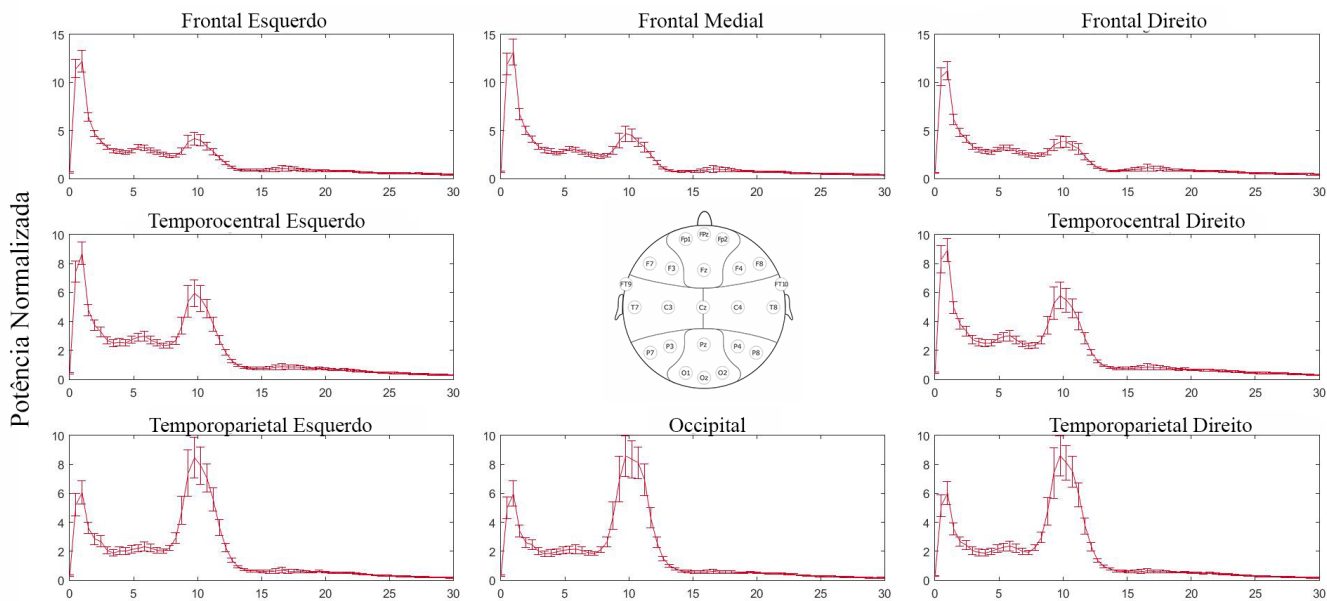


Figura Suplementar 3 - Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco 2 horas com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

OA_OF

Ayahuasca - 4 horas

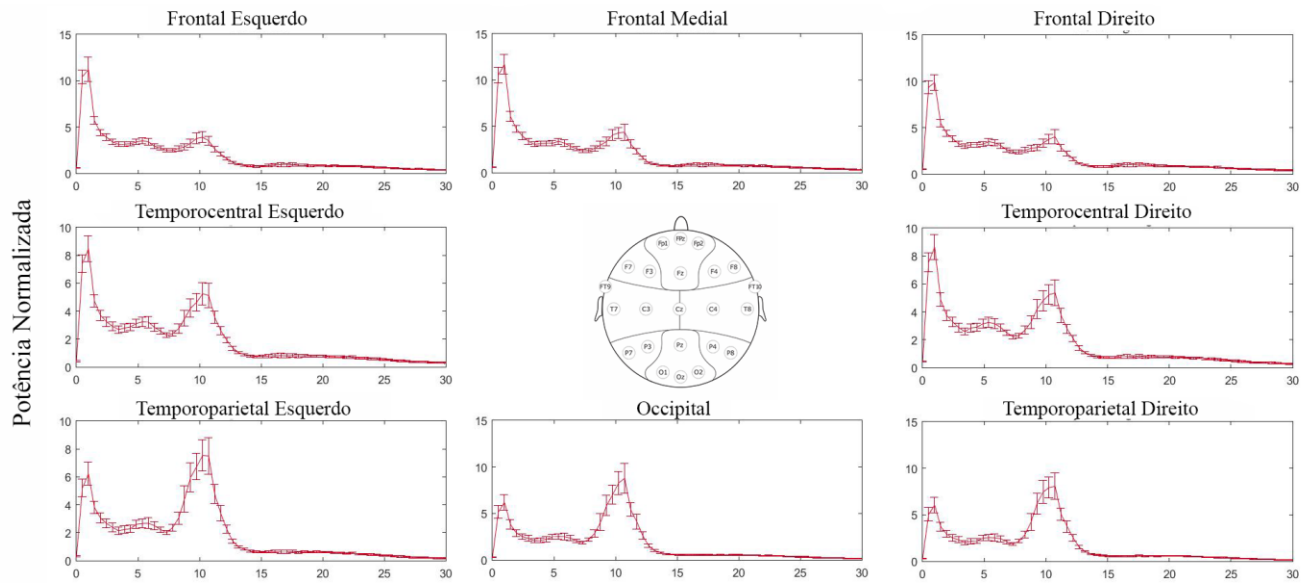


Figura Suplementar 4 - Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco 4 horas com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

OA_OF

Placebo - Basal

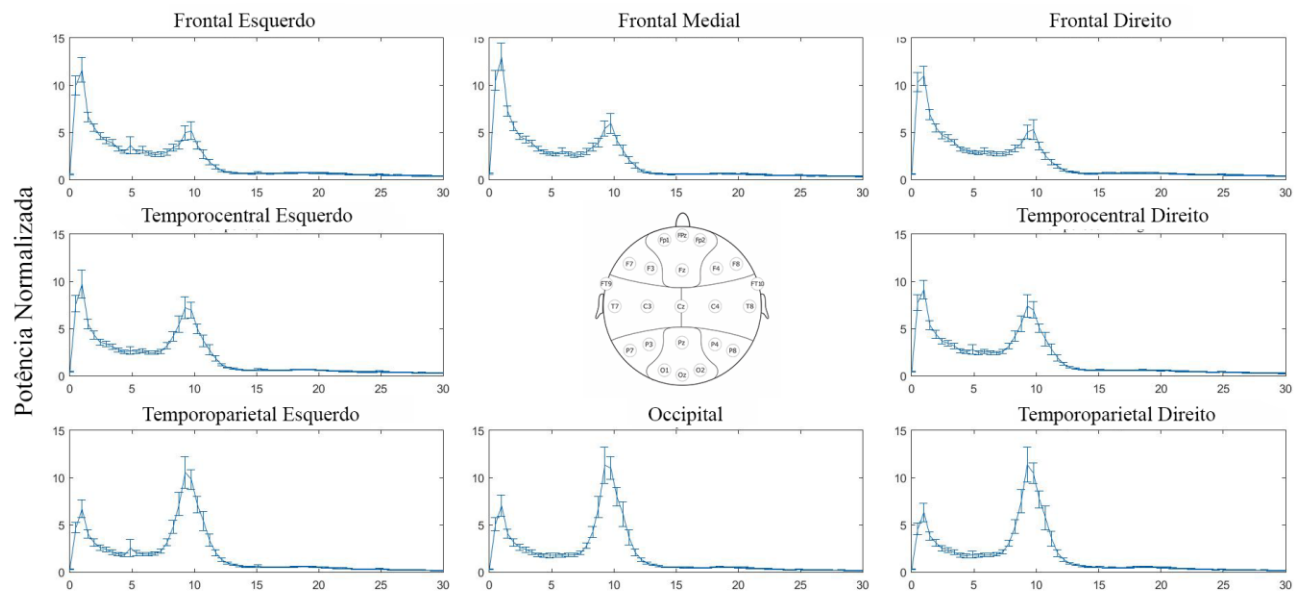


Figura Suplementar 5 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco basal com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

OA_OF

Placebo - 2 horas

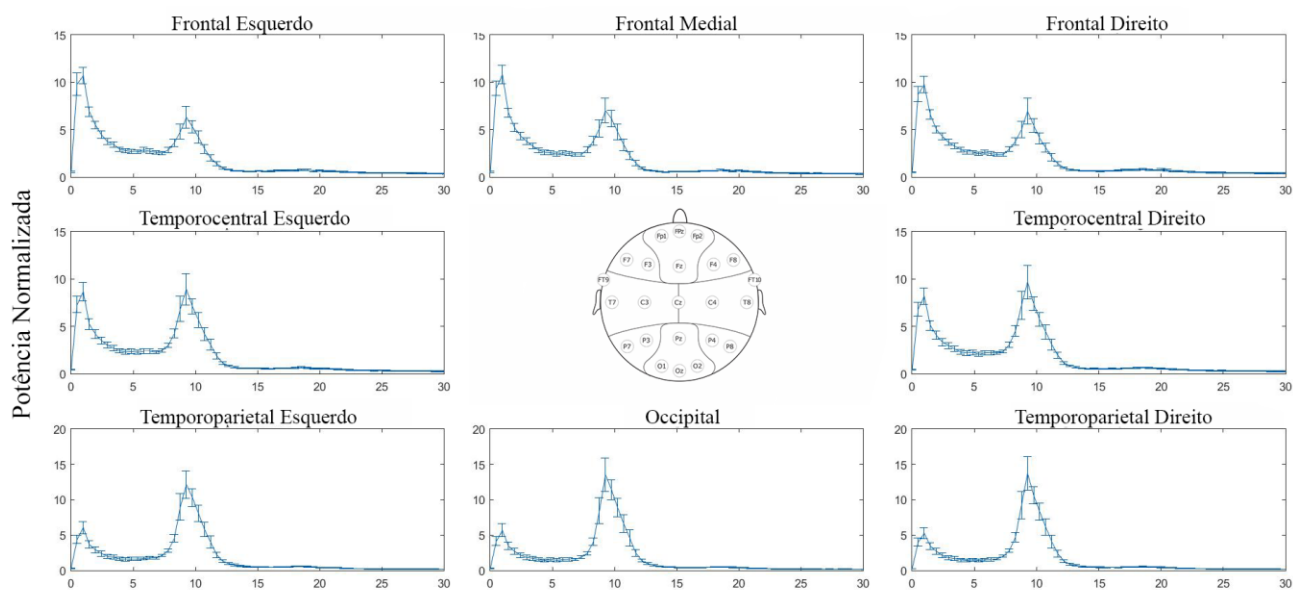


Figura Suplementar 6 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco 2 horas com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

OA_OF

Placebo - 4 horas

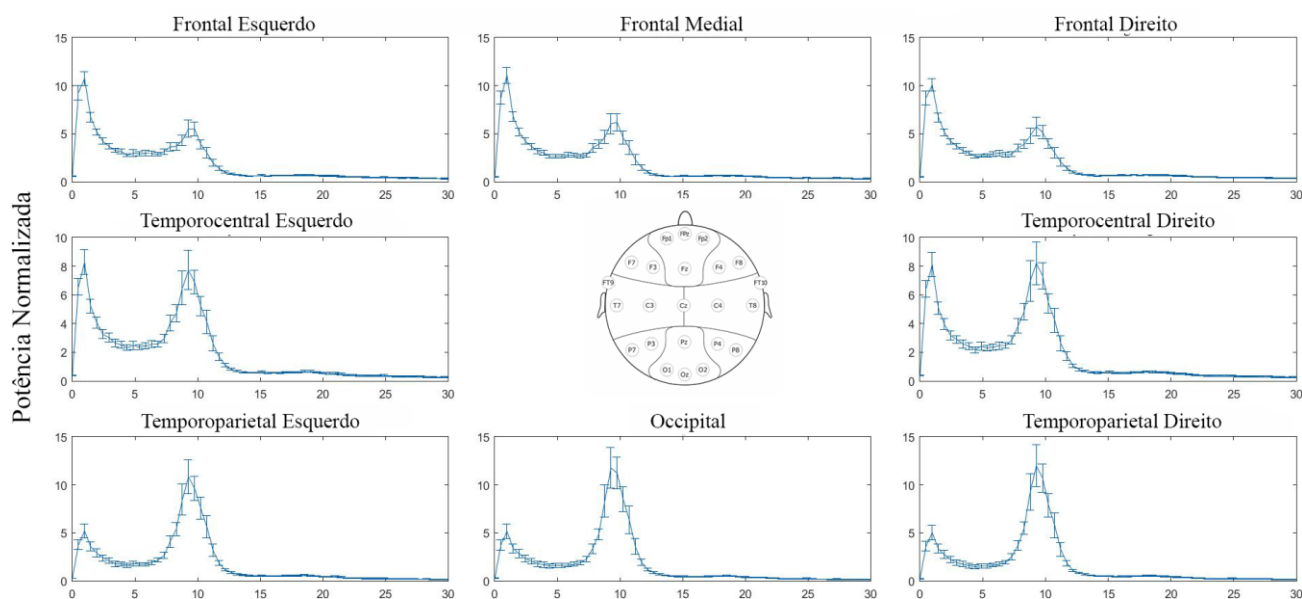


Figura Suplementar 7 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco 2 horas com as barras de erro médio (protocolo OA_OF).

[5min]

Ayahuasca - Basal

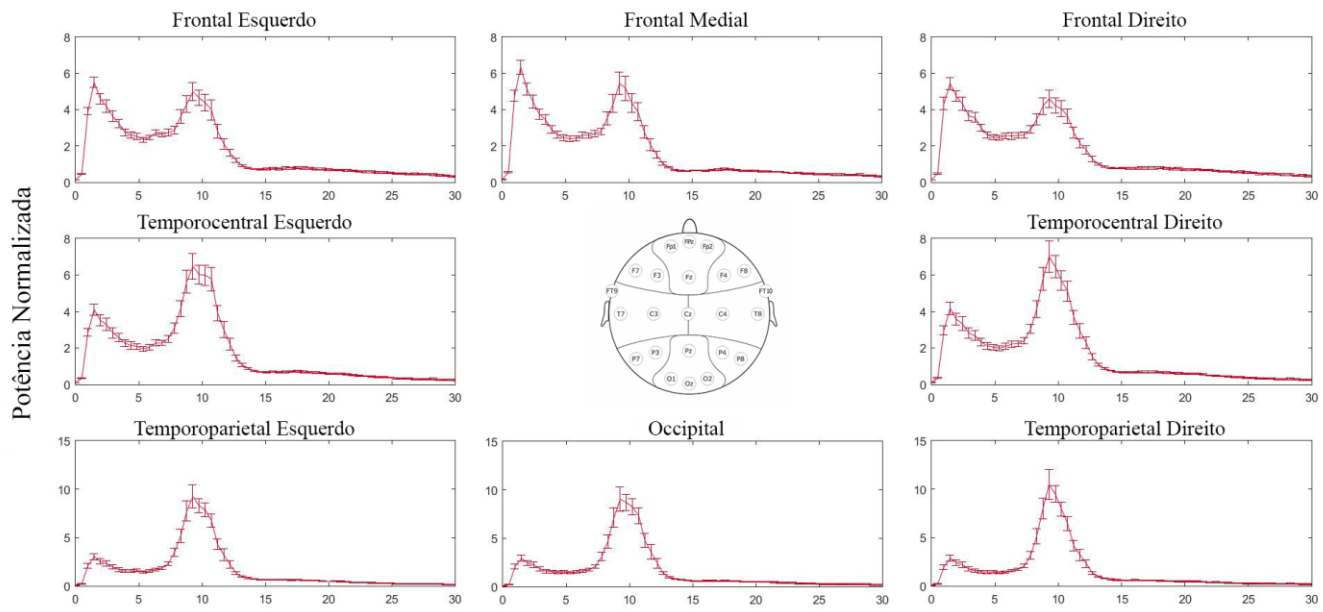


Figura Suplementar 8 – Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco basal com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

[5min]

Ayahuasca - 2 horas

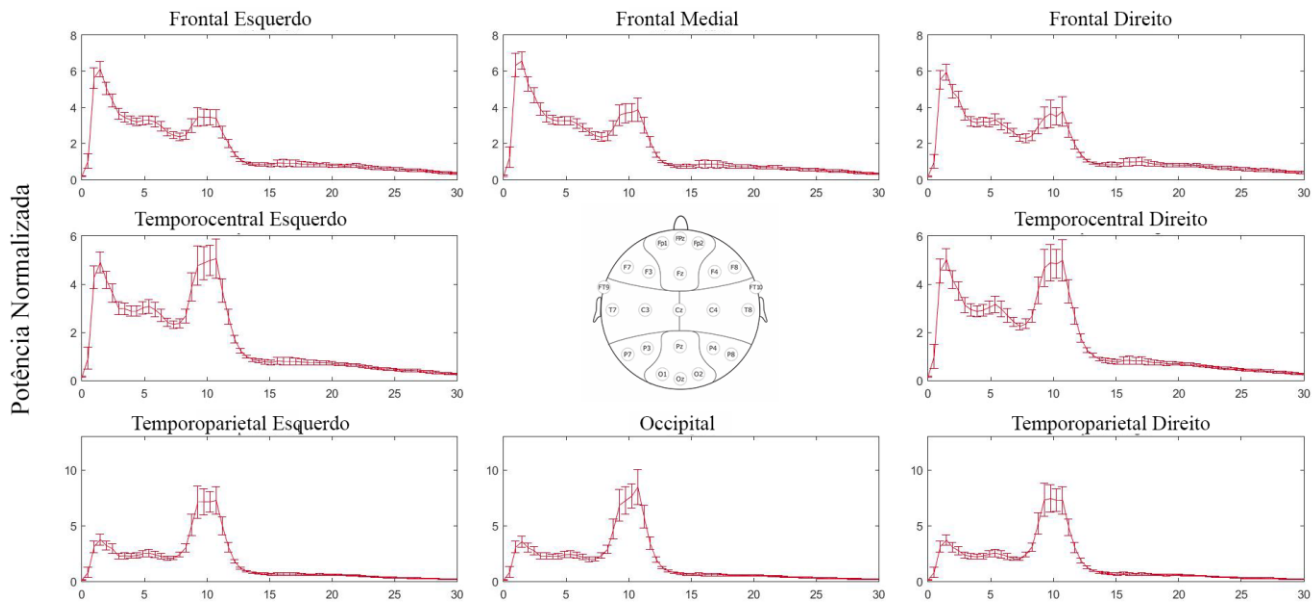


Figura Suplementar 9 - Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco 2 horas com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

[5min]

Ayahuasca - 4 horas

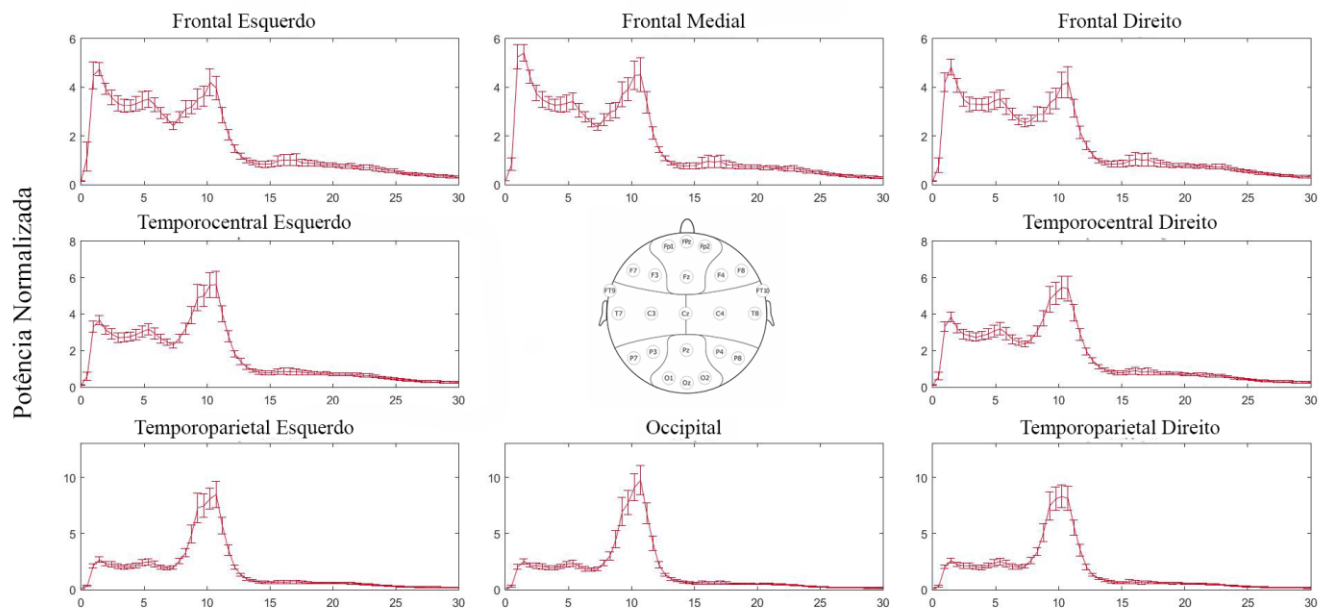


Figura Suplementar 10 - Espectros médios do grupo ayahuasca durante o bloco 4 horas com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

[5min]

Placebo - Basal

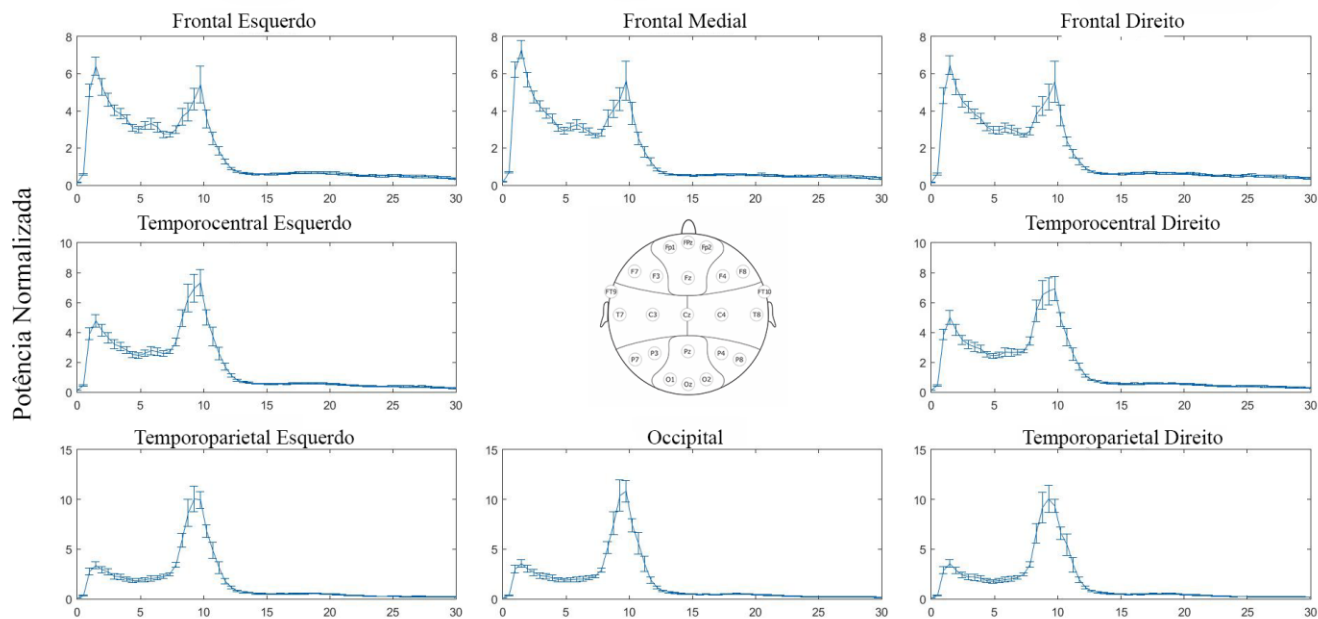


Figura Suplementar 11 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco basal com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

[5min]

Placebo - 2 horas

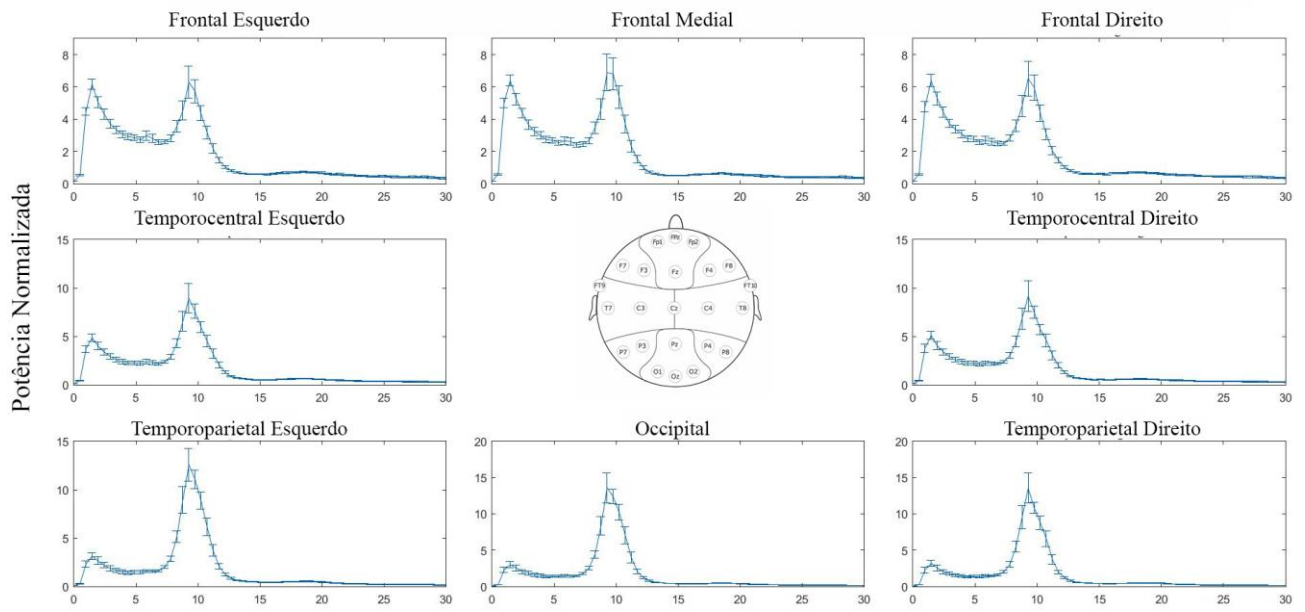


Figura Suplementar 12 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco 2 horas com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

[5min]

Placebo - 4 horas

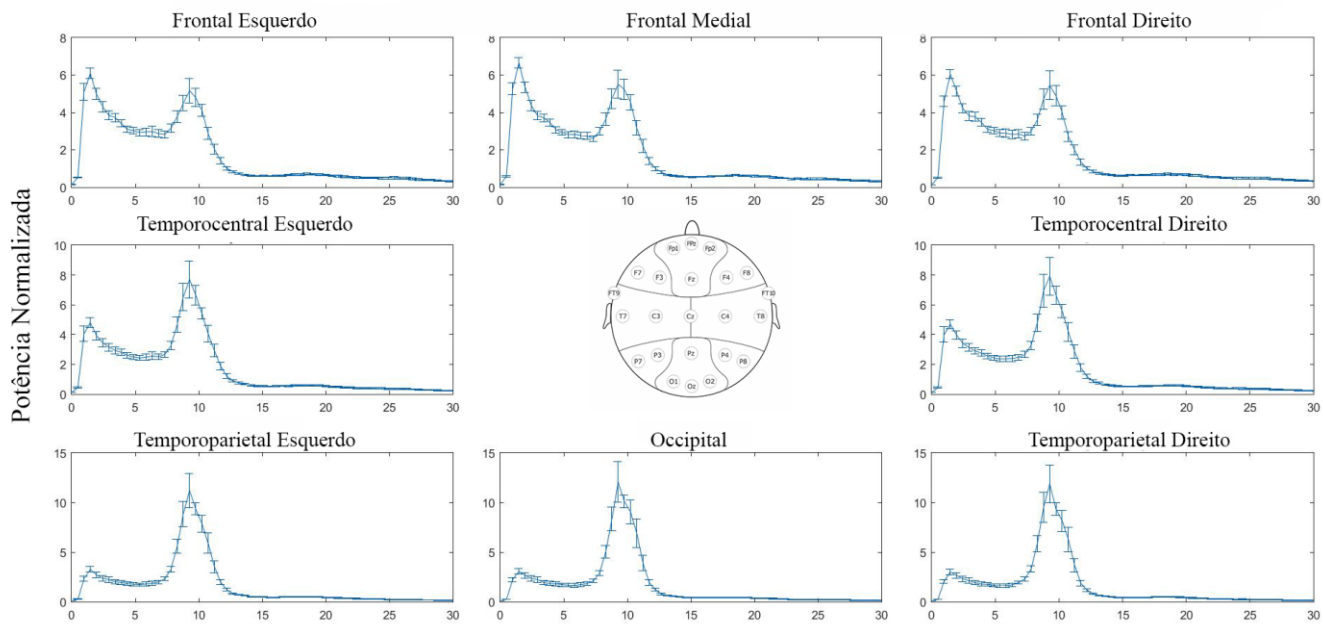


Figura Suplementar 13 - Espectros médios do grupo placebo durante o bloco 4 horas com as barras de erro médio (protocolo 5 minutos).

Tabela Suplementar 1 - Tabela de estagiamento do bloco basal do grupo ayahuasca. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Ayahuasca										
Estagiamento: Basal										
Voluntário	Épocas de 30 segundos									
1	W	W	W	W	W	W	W	W	W/N1	N1/W
2	W	W	W	W	N1/W	W	W	W	W	W
3	W	N1/W	N1/W	N1	W	W	W	N1/W	W	W
4	W	W	W/N1	W/N1	W/N1	N1	N1	N1	N1	N1/N2
5	W	N1	N1	W/N1	W/N1	N1/W	N1	N1	N1	N1
6	W	W	W	W/N1	N1/W	N1	N1/W	N1	N1/W	W
7	W	W/N1	N1/W	W/N1	W/N1	N1	N1	N1/W	W	N1/W
8	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
9	W	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws
10	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
11	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
12	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
13	excluído pela baixa qualidade do sinal									
14	W	N1/W	W	W/N1	N1/W	N1	N1	N1	N1/N2*	N1
15	W	W	W	N1/W	N1/W	N1/W	N1/W	W/N1	N1/W	W
16	W	N1/W	N1/W	N1	N1/W	N1/W	W/N1	N1/W	N1/W	N1/W
17	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
18	N2	N2	N2	N2	W	N1	N2	N2	N2	N2/W
19	W	W	W	W/N1	N1	N1	N1	W/N1	N1	N1
20	W	W	W	W/N1	W	W	W	W/N1	W	N1
21	W	W	W	W	W	W	W	W	W	Ws
22	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
23	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
24	W	W	W	W	W	W	W	W	N1/W	N1/W
	Voluntários excluídos da amostra									

Tabela Suplementar 2 - Tabela de estagiamento do bloco 2 horas do grupo ayahuasca. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Ayahuasca										
Estagiamento: 2 horas										
Voluntário										
	Épocas de 30 segundos									
1	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
2	w	w	w	N1/W	N1/W	N1/W	N1/W	W	N1/W	w
3	w	w/N1	w	w	W	W	W	W	W	w
4	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
5	w	w/N1	w	w/N1	W	W	W	w/N1	w/N1	w/N1
6	w	w/N1	Ws	Ws	Ws	Ws	w/N1	N1	N1/W	Ws
7	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
8	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
9	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
10	w	w	w	w	W	W	W	W	W	Ws
11	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
12	WS	WS	WS	WS	w/N1	N1	N1	N1	N1	N1
13	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
14	w	w	w	w	W	W	WS	W	WS	WS
15	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
16	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
17	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
18	w	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws
19	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
20	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
21	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
22	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
23	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
24	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
Voluntários excluídos da amostra										

Tabela Suplementar 3 - Tabela de estagiamento do bloco 4 horas do grupo ayahuasca. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Ayahuasca										
Estagiamento: 4 horas										
Voluntário	Épocas de 30 segundos									
1	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
2	w	w	w	w	W	W/N1	W	W/N1	W _s	N1/W
3	w	w	w	w _s	W	W	W	W	W	w _s
4	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
5	W _s	W _s	N1*	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
6	W _s	N1	W _s	N1	N1	N2*	N2	N2*	N2	N2
7	w	w	w	w	W _s	w	w	w _s	w	W
8	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
9	w	W _s	W _s	w	W	W _s	W _s	W _s	W _s	W _s
10	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
11	w	W _s	W _s	W _s	W	W _s	W	W	W _s	W _s
12	w	W _s	w	w _s	w _s	w _s	w _s	w _s	w _s	W/N1
13	excluído pela baixa qualidade do sinal									
14	w	w	W _s	w	W _s	W _s	W _s	W _s	W	w
15	w	w	w	w	w	w	w	w	W	w
16	w	w	w	w	w	w	w	w	W _s	W _s
17	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
18	w	W _s	W _s	W _s	N1	W _s	W _s	W _s	W _s	N1
19	w	w	w	w	w	w	w	w	w	w
20	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
21	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
22	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
23	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
24	w	w	w	w	W	W	W	W	W	w
Voluntários excluídos da amostra										

Tabela Suplementar 4 - Tabela de estagiamento do bloco basal do grupo placebo. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Placebo										
Estagiamento: Basal										
Voluntário	Épocas de 30 segundos									
1	W	W	W	W	Ws	W	W	Ws	Ws	Ws
2	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	W	Ws
3	W	W	W	Ws	Ws	Ws	N1	N1/W	N1	N1/W
4	excluído pela baixa qualidade do sinal									
5	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
6	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
7	W	Ws	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	W/N1
8	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
9	W	W	Ws	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws	W/N1
10	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
11	Ws	Ws	N1	Ws	W	Ws	Ws	N1	N1/W	W
12	W	W	Ws	Ws	W	Ws	W	N1	Ws	N1
13	excluído pela baixa qualidade do sinal									
14	W	W	W	W	N1/W	N1	Ws	W/N1	Ws	W/N1
15	W/N1	Ws	W/N1	N1	N1	N2	N1/W	Ws	W/N1	N1
16	Ws	Ws	Ws	W/N1	W/N1	W/N1	W/N1	N2	N2	N2
17	W	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws
18	W	W	W	W	W	Ws	Ws	W	W	W
19	W	W	W	Ws	Ws	N1	N1	N1/W	Ws	N1
20	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
21	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	N1
22	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
23	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
24	W	W/N1	Ws	Ws	Ws	N1	N1	N2	N2	W
Voluntários excluídos da análise										

Tabela Suplementar 5 - Tabela de estagiamento do bloco 2 horas do grupo placebo. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Placebo										
Estagiamento: 2 horas										
Voluntário	Épocas de 30 segundos									
1	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
3	W	W	Ws	W	Ws	N1	Ws	Ws	Ws	Ws
4	excluído pela baixa qualidade do sinal									
5	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
6	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
7	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	Ws	N1
8	W	W	W	W	W	W	W	W	W	Ws
9	W	W	W	Ws	W	W	W	W/N1	W/N1	N1
10	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
11	protocolo não realizado									
12	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
13	excluído pela baixa qualidade do sinal									
14	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
15	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
16	W	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws
17	W	W	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws
18	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
19	W/N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
20	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
21	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
22	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
23	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
24	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
Voluntários excluídos da análise										

Tabela Suplementar 6 - Tabela de estagiamento do bloco 4 horas do grupo placebo. Os voluntários excluídos estão marcados em cinza.

Grupo: Placebo										
Estagiamento: 4 horas										
Voluntário	Épocas de 30 segundos									
1	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
3	W	W	W	Ws	W	W	Ws	W/N1	N1/W	W/N1
4	excluído pela baixa qualidade do sinal									
5	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
6	excluído da amostra por apresentar alterações nos exames bioquímicos									
7	W	W	W	W	W	W	W	W	Ws	W/N1
8	W	W	W	W	Ws	Ws	W	Ws	W/N1	Ws
9	W	W	W	W/N1	Ws	Ws	N1	W/N1	Ws	N1
10	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
11	Ws	Ws	Ws	N1/W	N1	Ws	N1	N1	N2	N1
12	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
13	excluído pela baixa qualidade do sinal									
14	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
15	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
16	W	W	Ws	Ws	Ws	Ws	N1	N1	Ws	Ws
17	W	W	W	W	W	W	W	Ws	Ws	Ws
18	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
19	W	W	W	W	W	W	W	W	W	Ws
20	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
21	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
22	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	Ws	N1	Ws	N1	N1
23	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
24	W	W	W	W	Ws	Ws	W	W	W	Ws
Voluntários excluídos da análise										