

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

MATHEUS FERNANDES ALVES

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DE
PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS**

ALFENAS/MG

2025

MATHEUS FERNANDES ALVES

**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS
DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Daniela Aparecida Chagas de Paula

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez

ALFENAS/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Alves, Matheus Fernandes.

Aspectos químicos e farmacológicos de produtos naturais psicodélicos /
Matheus Fernandes Alves. - Alfenas, MG, 2025.
120 f. : il. -

Orientador(a): Daniela Aparecida Chagas de Paula.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas,
Alfenas, MG, 2025.
Bibliografia.

1. Etnobotânica. 2. Triptaminas. 3. Anadenanthera. 4. Metabolômica. I.
Paula, Daniela Aparecida Chagas de, orient. II. Título.

MATHEUS FERNANDES ALVES

ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

A Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Química abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica

Aprovado em: 04 de abril de 2025.

Profa. Dra. Marisi Gomes Soares
Presidente da Banca Examinadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Daniela Aparecida Chagas de Paula
Orientadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes
Instituição: Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Paulo Cezar Vieira
Instituição: Universidade de São Paulo



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Ferreira Dias, Coordenador(a) do Programa de Pós-graduação Em Química**, em 16/05/2025, às 12:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1516967** e o código CRC **34FF76B6**.

Dedico este trabalho especialmente a minha mãe, Agda, e ao meu pai, Sebastião. A missão de pais está mais que cumprida. Além do trabalho, dedico também todo meu amor a eles!

AGRADECIMENTOS

Ao pensar em agradecer, inicialmente coloco minha gratidão ao que, dentre diferentes cosmologias e crenças, entendemos como Deus, força que rege o universo e que nos permite estar no aqui e no agora. Agradeço por ter tido a oportunidade de estar onde estou.

Em relação a pessoas a agradecer, começo com o principal agradecimento a minha família: meu pai e mãe, Sebastião e Agda, e meu irmão Marcos Paulo, que foram a minha base de tudo desde que me lembro por gente. Estendo este mesmo agradecimento a minha cunhada, Karina, e meu afilhado, Hiago, por serem tão presentes dentro da minha vida e estarem comigo como minha família. Eu amo muito todos vocês!

Além deles, faço um agradecimento geral a toda a minha família, que mesmo sendo grande, é exemplo de amor e união. Ao alicerce da família, Vó Il, agradeço pelo amor incondicional e pela criação, bem como o Vô, Chico Rex, que mesmo não estando mais entre nós, deixou um legado e um mar de ensinamentos para minha vida. Do outro lado da família, agradeço a Vó Nésia, que me ensinou muito também sobre a vida, especialmente durante essa caminhada.

Ainda dentro da família, agradeço especialmente a minha madrinha, Vivi, e ao meu tio Má, por todo apoio e incentivo, tanto financeiros quanto emocionais, para sustentar essa jornada no mundo científico, desde comprar um computador até ajudar a ir em um congresso em outro país. Assim que possível pago vocês. Também muito importante, agradeço meus tios e tias: Rex e Diana, Dodô e Fatinha, padrinho Guinardão e tia Sil, tio Dri e tia Li, Teté e Ju por toda parceria da vida! Amo todos vocês!

Agradeço de forma também especial a meus primos, que também são meus irmãos, pela parceria da vida, que junto com meu irmão compõem a minha alcateia: Pepe, Felipe (Diou), Netto, Léo, Lucas. Adicionalmente, Pepe pelos anos de república compartilhados em Alfenas, e ao meu irmão e Diou, por também fazerem parte desse processo de vida universitária. Foram bons tempos! Estendo esse agradecimento para todos os outros primos mais novos não citados diretamente. Amo todos vocês!

Não posso deixar de agradecer meus cachorros, Thor, Tomé, Negão, Neguinha, Diou e Torresmo, por sempre me receberem da melhor forma, mesmo em dias não tão bons. Especialmente, agradeço a Janis, que por muito tempo foi minha companhia em Alfenas, em bons e em maus momentos, e me ensinou muito sobre muitas coisas. Ali está a resposta para muitas questões, inclusive sobre o que é amor.

Para além da família, agradeço aos meus amigos, de infância, principalmente Dozza,

Tavares e Justin, e meus amigos de Alfenas, muitos dos quais dividi república: Gavião, Gutinho, Gui, Deilson, Cisão, Yaguinho, dentre muitos outros, que acabaram por sendo também irmãos da vida. Valeu demais.

Pensando em Alfenas, agradeço em especial a Jandira, que cuidou muito bem de mim e de todos os outros moradores da saudosa República Sónarquã. Também, agradeço ao Sô Tié e Dona Conceição, por terem o melhor bar de Alfenas, e por me empregarem como garçom durante um tempo difícil para mim. Sem dúvida foi o melhor emprego que já tive. Agradeço também a Lu, Adriano e Tiaguinho do Comercial Alves pela parceira e por todas as notinhas feitas quando precisei. E também importante, deixo um agradecimento ao Sô Nilton, que em todos os dias que vim para Unifal, seja com chuva, vento, frio ou calor, estava varrendo as folhas sorridente, e sempre com um bom papo. Sem saber, ele me ensinou e me ajudou muito durante minha trajetória aqui.

Agradeço também a tantas outras amizades que tive durante a trajetória, feitas tanto por festas e bares, quanto por trabalhos e estudos. Não cito todos os nomes pois são muitas, e sei que todos sabem o quão sou grato. Especialmente, agradeço as amizades da graduação em farmácia que ainda estiveram presentes durante a pós-graduação, em especial a Renatinha, pela companhia e parceria de sempre. Também de forma especial, á Camilinha, que além da parceria, me ajudou muito em muitos momentos, principalmente quando precisei cuidar da Janis. Nunca vou esquecer tudo fez, mesmo! Amo vocês!

Nesse mesmo contexto da minha vida pessoal em Alfenas, agradeço especialmente a Gi, que me acompanhou por grande parte de minha jornada, me apoiou, e me ensinou muito. Simplesmente não tenho palavras, a não ser Obrigado e Te amo!

Agradeço a vários professores que tive e considero como verdadeiros mestres, principalmente Lucas, Diogo, Marcinha, Fábio, ambos professores Eduardo, da toxicologia e da bioquímica, Paula e Dani, todos da Unifal, e também agradeço professores e pesquisadores externos com quem tive a oportunidade de aprender: Eliezer, Manssour, Giba, Alan, Fausto, Betão, Marô, Ian, Choi, Carlos, Roy, dentre outros. Meu muito obrigado pelos ensinamentos.

Agradeço as várias colaborações que tive nos meus projetos, Paula, Rosana e Fausto por me ajudarem nos meus primeiros trabalhos, Michael pelas análises de massas, bem como João e Marina pelas análises de RMN. A Ana e Wand pela ajuda com os ensaios de neuroproteção e parceria. Ao Sô Quintino, da fazenda Santa Helena, pela ajuda e simpatia com a coleta dos Angicos, e ao Jerônimo, curador do herbário do jardim botânico de Poços de Caldas, da mesma forma, pela ajuda na identificação botânicas das amostras. Agradeço também ao Alan e Hector, pela discussão no exame de qualificação. Sem essas pessoas o trabalho não seria possível.

Na mesma linha, agradeço novamente a Dani, minha orientadora, por me acolher durante a graduação como aluno de iniciação científica, no estágio, e no mestrado. Por todos conselhos e orientações profissionais, e também pessoais. Espero um dia conseguir levar meus dias com a mesma leveza que sempre levou, e agradeço por ser um exemplo e referência para mim, não só de pesquisadora, mas como de pessoa. Agradeço da mesma forma ao Tiago, meu coorientador, que além de referência profissional se tornou também um grande amigo da vida. Meu muito obrigado, por tudo!

Agradeço ao pessoal da equipe da pesquisa clínica, Lucão, Zezé, Michele, Gui, Victória, pela parceira e leveza na construção de nossas discussões. A todo grupo do Laboratório, LFQMM, por toda colaboração, discussões, brincadeiras e descontrações. Especialmente Gabriel, Albert, Miller, Igor, Lulinha e Luiz nas discussões, e Paulinho e Lara pelos materiais roubados e cafés. Agradeço imensamente as professoras que, juntamente com minha orientadora Dani, coordenam o laboratório, Marisi e Dani Dias. São exemplos de mulheres incríveis e batalhadoras.

No contexto institucional, agradeço ao Instituto de Química, ao PPGQ, e a PRPPG da UNIFAL-MG pelo apoio. Agradeço especialmente a PRACE, que me permitiu auxílio alimentação no RU por todos esses anos. Às agências de fomento, CAPES, FAPEMIG e CNPq por fomentarem não apenas os laboratórios de pesquisa, mas também e principalmente as bolsas de estudos dos diversos estudantes das universidades brasileiras, meu muito obrigado!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Em adição, apoios da FAPEMIG – códigos de financiamento APQ-02882-24, APQ-05218-23, APQ-00544-23, APQ-05607-24, APQ-00207-18 e BPD-00760-22, e do CNPq – códigos de financiamento 408115/2023-8, 316204/2021-8 e 406837/2021-0. Por fim, agradeço os colaboradores e parceiros do grupo de pesquisa, UFJF, pelas análises celulares, UFABC, pelas análises de RMN (projeto FAPESP 2022/11550-0), e Waters Corporation pelas análises de LC-HRMS.

Se esqueço aqui algum agradecimento, não é nada pessoal, só eram muitos nomes para agradecer. Saibam que sou grato mesmo assim, se estiver na minha história. E fico extremamente contente de ter tantas pessoas e motivos para agradecer. Isso mostra como existem muitas pessoas importantes na minha vida e, eu espero, singelamente, que em alguma instância eu possa ter sido importante na vida de cada um que agradeço da mesma forma!

Muito obrigado!

“Nothing is more important to human beings today than understanding how nature works”

(Ehrlich, 1986, p.12)

RESUMO

Produtos naturais psicodélicos (PNPs) são substâncias químicas especializadas encontradas em plantas, fungos e animais, com amplo histórico de uso tradicional por diferentes culturas. Este uso é devido principalmente às suas propriedades psicoativas e terapêuticas relacionadas à interação com receptores de serotonina. Estas substâncias têm despertado interesse crescente na ciência moderna, sobretudo por seu potencial no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas (ND). Neste trabalho foram investigados os perfis químicos e o potencial de neuroproteção de fontes naturais contendo PNPs com relevância etnobotânica, como *Mimosa tenuiflora*, *Anadenanthera* spp., *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis* e *Ipomoea purpurea*. Metabômica não direcionada via cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS) e ressonância magnética nuclear (RMN) foi a abordagem utilizada. Foi possível observar uma tendência de acúmulo de triptaminas 5-substituídas em espécies de *Anadenanthera*, principalmente os PNPs 5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina (5-OH-DMT, bufotenina) e 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT). Por meio dessa observação, foi levantada uma hipótese sobre a via de biossíntese da 5-MeO-DMT através da 5-metoxi-*N,N*-triptamina (5-MeO-T), precursora da melatonina em plantas. Além de plantas utilizadas no preparo de rapés tradicionais indígenas, como *Anadenanthera* e *Virola*, triptaminas psicodélicas são encontradas como mediadores químicos no sistema nervoso central (SNC) de mamíferos (e.g. *Homo sapiens*), e venenos em anuros (e.g. *Incilus alvarius*), o que traz questionamentos sobre mecanismos ecológicos envolvidos. Além das observações químicas, ensaios *in vitro* conduzidos evidenciaram que os extratos avaliados não foram neurotóxicos na concentração avaliada (2,5 µg/mL), e diferentes extratos de *Anadenanthera*, bem como de *M. tenuiflora*, apresentaram atividade de neuroproteção no modelo de neurotoxicidade induzida. Entretanto, os resultados farmacológicos são ainda preliminares devido ao número de experimentos independentes conduzidos, e futuras replicatas experimentais poderão consolidar os achados deste trabalho. De modo geral, os resultados encontrados avançam o conhecimento sobre essas matrizes naturais e direcionam futuras pesquisas sobre o metabolismo especializado de triptaminas e o potencial de neuroproteção de fontes de PNPs empregadas tradicionalmente em rituais espirituais e de cura na América do Sul.

Palavras-chave: Etnobotânica; Triptamina; *Anadenanthera*; Metabômica

ABSTRACT

Psychedelic natural products (PNPs) are specialized chemical compounds found in plants, fungi, and animals, with a long history of traditional use across various cultures. This use is primarily attributed to their psychoactive and therapeutic properties, which are linked to interactions with serotonin receptors. These substances have garnered increasing interest in modern science, particularly for their potential in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative diseases (ND). In this study, the chemical profiles and neuroprotective potential of natural sources containing PNPs with ethnobotanical relevance were investigated, including *Mimosa tenuiflora*, *Anadenanthera* spp., *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis*, and *Ipomoea purpurea*. Untargeted metabolomics using liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry (LC-HRMS) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was applied. A trend of 5-substituted tryptamine accumulation was observed in *Anadenanthera* species, particularly the PNPs 5-hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-OH-DMT, bufotenine) and 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). Based on this observation, a biosynthetic pathway for 5-MeO-DMT via 5-methoxy-*N,N*-tryptamine (5-MeO-T), a melatonin precursor in plants, was hypothesized. In addition to plants used in the preparation of traditional indigenous snuffs, such as *Anadenanthera* and *Virola*, psychedelic tryptamines are also found as chemical mediators in the central nervous system (CNS) of mammals (e.g., *Homo sapiens*) and as toxins in anurans (e.g., *Incilius alvarius*), raising questions about the ecological mechanisms associated. Beyond the chemical observations, *in vitro* assays demonstrated that the evaluated extracts were not neurotoxic at the tested concentration (2.5 µg/mL), and different *Anadenanthera* extracts, as well as *M. tenuiflora* extracts, exhibited neuroprotective activity in an induced neurotoxicity model. However, the pharmacological results remain preliminary due to the limited number of independent experiments conducted, and future experimental replicates will be necessary to further validate these findings. Overall, the results contribute to the understanding of these natural matrices and guide future research on the specialized metabolism of tryptamines and the neuroprotective potential of PNP sources traditionally used in spiritual and healing rituals in South America.

Keywords: Ethnobotany; Tryptamine; *Anadenanthera*; Metabolomics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais núcleos químicos de psicodélicos.....	27
Figura 2 – Farmacóforo principal e diversidade química dos principais PNPs.....	28
Figura 3 – Relação estrutural da DMT e de outros compostos de ocorrência natural.....	29
Figura 4 – Fontes de PNPs e localização geográfica dos usos relacionados.....	32
Figura 5 – Linha do tempo das pesquisas sobre os principais psicodélicos.....	38
Figura 6 – Vias biossintéticas propostas para alcaloides indólicos simples.....	42
Figura 7 – Proposta da via de oligo/polimerização da psilocina em cogumelos <i>Psilocybe</i>	44
Figura 8 – Vias biossintéticas propostas para o ácido lisérgico e a ibogaína.....	47
Figura 9 – Via biossintética proposta para a mescalina.....	49
Figura 10 – Cromatograma de HPLC e perfil de absorção de UV da fração D.....	69
Figura 11 – Espectro de HRMS da harmina.....	70
Figura 12 – Espectro RMN de ¹ H da harmina.....	70
Figura 13 – Espectro de HRMS da DMT.....	71
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹ H da DMT.....	71
Figura 15 – Perfil espectroscópico dos extratos analisados na faixa de δ 0,0-13,0 ppm.....	75
Figura 16 – Perfil cromatográfico dos extratos analisados na faixa de 0-6 min.....	76
Figura 17 – Gráficos de PCA 2D e 3D dos dados de RMN e LC-HRMS dos extratos analisados	77
Figura 18 – Amostras de CQ utilizadas nas análises de LC-HRMS.....	78
Figura 19 – Perfil cromatográfico e espectroscópico de sementes e cascas de <i>A. peregrina</i>	80
Figura 20 – Gráficos de PCA e variáveis importantes da PLSDA, de RMN e LC-HRMS dos extratos de sementes e cascas de <i>Anadenanthera</i>	81
Figura 21 – Cromatograma extraído para as triptaminas anotadas em <i>A. peregrina</i> ...	82
Figura 22 – Mecanismo de fragmentação proposto para triptaminas.....	84
Figura 23 – Cromatograma extraído de 5-OH-DMT anotada em sementes de <i>A. peregrina</i>	85
Figura 24 – Esquema de distribuição de triptaminas observada nas cascas e	

sementes dos indivíduos de <i>A. peregrina</i> analisados.....	86
Figura 25 – Proposta das vias de biossíntese para as substâncias anotadas via LC- HRMS.....	87
Figura 26 – Gráfico de viabilidade celular do ensaio de neurotoxicidade das amostras em estudo.....	89
Figura 27 – Gráfico de viabilidade celular do ensaio de neuroproteção das amostras em estudo.....	89
Figura 28 – Relação da lipofilicidade com grau de <i>N</i> -metilação de triptaminas.....	91
Figura 29 – Gráficos de OPLSDA e de valores de VIP.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lista de padrões químicos utilizados para amostra de CQ-2.....	65
Tabela 2 – Amostras vegetais obtidas e informações sobre coleta e depósito.....	72
Tabela 3 – Rendimentos dos extratos brutos preparados a partir das amostras vegetais.....	74
Tabela 4 – Perfil de triptaminas em cascas e sementes de <i>A. peregrina</i>	83
Tabela 5 – Distribuição de triptaminas em extratos de cascas e sementes de <i>A. peregrina</i>	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-DMAT	4-dimetilalil-L-triptofano
5-HT	Serotonina
5-HT _R	Receptor de serotonina
5-HT _{R1A}	Receptor de serotonina subtipo 1A
5-HT _{R2A}	Receptor de serotonina subtipo 2A
5-HT _{R2C}	Receptor de serotonina subtipo 2C
5-OH-DMT	5-hidroxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina, bufotenina
5-OH-NMT	5-hidroxi- <i>N</i> -metiltriptamina
5-MeO-DMT	5-metoxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina
5-MeO-NMT	5-metoxi- <i>N</i> -metiltriptamina
5-MeO-T	5-metoxitriptamina
6-OHDA	6-hidroxidopamina
AACD	L-aminoácido aromático descarboxilase
ACN	Acetonitrila
ACOH	Ácido acético
AFR	Herbário Anders Fredrik Regnell
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASMT	<i>N</i> -acetilserotonina metil transferase
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COMT	Catecol <i>O</i> -metil transferase
COVID-19	<i>Corona virus disease</i> – 2019
CQ	Controle de Qualidade
DAD	Detector de arranjo de diodos
DMAPP	Difosfato de dimetilalila
DMSO- <i>d6</i>	Dimetilsulfóxido deuterado
DMT	<i>N,N</i> -dimetiltriptamina
DN	Doença neurodegenerativa
DRT	Depressão resistente ao tratamento
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ETG	Estrictosidina <i>O</i> -β-glicosidade

EtOH	Etanol
ETS	Estrictosidina sintase
FAD	Flavina e adenina dinucleotídeo
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
GO	Geissoschizina oxidase
GPCR	Receptores acoplados à proteína G
GQ	Garantia de qualidade
GS	Geissoschizina sintase
H ₂ CO	Formaldeído
HCA	Análise de cluster hierárquico
HIOMT	Hidroxi-indol <i>O</i> -metil transferase
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
I10H	Ibogaína 10-hidroxilase
IG	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INMT	Indol <i>N</i> -metil transferase
LC-HRMS	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
LSD	Ácido lisérgico dietilamida
MAO	Monoamina oxidase
MeOH	Metanol
MIAS	Alcaloides monoterpeneo indólicos
ML	Aprendizado de máquina
N10OMT	Noribogaína 10- <i>O</i> -metil transferase
NaBH ₃ CN	Cianoborohidreto de sódio
NAD ⁺	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NADPH	Dinucleotídeo fosfato de nicotinamida e adenina
<i>N</i> -Me-DMAT	<i>N</i> -metil-4-dimetilalil-L-triptofano
NMT	<i>N</i> -metiltriptamina

PA	Padrão analítico
PCA	Análise de componentes principais
PLS	Regressão de mínimos quadrados parciais (PLS)
PLSDA	Análise Discriminante por Mínimos Quadrados Parciais
PKC	Proteína quinase C
PLP	Pirodoxal-5'-fosfato
PN	Produtos naturais
PNP	Produto natural psicodélico
PTFE	Politetrafluoretileno
OPLS	Mínimos quadrados parciais ortogonais
QTOF	Quadrupolo-Tempo de Voo
RMI	Ressonância magnética de imagem
RMN	Ressonância magnética nuclear
SAM	S-adenosilmetionina
Sig-IR	Receptores Sigma-1
SNC	Sistema nervoso central
T5H	Triptamina hidroxilase
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TR	Triptamina
UALF	Herbário da Universidade Federal de Alfenas-MG
UFABC	Universidade Federal do ABC
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas-MG
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UV/Vis	Ultravioleta e visível
VIP	Variáveis importantes para projeção

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	OBJETIVOS.....	22
1.1.1	Objetivo Geral	22
1.1.2	Objetivos Específicos	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO	24
2.1	PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS.....	24
2.2	ASPECTOS HISTÓRICOS DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS....	31
2.2.1	Contexto etnobotânico	31
2.2.2	Contexto contemporâneo	37
2.3	BIOSSÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS.....	40
2.3.1	Alcaloides indólicos simples	40
2.3.2	Alcaloides terpeno indólicos - Ibogaína	45
2.3.3	Ergolinas	46
2.3.4	Feniletilaminas – Mescalina	48
2.4	FARMACOLOGIA DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS.....	50
2.5	PESQUISAS FUTURAS COM PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS...	53
2.6	METABOLÔMICA.....	54
3	METODOLOGIA	58
3.1	SOLVENTES E SUBSTÂNCIAS.....	58
3.2	OBTENÇÃO DE PNPS – HARMINA E DMT.....	58
3.2.1	HARMINA	58
3.2.2	DMT	60
3.3	COLETA DE MATERIAL E PREPARO DE EXTRATOS.....	61
3.4	ENSAIOS DE NEUROTOXICIDADE E NEUROPROTEÇÃO.....	62
3.4.1	Cultivo celular	62
3.4.2	Preparo de amostras para ensaios	62
3.4.3	Avaliação da neurotoxicidade	63
3.4.4	Avaliação da neuroproteção	63
3.5	PREPARO DE AMOSTRAS PARA ANÁLISES QUÍMICAS.....	64
3.6	AQUISIÇÃO DE DADOS.....	65
3.7	PROCESSAMENTO DE DADOS.....	66

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
4.1	OBTENÇÃO DE PNPS – HARMINA E DMT.....	69
4.1.1	HARMINA.....	69
4.1.2	DMT.....	70
4.2	IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA DE AMOSTRAS VEGETAIS.....	72
4.3	PREPARO DE EXTRATOS BRUTOS VEGETAIS.....	73
4.4	PERFIS METABÓLICOS.....	75
4.4.1	Perfil metabólico das amostras analisadas – visão geral.....	75
4.4.2	Perfil de triptaminas nas sementes e cascas de <i>A. peregrina</i>.....	79
4.5	NEUROPROTEÇÃO E NEUROPROLIFERAÇÃO.....	88
4.5.1	Resultados de ensaios <i>in vitro</i>.....	88
4.5.2	Análises quimiométricas.....	92
4.6	MANUSCRITOS EM PREPARO E PUBLICAÇÕES.....	93
4.6.1	Manuscritos relacionados em fase de preparo.....	93
4.6.2	Produções paralelas.....	94
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	97
	REFERÊNCIAS.....	99

1 INTRODUÇÃO

Produtos naturais (PN) são substâncias químicas especializadas produzidas por organismos com fins de adaptação ao ambiente, sendo essenciais para a sobrevivência dos mesmos, como no caso das plantas (Erb; Kliebenstein, 2020; Gobbo-Neto; Lopes, 2007; Gottlieb, 1990; Verpoorte, 2000). Em geral, são produtos do metabolismo especializado de plantas e microrganismos que estão envolvidos em mecanismos ecológicos ou de adaptação (Atanasov *et al.*, 2015; Cragg; Newman, 2013; Wolfender *et al.*, 2019). Dentre os focos da pesquisa na área de PN, estão a caracterização dessas substâncias e compreensão de suas propriedades biológicas, biossíntese e funções, por exemplo. Os métodos clássicos de pesquisa em PN se baseiam no isolamento de substâncias presentes em extratos e frações bioativos (Atanasov *et al.*, 2021; Wolfender *et al.*, 2019). Para isso, geralmente são utilizadas técnicas de extração e isolamento, que por mais que sejam eficazes e amplamente utilizadas, são laboriosas e demandam grandes quantidades de solventes orgânicos, intenso trabalho de bancada e tempo (Zhang; Lin; Ye, 2018).

Em contrapartida, a química de PN moderna é marcada pela utilização de técnicas analíticas hifenadas, com alto poder de separação e elevada sensibilidade, que permitem análises mais abrangentes acerca do metabolismo especializado de matrizes naturais (Demarque *et al.*, 2020; Gaudêncio; Pereira, 2015; Pilon *et al.*, 2020; Wolfender *et al.*, 2019). Dentre as abordagens modernas, a metabolômica, definida como estudo sistemático da composição metabólica de sistemas biológicos (Oliver, 1998; Wolfender *et al.*, 2015), possui grande valor para a química de PN, tanto para o entendimento de vias metabólicas, quanto para a racionalização de protocolos de descoberta de substâncias bioativas (Allard *et al.*, 2018; Caesar *et al.*, 2021; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015).

O fato de PN serem substâncias especializadas resulta em uma grande diversidade de arquiteturas moleculares, relacionadas com um amplo espectro de atividades biológicas. E no contexto da adaptação de povos tradicionais aos recursos naturais do meio, foram criados sistemas de conhecimento local inestimáveis acerca do uso de plantas em geral, especialmente de espécies medicinais (Elisabetsky; Wannmacher, 1993). Consequência disto, muitas matrizes naturais contendo PN bioativos são utilizadas pela humanidade historicamente, como medicinais tradicionais no contexto da etnofarmacologia (Buenz; Verpoorte; Bauer, 2018). Além disso, algumas dessas matrizes contêm PN psicoativos, e representam matrizes sagradas para diversas culturas, no contexto da etnobotânica (Bruhn; Rivier, 2019; Schultes; Hofmann; Rättsch, 2001).

Contudo, PN estão presentes na terapêutica moderna, onde aproximadamente 50% dos fármacos aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA - EUA) de 1981 a 2019 tiveram sua origem ou inspiração em PN (Newman; Cragg, 2020).

Um grande exemplo de PN de relevância etnofarmacológica e também etnobotânica, são os ditos psicodélicos, que são definidos como substâncias que alteram a consciência via agonismo, parcial ou total, de receptores de serotonina do subtipo 2A (5-HT_R2A) (Nichols, 2016). Essas substâncias têm recebido atenção devido ao grande potencial terapêutico observado para tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, com resultados clínicos promissores para aliviar sintomas de depressão e ansiedade, bem como para promover reduções significativas no consumo de nicotina e álcool (Jaster; González-Maeso, 2023). Além disso, evidências apontam potencial terapêutico para manejo de doenças neurodegenerativas (DN) via efeitos de neuroplasticidade e neuroproteção (Calder; Hasler, 2023; Dakic *et al.*, 2016; Katchborian-Neto *et al.*, 2020; Olson, 2018; Pilozzi *et al.*, 2023).

Os principais psicodélicos conhecidos são derivados da natureza, podendo assim serem denominados de produtos naturais psicodélicos (PNPs). Em geral os PNPs são alcaloides derivados dos aminoácidos L-triptofano e L-tirosina, produzidos por plantas, fungos e animais (Jamieson *et al.*, 2021). Apesar do interesse por pesquisas envolvendo PNPs ter crescido apenas no último século, essas substâncias estão em contato íntimo com a humanidade há milênios. Usos tradicionais de PNPs estendem da religião a medicina de diferentes povos originários (Schultes; Hofmann; Rätsch, 2001).

Como importante exemplo de PNP, a 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) é presente no veneno produzido nas glândulas parótidas do sapo *Incillus alvarius* (Schwelm *et al.*, 2022). Essa substância tem recebido grande atenção por apresentar afinidade superior por receptores de serotonina do subtipo 1A (5-HT_R1A) em relação a 5-HT_R2A (Reckweg *et al.*, 2022). A 5-MeO-DMT é encontrada também em espécies de plantas, com do gênero *Anadenanthera* e *Virola*, que são amplamente presentes na etnobotânica de povos originários da Amazônia (Gottlieb, 1979; Schultes *et al.*, 1977). Além deste PNP, espécies de plantas destes gêneros produzem as triptaminas 5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina (5-OH-DMT, bufotenina) e *N,N*-dimetiltriptamina (DMT), que são também responsáveis pelos efeitos psicodélicos dessas plantas (Aguirell *et al.*, 1969; Fellows; Bell, 1971; Mckenna; Riba, 2016).

Outro importante exemplo de fonte de PNPs é a Ayahuasca, um decocto tradicionalmente utilizado na região amazônica. Sabe-se que essa bebida contém DMT, oriunda das folhas de *Psychotria viridis*, e também alcaloides β-carbolínicos oriundos da liana

Banisteriopsis caapi (Ruffell *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2022). Os ditos “cogumelos mágicos” do gênero *Psilocybe*, que contém psilocibina (4-fosforiloxi-*N,N*-dimetiltryptamina), são também fontes naturais com extenso contexto etnobotânico no México (Geiger; Wurst; Daniels, 2018; Nichols, 2020).

Além destes exemplos, muitas outras plantas contendo PNPs possuem amplo uso etnobotânico, principalmente na região das Américas (Mckenna; Riba, 2016; Schultes, 1969, 1970; Schultes; Farnsworth, 1980). Entretanto, apesar do amplo contexto etnobotânico e do grande potencial terapêutico observado para diversos PNPs, muitas matrizes naturais contendo essas substâncias permanecem pouco estudadas no ponto de vista químico. O exemplo mais evidente são as espécies de *Anadenanthera*, onde a grande maioria dos estudos são baseados em fitoquímica clássica, e foram realizados durante as décadas de 40 a 80 (Fellows; Bell, 1971; Fish; Johnson; Horning, 1955; Iacobucci; Rúveda, 1964; Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959; Schultes, 1984; Stromberg, 1954). Apesar de robustos e de alta qualidade, estes trabalhos baseados puramente em métodos clássicos podem não oferecer uma visão abrangente da natureza química dessas matrizes naturais, que em grande maioria são plantas.

Neste contexto, o presente trabalho teve como foco analisar quimicamente extratos obtidos de fontes de PNPs, especialmente com relato etnobotânico, a fim de uma melhor compreensão de suas respectivas diversidades químicas. Adicionalmente, teve como objetivo avaliar o potencial de neuroproteção de tais fontes naturais de PNP *in vitro* de neuroproteção dos extratos. Como abordagem do estudo, foi realizada metabolômica não direcionada baseada em cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS) e ressonância magnética nuclear (RMN). Além disso, esse trabalho inclui uma revisão completa sobre os principais PNPs, englobando aspectos químicos, etnobotânicos, farmacológicos e biossintéticos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.2 Objetivo geral

Compreensão, por meio de metabolômica, de aspectos químicos e farmacológicos relacionados ao perfil metabólico de diferentes fontes naturais de PNPs.

1.1.3 Objetivos específicos

- a) Obtenção e análise do perfil metabólico via RMN e LC-HRMS de extratos de raízes de *Mimosa tenuiflora*; cascas e sementes de *Anadenanthera* spp.; liana *Banisteriopsis caapi*; folhas de *Psychotria viridis* e sementes de *Ipomoea purpurea*;
- b) Avaliação do perfil de neurotoxicidade e neuroproteção dos extratos analisados;
- c) Análises estatísticas para a identificação de biomarcadores de atividade de neuroproteção presentes nos extratos avaliados;

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

Psicodélicos (do grego “*Psyché*”, que significa “alma” ou “mente” + “*dēloun*”, que significa “revelar”) denotam substâncias que “revelam a mente”. Essas substâncias químicas possuem profundos significados socioculturais, espirituais e medicinais em sociedades antigas e modernas, estando profundamente enraizadas na história da humanidade (Kelmendi *et al.*, 2022; Schultes, 1969; Schultes; Hofmann; Rättsch, 2001). Atualmente, essas tradições antigas convergem com a pesquisa científica moderna, que tem revelado o potencial dessas substâncias para explorar fundamentos psicológicos da cognição, emoção e percepção (Arruda Sanchez *et al.*, 2024; Carhart-Harris; Friston, 2019).

Os psicodélicos estão na fronteira da neurociência e da psiquiatria moderna como agentes terapêuticos promissores para tratamento e manejo de distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo depressão resistente ao tratamento (DRT), ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e dependência de drogas (Carhart-Harris; Goodwin, 2017; Jaster; González-Maeso, 2023; Vollenweider; Preller, 2020). Além disso, dados pré-clínicos evidenciam efeitos de neuroplasticidade e os efeitos neuroproliferativos para algumas substâncias psicodélicas, posicionando-as como potenciais terapias também para algumas DN (Calder; Hasler, 2023; Dakic *et al.*, 2016; Katchborian-Neto *et al.*, 2020; Olson, 2018; Pillozzi *et al.*, 2023).

O interesse crescente no estudo desses compostos é impulsionado pelo significativo ônus global de doenças de saúde mental. Em 2019, estimava-se que 970 milhões de pessoas viviam com alguma forma de doença mental, sendo depressão e ansiedade responsáveis por metade desses casos (OMS, 2022). A pandemia de COVID-19 exacerbou ainda mais a prevalência e a gravidade dessas condições, principalmente entre indivíduos com comorbidades e fatores de risco preexistentes (Cruz *et al.*, 2023; OMS, 2022). Além disso, a ligação entre essas condições e as taxas globais de suicídio é preocupante (Barry *et al.*, 2023; Mangione *et al.*, 2022) e destaca a urgência de intervenções mais eficazes, já que mais de 720 mil pessoas, principalmente jovens, morrem por suicídio a cada ano (OMS, 2024). Além disso, as DN, como as doenças de Alzheimer e Parkinson, representam desafios críticos devido ao comprometimento da qualidade de vida e da independência funcional dos pacientes, especialmente em sua capacidade de realizar tarefas diárias (OMS, 2025). Apesar do impacto

global desses distúrbios, os tratamentos atuais permanecem limitados a tratar parte dos sintomas, não impedindo a progressão dessas doenças. Esses fatos ressaltam a necessidade urgente de novas opções terapêuticas para tratar os transtornos de saúde mental (Kwan *et al.*, 2022; Volkow; Gordon; Wargo, 2023).

A maioria dos psicodélicos conhecidos é derivada da natureza, sendo assim PNPs. Esses compostos são predominantemente alcaloides derivados do L-triptofano ou L-tirosina provenientes de plantas, fungos e animais (Jamieson *et al.*, 2021). Embora seu uso tradicional ocorra desde milênios atrás, o potencial de aplicação terapêutica dos psicodélicos foi apenas observado pela sociedade contemporânea em meados do século XX. Isso foi impulsionado por esforços pioneiros de pesquisa para compreender a etnobotânica no “Novo Mundo” (Aguirell *et al.*, 1969; Hofmann, 1961; Hofmann *et al.*, 1959; Schultes; Farnsworth, 1980), e posteriormente, na busca de melhores tratamentos para distúrbios da saúde mental. Esses esforços refletiram em importantes mudanças culturais nas sociedades ocidentais (Friesen, 2022).

PNPs tem sido classificados cientificamente de diferentes maneiras na literatura. Em um contexto etnobotânico, a palavra enteógenos (do grego “*Entheos*”, que significa “Deus interior” + “*gen*”, que significa “tornar-se”) é usada para se referir a substâncias que produzem visões e que historicamente desempenharam um papel em ritos e práticas xamânicas ou religiosas (Ruck *et al.*, 1979). Uma classificação amplamente aceita é baseada na neurofarmacologia, em que psicodélicos ditos “clássicos” são definidos como compostos que atuam como agonistas totais ou parciais em 5-HT_R2A (Nichols, 2016). Outra classificação importante para os psicodélicos é baseada em seu núcleo químico, dividido principalmente nas classes químicas das triptaminas (ou indoletilaminas), feniletilaminas e ergolinas (Kelmendi *et al.*, 2022; Kwan *et al.*, 2022). Por exemplo, compostos como a 5-MeO-DMT, a DMT e a psilocibina pertencem à classe das triptaminas (Halberstadt; Geyer, 2016). A mescalina e os derivados sintéticos 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina) e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) são exemplos da classe das feniletilaminas, enquanto o ácido D-lisérgico amida (LSA) e seu derivado semissintético ácido D-lisérgico dietilamida (LSD) pertencem a classe das ergolinas (Duan *et al.*, 2024). Todos esses compostos atuam como psicodélicos clássicos, e há também psicodélicos não clássicos, substâncias atípicas que produzem efeitos relacionados, mas não compartilham o mesmo mecanismo de ação, como ibogaína, cetamina, salvinorina A e muscimol (Kelmendi *et al.*, 2022) (Figura 1). No entanto, essas classificações e denominações frequentemente se sobrepõem umas às outras, uma vez

muitos PNPs clássicos são também enteógenos, e comumente pertencem às classes das triptaminas, feniletilaminas ou ergolinas, por exemplo.

Desta forma, PNPs são parte integrante da cultura humana ancestral e suas propriedades tem sido revisitadas pela pesquisa moderna (Arunotayanun; Gibbons, 2012; Geyer, 2024). Exemplos relevantes incluem a DMT, que é biossintetizada em espécies de plantas dos gêneros *Psychotria*, *Diplopterys* e *Mimosa* (Appendino; Minassi; Tagliatalata-Scafati, 2014; Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959; Schultes; Hofmann; Räsch, 2001); análogos de DMT 5-substituídos: 5-MeO-DMT e 5-OH-DMT, encontrados em espécies dos gêneros *Anadenanthera* e *Virola* (Aguirell *et al.*, 1969; Fish; Johnson; Horning, 1955; Mckenna; Riba, 2016; Stromberg, 1954); e seus análogos 4-substituídos de DMT, psilocibina e psilocina (4-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina), que estão presentes nos chamados “cogumelos mágicos”, como os do gênero *Psilocybe* (Hofmann *et al.*, 1959; Nichols, 2020). A psilocibina não é psicodélica por si só, mas uma pró-droga da psilocina, que exerce efeitos psicodélicos ao interagir com a 5-HT_R2A (Dinis-Oliveira, 2017; Glatfelter *et al.*, 2022).

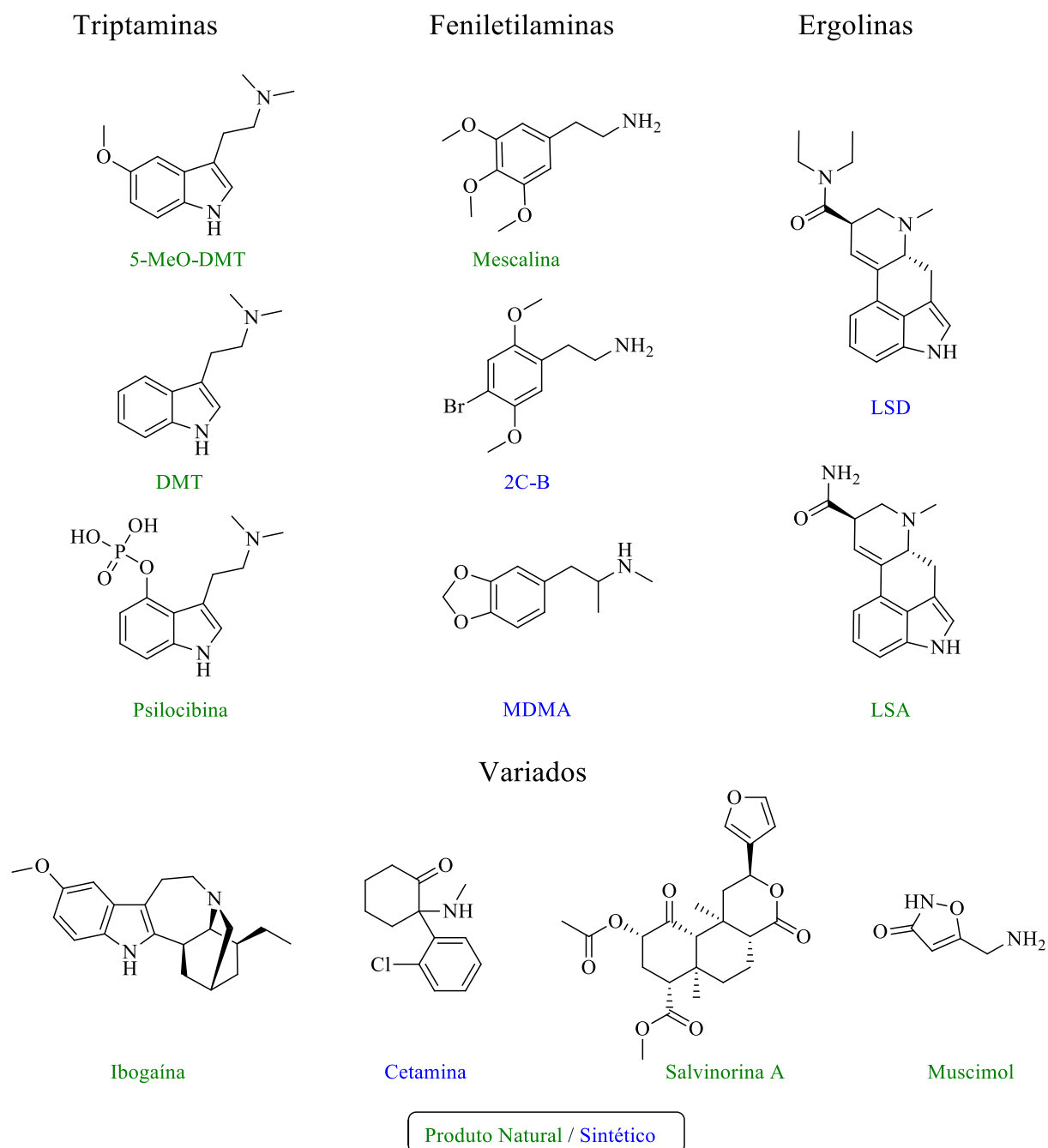
Além do DMT e derivados, alcaloides β-carbolínicos como harmina, harmalina e tetrahidroharmina, apesar de não serem PNPs clássicos, são encontrados na liana *Banisteriopsis caapi*, e são componentes essenciais da bebida amazônica Ayahuasca (Morales-García *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2020).

Os alcaloides ergolínicos, ácido D-lisérgico e LSA, são produzidos pelo fungo *Claviceps purpurea*, conhecido como ergot, do qual se originou o derivado semissintético LSD (Hofmann, 1979). O ácido D-lisérgico e LSA também são encontrados em sementes de plantas da família Convolvulaceae, como as “Morning Glories” *Ipomoea* spp. e *Turbina corymbosa*, e a “Hawaiian Baby Woodrose” *Argyrea nervosa* (Burm. f.) Bojer (sinonímia *A. speciosa* L. f. Sweet) (Galani; Patel; Patel, 2010; Paulke *et al.*, 2015; Steiner; Leistner, 2018). Outros exemplos notáveis incluem a mescalina, encontrada nos cactos Peiote e San Pedro, e também a ibogaína, encontrada na raiz da planta Iboga (Cassels; Sáez-Briones, 2018; Jamieson *et al.*, 2021; Wasko; Witt-Enderby; Surratt, 2018).

Além de plantas e fungos, PNPs também são biossintetizados e encontrados em mamíferos e anuros. Exemplos incluem o sapo *Incilius alvarius*, que produz 5-MeO-DMT, 5-OH-DMT e DMT na secreção de suas glândulas parótidas (Schwelm *et al.*, 2022). Também, DMT, 5-OH-DMT, e 5-MeO-DMT são encontradas na urina, sangue e SNC de humanos, embora seus papéis endógenos sejam ainda pouco compreendidos (Barker, 2018; Barker;

McIlhenny; Strassman, 2012; Chilton; Bigwood; Jensen, 1979; Dean *et al.*, 2019; Schimmelpfennig; Jankowiak-Siuda, 2025).

Figura 1 – Principais núcleos químicos de psicodélicos.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

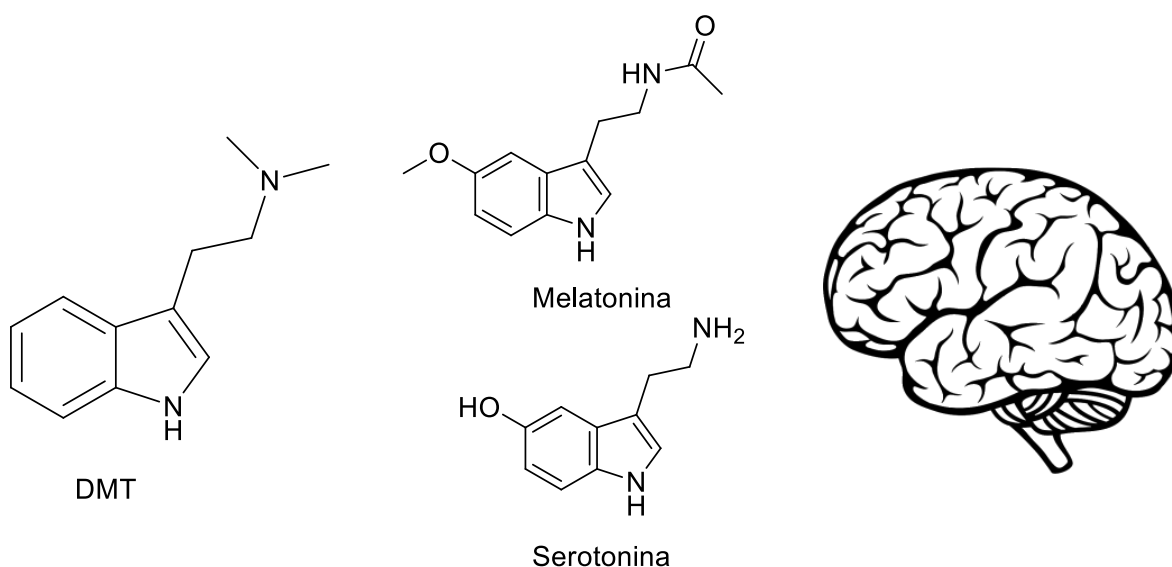
Como existem diferentes classificações para os psicodélicos (Kelmendi *et al.*, 2022; Kwan *et al.*, 2022; Nichols, 2016), neste trabalho foi utilizada a classificação de acordo com suas estruturas químicas e origens biossintéticas: i. **alcaloides indólicos simples**, que incluem

químico dos psicodélicos pode ser afetado por modificações químicas em relação a essas subunidades auxofóricas (Nichols, 2017; Shulgin; Shulgin, 1991, 1997; Warren *et al.*, 2024).

O núcleo indólico, presente na maioria dos PNPs, é considerado uma subestrutura privilegiada em química medicinal, uma vez que está presente em vários fármacos que atuam em diferentes tipos de receptores biológicos (Barreiro, 2015; De Sa Alves; Barreiro; Manssour Fraga, 2009; Duan *et al.*, 2024; Kumari; Singh, 2019). Um dos mais importantes PNP indólicos, a DMT, presente em plantas e animais, destaca-se por sua simplicidade, como um agonista triptamínico de 5-HT_{R2A} de baixo peso molecular e hidrofóbico, o que permite boa permeação na barreira hematoencefálica (BHE) (Cameron; Olson, 2018).

Vale ressaltar que sua estrutura básica está presente em vários outros PNPs, como psilocina, LSD e 5-MeO-DMT, bem como no hormônio melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina) e na serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina), um dos mais importantes neurotransmissores de mamíferos (Figura 3) (Cameron; Olson, 2018; Schimmelpfennig; Jankowiak-Siuda, 2025). Tanto a melatonina quanto a 5-HT são também mediadores químicos em plantas (Back; Tan; Reiter, 2016; Negri *et al.*, 2021), e apresentam uma substituição de oxigênio na posição C-5, que é uma das principais características moleculares desses neuromoduladores (Cameron; Olson, 2018; Nichols, 2017).

Figura 3 – Relação estrutural da DMT e de outros compostos de ocorrência natural.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

A presença de um átomo de oxigênio nas posições C-4 e C-5 das triptaminas é um importante fator de aumento da afinidade por receptores de 5-HT, assim como a *N*-alquilação da amina (Cameron; Olson, 2018; Nichols, 2017; Warren *et al.*, 2024). Por exemplo, a amina secundária norpsilocina (4-hidroxi-*N*-metiltriptamina) apresenta uma afinidade menor para 5-HT_{R2A} do que a correspondente amina terciária psilocina (Sherwood *et al.*, 2020). Apesar da interação com o receptor 5-HT de triptaminas possuindo grupo amina secundária, a porção *N,N*-dimetil de aminas terciárias, como a DMT, a 5-MeO-DMT e a psilocina, parece ser essencial para permitir efeitos farmacológicos *in vivo* (Glatfelter *et al.*, 2022). No entanto, *N*-substituintes maiores que isopropila reduzem significativamente a afinidade por 5-HT_{R2A} (Cameron; Olson, 2018).

Os perfis biológicos aprimorados das triptaminas 5-metoxi- e *N,N*-dimetil-substituídas podem ser associadas ao efeito de grupo metila (Barreiro; Kümmerle; Fraga, 2011), onde esse substituinte pode ter grande contribuição a melhora de perfis de farmacocinética – na absorção, e farmacodinâmica – no reconhecimento molecular por biorreceptores (Barreiro; Kümmerle; Fraga, 2011; Ferreira *et al.*, 2022). As variações no perfil de atividade de diferentes triptaminas estão relacionadas à soma das interações químicas das subunidades moleculares e dos resíduos de aminoácidos no sítio de interação com o receptor de 5-HT (Warren *et al.*, 2024).

Para as ergolinas, o semissintético LSD é uma das substâncias mais potentes, e as principais características para a sua ação psicodélica via agonismo de 5-HT_{R2A} são o núcleo de indólico intacto, a estereoquímica *5R,8R* e a insaturação entre C-9 e C-10 (Nichols, 2012, 2016). Notavelmente, a porção *N,N*-dietilamida do LSD é apontada como essencial para sua potência excepcional (Wacker *et al.*, 2017). A relação estrutura-atividade do LSD é particular, de modo que pequenas variações estruturais podem levar à atenuação da potência e a alterações na psicofarmacologia (Nichols, 2018).

No caso das feniletilaminas, em que o derivado 3,4,5-trimetoxi substituído mescalina foi o protótipo para estudos, modificações na cadeia alquílica e também no grupo fenila afetam drasticamente a atividade desses compostos (Cassels; Sáez-Briones, 2018; Nichols, 2017). Por exemplo, a introdução de um grupo α -metila na cadeia lateral da feniletilamina produz os psicodélicos do tipo anfetamina (fenilisoprilaminas), como os derivados sintéticos MDMA e 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) (Dunlap; Andrews; Olson, 2018). A mudança do padrão de substituição 3,4,5 para o padrão 2,4,5 é observada nos compostos 2C-X inspirados na mescalina, como o 2C-B, que são significativamente mais potentes do que a mescalina (Cassels; Sáez-Briones, 2018; Poulie *et al.*, 2020). Além disso, a substituição do grupo metoxila em C-4

por pequenos substituintes lipofílicos, como os halogênios bromo e iodo, aumenta substancialmente a afinidade por 5-HT_R2A (Blaazer; Smid; Kruse, 2008; Poulie *et al.*, 2020). Por outro lado, a substituição da amina primária por um grupo benzila aumenta tanto a afinidade por 5-HT_R2A quanto a potência. Essa alteração estrutural dá origem à classe das *N*-benzilfeniletilaminas, comumente conhecidas como NBOMes (Poulie *et al.*, 2020). Tanto as anfetaminas, os compostos 2C-X, quanto os NBOMes podem ser entendidos como uma subclasse de feniletilaminas, pois o núcleo estrutural básico permanece intacto.

A ibogaína, apesar de ter o núcleo triptamíco em sua estrutura, tem uma química particular e se destaca como um dos principais psicodélicos não clássicos (Wasko; Witt-Enderby; Surratt, 2018). Da mesma forma que as triptaminas, as feniletilaminas e o LSD, a ibogaína interage com o 5-HT_R2A e apresenta efeitos psicodélicos quando administrada em altas doses. Entretanto, as propriedades terapêuticas observadas dessa substância parecem estar ligadas à atividade nos receptores opioides e de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) (Brown, 2013; Mash, 2023). A salvinorina A, outro psicodélico não clássico, e um dos poucos exemplos de PNP não nitrogenado, também exerce seus efeitos via agonismo de receptores opioides (Arunotayanun; Gibbons, 2012; Roth *et al.*, 2002).

2.2 ASPECTOS HISTÓRICOS DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

2.2.1 Contexto etnobotânico

O uso de plantas, fungos e animais com propriedades alterar estados da consciência é uma prática antiga observada em diferentes culturas humanas difundidas há milênios por razões espirituais, de cura e de organização social, em diferentes localidades (Schultes, 1937, 1969, 1970, 1984). O uso dessas fontes de PNPs remonta quase à pré-história, com evidências diretas de seu uso durante o período neolítico (~10000 a.C.) e hipóteses que levam ao possível uso por homínídeos há milhões de anos (Samorini, 2019; Winkelman, 2019).

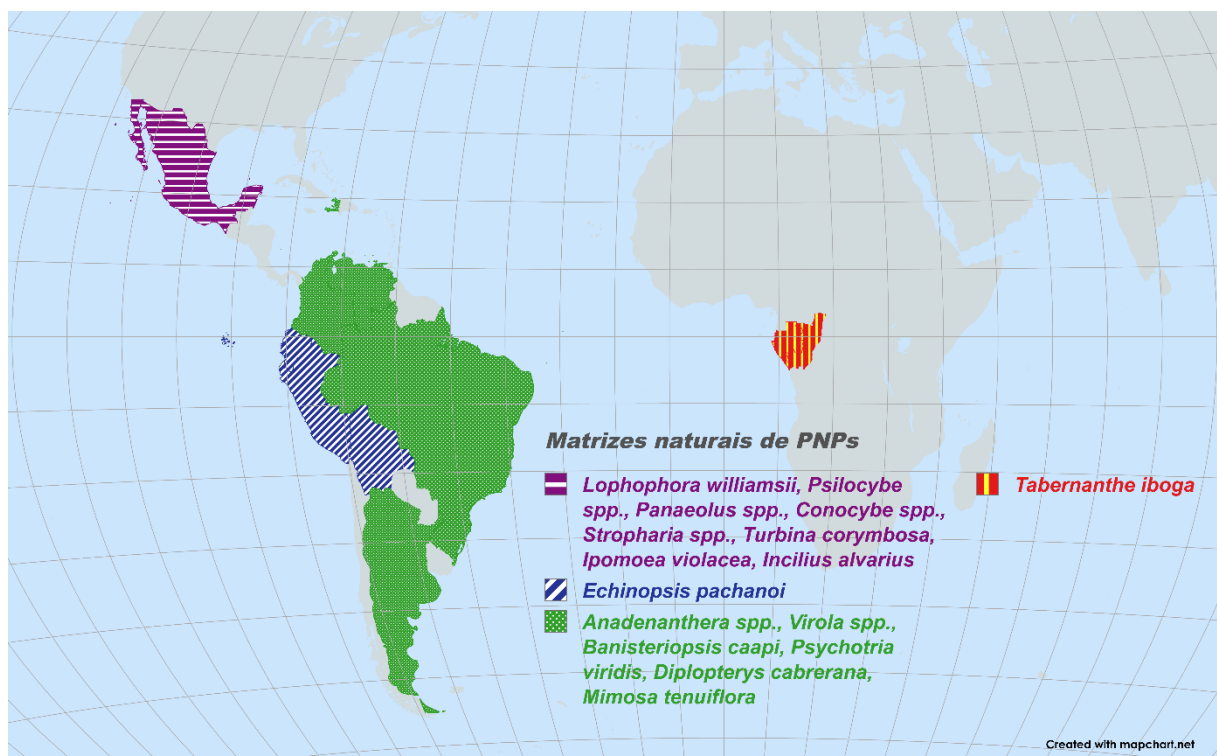
Na África, as raízes da planta nativa Iboga (*Tabernanthe iboga* Baill.), cujo principal componente ativo é a ibogaína, têm sido usadas para fins ritualísticos e medicinais em regiões do Gabão e do Congo. Por exemplo, são utilizadas em práticas de iniciação e comunhão da religião Bwiti (Underwood; Bright; Les Lancaster, 2021). Da mesma forma, as culturas da antiga Eurásia empregavam plantas psicoativas, como a *Cannabis sativa* L. (Reekie; Scott; Kassiou, 2017; Tahir *et al.*, 2021). Faziam utilização também de fungos, conforme relatado na

Sibéria no consumo dos cogumelos psicoativos da espécie *Amanita muscaria* (“Fly Agaric”), que contém muscimol (Lee *et al.*, 2022; Rivera-Illanes; Recabarren-Gajardo, 2024).

Além disso, há evidências arqueológicas e químicas que indicam o uso ancestral de várias outras plantas psicoativas contendo alcaloides na Europa e na Ásia, como *Papaver somniferum* L., *Ephedra* spp., *Peganum harmala* L. e *Mandragora officinarum* L. (Merlin, 2003). Por exemplo, análises químicas de amostras de cabelo de escavações arqueológicas em uma ilha mediterrânea espanhola evidenciaram a presença dos alcaloides efedrina, atropina e escopolamina, sugerindo o uso de plantas psicoativas no “Velho Mundo” há mais de 3000 anos. Os PN encontrados indicam o uso de possivelmente *Datura stramonium* L., *Hyoscyamus albus* L., *Mandragora autumnalis* Bertol. e *Ephedra fragilis* Desf. (Guerra-Doce *et al.*, 2023).

No entanto, os principais exemplos de PNPs com significância etnobotânica residem no “Novo Mundo” (Figura 4), onde essas substâncias e suas fontes naturais estiveram e estão presentes na cultura e práticas de diferentes povos nativos das Américas (Mckenna; Riba, 2016; Schultes; Farnsworth, 1980).

Figura 4 – Fontes de PNPs e localização geográfica dos usos relacionados.



Fonte: Autor (2025). Gráfico criado com MapChart (www.mapchart.net).

Na região do Rio Grande, na América do Norte (sudeste dos Estados Unidos até o norte do México), o cacto Peiote (*Lophophora williamsii* Lem. ex Salm-Dyck J. M. Coult.) tem uso tradicional por diferentes povos dessa região por razões ritualísticas e medicinais (Doesburg-Van Kleffens; Zimmermann-Klemd; Gründemann, 2023; Schultes, 1937, 1938; Vamvakopoulou *et al.*, 2023). O uso do Peiote tem sido legalmente protegido há décadas na América do Norte sob estruturas como a Emenda à “Lei de Liberdade Religiosa dos Índios Americanos” (“American Indian Religious Freedom Act Amendments”). O peiote contém mescalina, e tem profundo significado espiritual e cultural, servindo como um sacramento em cerimônias que visam cura, autorreflexão e união da comunidade (Doesburg-Van Kleffens; Zimmermann-Klemd; Gründemann, 2023; Nichols, 2016).

Na Mesoamérica, uma rica história de utilização de PN psicoativos, incluindo vários PNPs, compõe a etnomedicina dessa região (Geck *et al.*, 2021). Também no México, o uso de cogumelos dos gêneros *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Conocybe* e *Stropharia* são exemplos importantes do uso antigo de PNPs. Seu uso se estende a diferentes regiões da América Central, sendo utilizado em diversas culturas mesoamericanas. Para os Mazatecas, povo original da Serra Mazateca, no estado de Oaxaca, os cogumelos *Psilocybe* eram chamados de Teonanácatl, traduzido literalmente como “Carne dos Deuses” ou “Alimento dos Deuses”. Entretanto, para os Maias, o *P. cubensis* era chamado de K'aizalaj Okox. Esses cogumelos são ricos em psilocibina e são fundamentais para práticas espirituais e cerimoniais desses povos, refletindo sua profunda integração na vida religiosa (Carod-Artal, 2015; Hofmann *et al.*, 1959; Mckenna; Riba, 2016; Nichols, 2016).

Além dos cogumelos, a planta *Salvia divinorum* Epling & Játiva, que contém o diterpeno de neoclerodano psicoativo salvinatorina A, era usada pelo povo Mazateca em rituais de divinação e como medicamento (Roth *et al.*, 2002; Siebert, 1994).

As sementes de “Morning Glories”, por exemplo, *Turbina corymbosa* (L.) Raf. (sinonímia *Rivea corymbosa* (L.) Hallier f.), chamada Ololiuqui - “coisa redonda” na língua asteca Nahuath, e também *Ipomoea violacea* L, chamada Tlilitzin - “muito preta”, também eram usadas pelos Mazatecas, bem como pelos povos Asteca, Maia, Chinanteca, Mixteca e Zapoteca. Acreditava-se que essas sementes, contendo alcaloides ergolínicos psicoativos, como o ácido D-lisérgico e seus derivados amídicos, facilitavam a comunicação com o Divino e eram parte integrante de rituais destinados a buscar orientação ou resolução de disputas comunitárias (Carod-Artal, 2015; Hofmann, 1961; Schultes; Farnsworth, 1980; Steiner; Leistner, 2018).

Apesar da ausência de evidências químicas ou antropológicas diretas, existem indícios da utilização da secreção das glândulas parótidas de *Incilius alvarius* (sinonímia *Bufo alvarius*) por sociedades pré-colombianas também na região mexicana. *I. alvarius* é conhecido como sapo do deserto de Sonora, ou sapo do rio Colorado (Mckenna; Riba, 2016; Villa, 2023; Weil; Davis, 1994). Vale ressaltar, que o povo tradicional Seris, situado no estado de Sonora, é conhecido por utilizar essa secreção (Dakic *et al.*, 2017). A secreção contém concentrações significativas de 5-MeO-DMT, um potente PNP conhecido por induzir experiências místicas e introspectivas profundas e de curta duração (Ermakova *et al.*, 2022; Schwelm *et al.*, 2022; Wells; Hambye; Blankert, 2023). 5-OH-DMT (5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina) também é encontrada na secreção de *I. alvarius*, mas é debatida sobre sua ação direta sob o efeito psicodélico, uma vez que não atravessa a BHE, e supostamente produz apenas efeitos autonômicos periféricos (Mckenna; Riba, 2016). No entanto, ela está presente em diferentes rapés utilizados ritualisticamente na América do Sul (Ott, 2001a, 2001b; Safford, 1916; Schultes, 1954, 1984).

Na região andina, há relatos do uso de espécies de *Brugmansia* e do cacto San Pedro, ou Aguacolla (*Echinopsis pachanoi* Britton & Rose Friedrich & G. D. Rowley, sinonímia de *Trichocereus pachanoi* Britton & Rose) na Bolívia, Peru e Equador, relacionados a contextos rituais e medicinais dessas regiões. Assim como o Peiote, esse cacto é conhecido pela presença de mescalina e, juntamente com outras plantas psicoativas, é a base de uma bebida usada ritualisticamente no Peru e no Equador, chamada Cimora (Schultes; Farnsworth, 1980; Schultes; Hofmann; Rättsch, 2001).

Nas Américas Central e do Sul, como mencionado, existem vários relatos da utilização de rapés psicoativos utilizados como enteógenos por diversas etnias indígenas (Mckenna; Riba, 2016; Schultes, 1984). No Haiti, um rapé conhecido como Cohoba, preparado com sementes de *Piptadenia peregrina* (L.) Benth. (atualmente *Anadenanthera peregrina* L. Speg.) tem registros importantes de usos religiosos e medicinais para os povos nativos (Mckenna; Riba, 2016; Safford, 1916). As sementes de *A. peregrina* são ricas em 5-OH-DMT (Chagnon; Le Quesne; Cook, 1971; Schultes *et al.*, 1977; Stromberg, 1954), o mesmo PN encontrado na secreção de *I. alvarius*. Além disso, DMT e 5-MeO-DMT também estão presentes nas suas sementes, mas em menores concentrações (Schultes *et al.*, 1977). As sementes dessa planta também são utilizadas por diferentes povos nativos distribuídos ao longo da bacia do Orinoco, na Colômbia e na Venezuela, até a região amazônica. O rapé preparado nessa região é chamado Nyopo ou Yopo, pelo povo Guahibo, e Hisiona ou Sisiona, pelo povo Yanomami (Chagnon;

Le Quesne; Cook, 1971; Moretti *et al.*, 2006; Schultes, 1984). Além disso, propõe-se que *A. peregrina* e *T. pachanoi*, bem como *Erythroxylum coca* Lam. e *Datura* spp. eram utilizadas pelo antigo povo Nazca no sul do Peru em seus rituais religiosos (De Rios; Cardenas, 1980).

Preparações semelhantes, chamadas Cebil na Argentina, e Huilca ou Vilca na Bolívia, Peru e Brasil, são preparadas a partir das sementes de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan (Delices *et al.*, 2023; Mckenna; Riba, 2016), também na forma de rapé, por nativos como os Comechingon e os Huarpe (Schultes, 1984; Schultes; Hofmann; Räsch, 2001). De fato, é sugerido que *A. colubrina* foi de grande importância para diferentes culturas andinas (Domnauer, 2020; Pochettino; Cortella; Ruiz, 1999). Como no caso da *A. peregrina*, as sementes da *A. colubrina* são uma fonte rica de 5-OH-DMT (Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959).

Também de forma semelhante, as cascas do caule e a resina de espécies de plantas do gênero *Virola*, como *V. elongata* (Benth.) Warb., foram e são utilizadas na forma de rapé por diferentes povos originários da Amazônia (Carvalho *et al.*, 2024; Di Serio *et al.*, 2024; Schultes, 1979), como venenos de flecha para caça (Donald Macre; Neil Towers, 1984), bem como na etnomedicina de comunidades ribeirinhas da Microrregião do Norte Araguaia do Brasil (Ribeiro *et al.*, 2017). *V. elongata* e *V. theiodora* (Spruce ex Benth.) Warb. são as principais espécies utilizadas pelo povo Waika, um subgrupo Yanomami, e pelo povo Paumari, enquanto *V. calophylla* (Spruce) Warb. e *V. calophylloidea* Markgr. são usadas principalmente na Amazônia colombiana (Mckenna; Riba, 2016). O povo Yanomami Waika ao longo dos rios Cauaburi e Tototobi, chamam o rapé preparado a partir de *Virola* de Yakoana ou Nyakwana, e Epena, respectivamente. De modo diferente, esses rapés são chamados de Ya-kee, Ya-to e Pa-ree-ka pelos povos Puinave, Koripako e Tukano, respectivamente (Aguirell *et al.*, 1969; Chagnon; Le Quesne; Cook, 1971; Schultes, 1954, 1984). Os rapés de *Virola* spp. contêm principalmente 5-MeO-DMT, e em concentrações menores derivados de DMT e triptamina (TR) em (Aguirell *et al.*, 1969; Chagnon; Le Quesne; Cook, 1971; Donald Macre; Neil Towers, 1984; Mckenna; Riba, 2016).

É importante ressaltar que o uso de rapés de *Anadenanthera* spp. e *Virola* spp. varia e está além do escopo da documentação científica, uma vez que as preparações e as nomenclaturas podem diferir dependendo do local e da etnia (Chagnon; Le Quesne; Cook, 1971; De Smet; Rivier, 1985; Rodd, 2002). Outras plantas psicoativas usadas na forma de rapés pelas sociedades pré-colombianas na América do Sul incluem *Maquira sclerophylla* (Ducke) C. C. Berg, *E. coca*, *Ilex guayusa* Loes, *Nicotiana tabacum* L., *Justicia pectoralis* Jacq,

Pagamea macrophylla Spruce ex Benth e *Tanaecium nocturnum* (Barb. Rodr.) Bureau & K. Schum. (Schultes, 1984).

Dentre os PNPs usados na América do Sul, o exemplo etnobotânico mais notável reside na bebida Ayahuasca - “cipó das almas” na língua Quechua. É uma decocção preparada essencialmente a partir da liana *Banisteriopsis caapi*, que é rica em alcaloides β -carbolínicos. Além disso, as preparações geralmente incluem uma planta que contém DMT, como *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. e *Diplopterys cabrerana* (Cuatrec.) B. Gates (Da Silva; Daros; De Bitencourt, 2021; Rodríguez *et al.*, 2017; Ruffell *et al.*, 2023). Outros nomes tradicionais para a bebida são Caapi, Yagé, Natema, Kahí, entre outros. Os nomes variam entre etnias, assim como no caso dos rapés. Outras plantas psicoativas eventualmente podem ser adicionadas à preparação, como *Brugmansia suaveoleans* (Humb. & Bonpl. ex Willd.) Bercht. & J. Presl e *N. tabacum* (Schultes, 1969; Schultes; Hofmann; Rätsch, 2001).

O uso da Ayahuasca é muito difundido em diferentes regiões amazônicas da Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Peru e Venezuela, com uma estimativa de que pelo menos 70 povos nativos de diferentes origens linguísticas consomem *B. caapi* tradicionalmente, com ou sem aditivos. Isso pode se refletir em mal-entendidos com relação à terminologia precisa de cada preparação (Luna, 2011; Mckenna; Riba, 2016). No entanto, a mistura envolvendo *B. caapi* e *P. viridis* foi a preparação mais popularizada da Ayahuasca na sociedade moderna. Assim como no caso do Peiote na América do Norte, seu uso é protegido no Brasil, e tem sido a base de práticas religiosas de igrejas sincréticas brasileiras, a citar: União do Vegetal, Barquinha e Santo Daime (Luna, 2011; Maia *et al.*, 2023; Perkins *et al.*, 2023).

Por fim, no Nordeste do Brasil, as raízes da planta *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir., antigamente denominada *M. hostilis* (C. Mart.) Benth, também rica em DMT, é outro exemplo importante da etnobotânica de PNPs da América do Sul (De Sousa *et al.*, 2024; Gaujac *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2024). A bebida preparada a partir das raízes é chamada de Jurema ou Ajuca, e constitui a base do culto de vários povos nativos, como os Kariri, Pankararu, Truka, Kambiwa e Atikum, bem como de religiões afro-brasileiras (Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959; Schultes; Farnsworth, 1980; Souza *et al.*, 2008). De fato, a cerimônia da Jurema parece ter sido praticada por algumas tribos nativas extintas da região (Mckenna; Riba, 2016).

Todo o conhecimento tradicional sobre plantas e fontes naturais, construído sob diferentes culturas espalhadas pelo mundo, constitui uma grande farmacopeia ancestral. Ela inclui medicamentos preparados a partir de uma série de plantas e fungos sagrados para essas culturas, e representam meios de cura, cada cultura à sua maneira. Um grande exemplo do

conhecimento dessa farmacopeia é a Ayahuasca, onde um composto que não é absorvido oralmente devido ao metabolismo intestinal, a DMT de *P. viridis*, é o principal PNP da bebida. Isso devido à inibição das enzimas monoamina oxidase pelas β -carbolicinas de *B. caapi* (Ruffell *et al.*, 2023). Um sistema sinérgico semelhante é realizado na preparação do rapé Yopo pelo povo Piaroa do sul da Venezuela, onde as sementes de *A. peregrina*, *B. caapi* e provavelmente as cascas de *Virola* spp. são também combinadas (De Smet; Rivier, 1985; Rodd, 2002). Notavelmente, evidências químicas apontam a manipulação de várias plantas psicoativas (por exemplo, *Erythroxylum* spp., *Anadenanthera* spp. e *B. caapi*), pela presença de certos alcaloides (5-OH-DMT, cocaína, DMT e harmina) em uma bolsa de 1000 anos encontrada em uma escavação arqueológica no sudoeste da Bolívia (Miller *et al.*, 2019).

Esse conhecimento contribuiu para a construção e a consolidação dos conceitos modernos sobre essas plantas e os compostos nelas presentes, por meio da antropologia, etnobotânica e química. Além disso, levou à descoberta das práticas ancestrais pela sociedade contemporânea e à inserção delas em contextos modernos. Esse choque cultural refletiu-se em vários marcos e eventos que compõem a controversa história social dos psicodélicos.

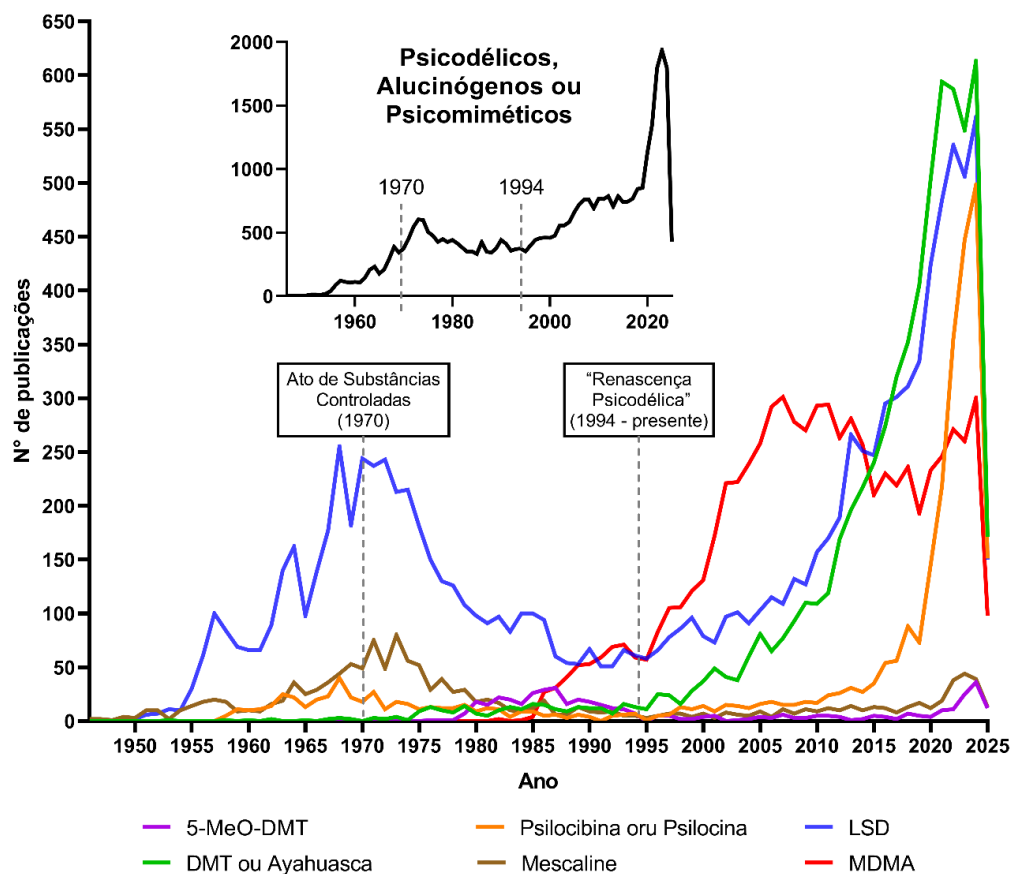
2.2.2 Contexto contemporâneo

Embora evidente a importância de fontes naturais contendo PNPs para sociedades ancestrais, o conhecimento pela sociedade moderna só ocorreu no final do século XIX, com o isolamento da mescalina do cacto Peiote por Arthur Heffter (Heffter, 1898). Na sequência houve a descoberta dos efeitos do LSD por Albert Hoffman em 1943 (Hofmann, 1979), e o isolamento da psilocibina e da psilocina do cogumelo *Psilocybe mexicana* pelo mesmo, 16 anos depois (Hofmann *et al.*, 1959). Além disso, durante o mesmo período, a DMT foi isolada pela primeira vez das raízes de *M. tenuiflora* por Oswaldo Gonçalves de Lima. Inicialmente, a DMT foi denominada nigerina (Gonçalves-Lima, 1946). A substância isolada foi posteriormente caracterizada como DMT (Fish; Johnson; Horning, 1955; Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959), que havia sido sintetizada 15 anos (Manske, 1931).

Após essas descobertas, durante as décadas de 50 e 60, foram realizadas extensas pesquisas clínicas com LSD e psilocibina no campo da psiquiatria, embora limitadas pela falta de metodologias robustas e projetos experimentais adequados (Geyer, 2024). De fato, até 1965, o LSD foi disponibilizado para institutos de pesquisa e médicos como fármaco experimental para psicoterapia analítica e estudos sobre psicose, com o nome comercial Delysid™, pela

empresa farmacêutica Sandoz (Hofmann, 2009). No entanto, o uso recreativo de psicodélicos, vinculado a movimentos populares de contracultura, levou à assinatura do “Ato de Substâncias Controladas dos EUA” em 1970. Vários psicodélicos conhecidos, incluindo LSD, psilocibina e mescalina foram incluídas Artigo 1, levando a proibição das mesmas. Isto afetou drasticamente a pesquisa sobre psicodélicos em todas as áreas (Carhart-Harris; Goodwin, 2017; Nutt; King; Nichols, 2013; Poulie *et al.*, 2020). Depois de quase três décadas de interrupção dos estudos envolvendo psicodélicos, no início dos anos 90, as pesquisas começaram a ser retomadas (Strassman, 1994a, 1994b). Com o aumento gradual delas em meados e no final dos anos 90, ficou marcado a chamada “renascença psicodélica” (George *et al.*, 2019; Hadar *et al.*, 2023; Sessa, 2018). A flutuação da pesquisa científica em relação a esses marcos pode ser visualizada pelo número de publicações por ano relatadas no repositório PubMed (Figura 5).

Figura 5 – Linha do tempo das pesquisas sobre os principais psicodélicos.



Fonte: Autor (2025). Dados extraídos da base PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Com relação ao LSD, que é uma substância semissintética, os principais estudos relatados na década de 60 indicaram benefícios para o tratamento e manejo de alcoolismo

(Krebs; Johansen, 2012). Mais recentemente, um estudo clínico de fase 2 evidenciou resultados positivos no tratamento da depressão e da ansiedade (Holze *et al.*, 2023). Entretanto, apesar da existência de ensaios clínicos em andamento com o LSD, o conjunto limitado de evidências clínicas pode ser atribuído a fatores como estigmatização social, potência excepcionalmente alta e duração prolongada dos efeitos (horas), o que pode complicar sua aplicação terapêutica.

Por outro lado, a 5-MeO-DMT e a DMT são PNPs caracterizados por seu rápido início e curta duração dos efeitos (minutos), o que os torna potencialmente mais adequados para ambientes clínicos. Estudos clínicos de fase I e II demonstraram um potencial significativo para esses compostos no tratamento de várias condições psiquiátricas, inclusive DRT, ansiedade e dependência de álcool (Reckweg *et al.*, 2023; Tap, 2024; Uthaug *et al.*, 2019). Por exemplo, ensaios clínicos exploraram a segurança e a eficácia da 5-MeO-DMT, mostrando sua capacidade de produzir efeitos terapêuticos rápidos, sem os desafios logísticos impostos por sessões prolongadas (Reckweg *et al.*, 2023; Uthaug *et al.*, 2019, 2020). Da mesma forma, a DMT tem sido investigada por suas propriedades antidepressivas, com estudos destacando sua capacidade de aumentar a neuroplasticidade e proporcionar alívio rápido dos sintomas depressivos (Almeida *et al.*, 2019; Falchi-Carvalho *et al.*, 2024, 2025; Frecska; Bokor; Winkelman, 2016). Esses PNPs de ação curta podem oferecer uma abordagem mais prática e escalonável para a terapia assistida por psicodélicos, mantendo a eficácia terapêutica.

Além disso, a cetamina, um psicodélico não clássico, primeiramente sintetizado e posteriormente encontrado nos fungos *Pochonia chlamydosporia* (Ferreira *et al.*, 2020), é o exemplo de psicodélico em estágio clínico mais avançado, com o isômero “S” - escetamina - aprovado pela FDA, EMA (Agência Europeia de Medicamentos - Europa) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasil), na forma de spray nasal e nome comercial Spravato™, para o tratamento de DRT, após resultados promissores em estudos clínicos (Meshkat *et al.*, 2023). Os estudos sobre a cetamina incluem ensaios clínicos de fase 2 (Lapidus *et al.*, 2014; Murrough *et al.*, 2013, 2015), fase 3 (Phillips *et al.*, 2019) e fase 4 (Grunebaum *et al.*, 2018), além de ser considerada uma opção para o tratamento do TEPT em ensaios de fase 2 e 3 (Feder *et al.*, 2014, 2021). Além disso, em estágios avançados de pesquisa, outro psicodélico não clássico é o sintético MDMA, que foi designado como uma terapia inovadora (“*Breakthrough Therapy*”) para TEPT pela FDA em 2017. Essa designação refere-se a um processo projetado para agilizar o desenvolvimento e revisão de substâncias destinadas ao tratamento de condições graves, com evidências clínicas que sustentam que a substância candidata pode apresentar melhora substancial quando comparado à terapia disponível, com

resultados clínicos significativos (FDA, 2024). Além disso, o MDMA tem mostrado resultados promissores em estudos de fase 2 (Feduccia *et al.*, 2019) e de fase 3 (Mitchell *et al.*, 2021, 2023).

Seguindo com psicodélicos não clássicos, a ibogaína que tem sido experimentada como possibilidade para tratamento de transtornos de uso de substâncias, principalmente de opioides (Köck *et al.*, 2022). Além dos ensaios clínicos propriamente ditos, um estudo aberto combinando ibogaína e 5-MeO-DMT demonstrou melhorias significativas em TEPT, depressão e ansiedade em veteranos de guerra expostos a traumas, com efeitos sustentados por até seis meses (Davis *et al.*, 2023). Além disso, essa combinação mostrou-se eficaz no tratamento do transtorno por uso de álcool em um relato de caso envolvendo também um veterano militar, com administração sequencial de ibogaína e 5-MeO-DMT (Barsuglia *et al.*, 2018).

Esses estudos clínicos atuais e os resultados científicos robustos das últimas décadas indicam que psicodélicos, a maioria deles PNPs (5-MeO-DMT, DMT, psilocibina, ibogaína e ergolinas), podem ser um tratamento eficaz para uma série de distúrbios que prejudicam o SNC, como doenças neurodegenerativas e condições psiquiátricas, incluindo DRT, ansiedade e dependência de drogas, oferecendo esperança às pessoas que não respondem às abordagens convencionais. Com o avanço das pesquisas, esses compostos estão remodelando a forma como entendemos e abordamos a saúde mental, convidando a uma reavaliação de seu lugar na ciência e na sociedade.

2.3 BIOSÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

Os alcaloides indólicos simples, ergolinas e alcaloides terpeno indólicos são derivados do aminoácido L-triptofano, enquanto as feniletilaminas são derivadas da L-tirosina, ambas originadas da via do ácido chiquímico (Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021). Neste tópico, discutimos as principais vias biossintéticas para essas quatro classes, destacando os PNPs discutidos.

2.3.1 Alcaloides de indólicos simples

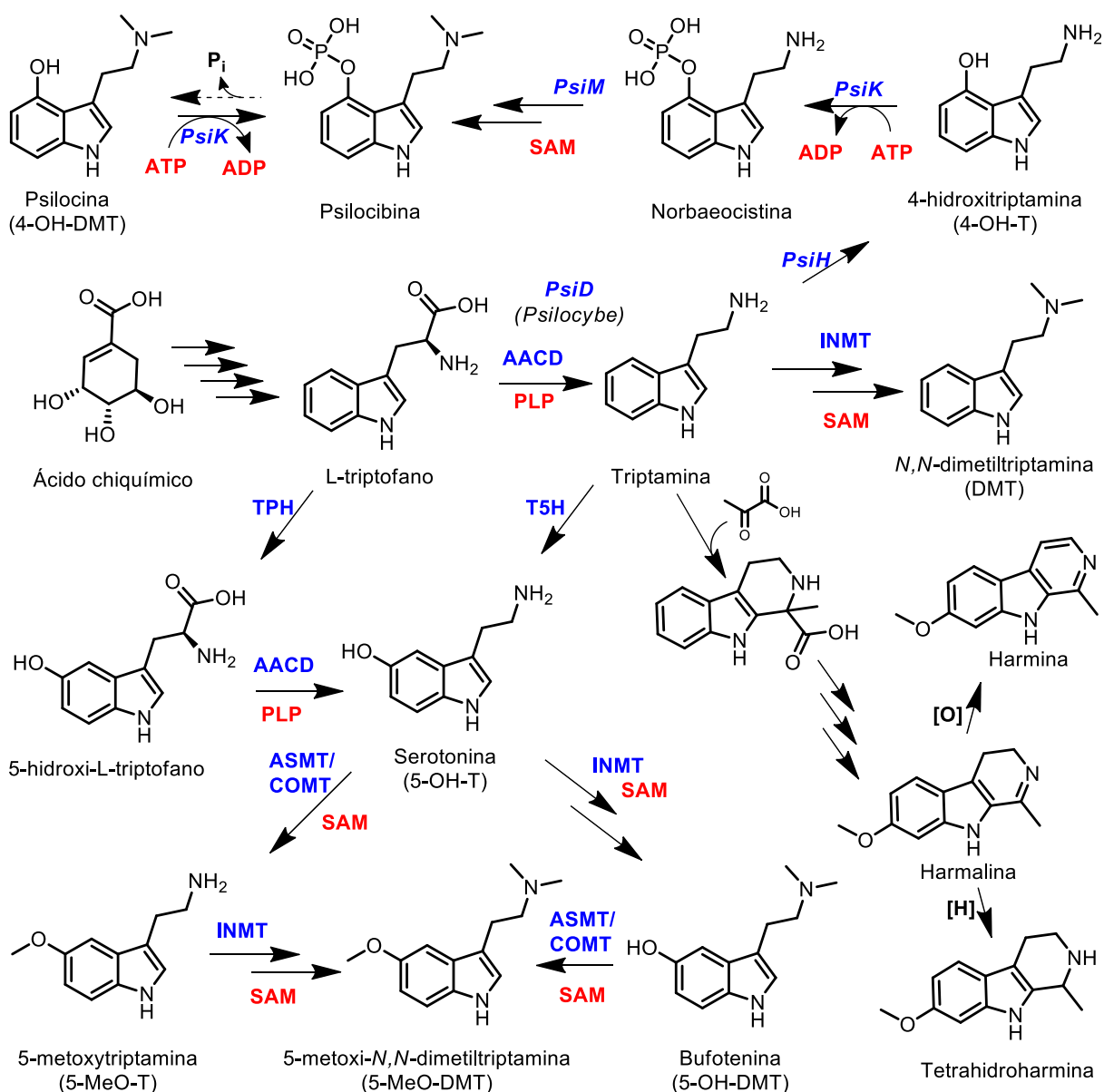
A biossíntese de alcaloides indólicos simples (Figura 6) é altamente regulada em nível subcelular. Muitas etapas enzimáticas ocorrem em organelas específicas, facilitando a canalização do substrato e protegendo as células de intermediários potencialmente tóxicos. Por

exemplo, as triptaminas (5-MeO-DMT, DMT e psilocibina) e β -carbolinas (por exemplo, harmina), originadas do aminoácido aromático L-triptofano, geralmente ocorrem no retículo endoplasmático. As reações químicas sequenciais de descarboxilação, hidroxilação e metilação podem ocorrer no citoplasma, onde a disponibilidade de cofatores, como o piridoxal-5'-fosfato (PLP) e a *S*-adenosilmetionina (SAM), também desempenha um papel fundamental na regulação dessas vias. A ordem e a sequência dessas reações dependem de vários fatores, incluindo o produto final da via, o compartimento celular, o organismo envolvido e vários fatores abióticos. Fatores ambientais, incluindo luz, temperatura e disponibilidade de nutrientes, influenciam ainda mais a atividade enzimática e o fluxo da via (Back; Tan; Reiter, 2016; Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021; Negri *et al.*, 2021).

Além de sua função como neurotransmissor em mamíferos e fitohormônio em plantas, a 5-HT é um intermediário essencial nas vias biossintéticas de alcaloides indólicos simples. É interessante notar que a 5-HT é biossintetizada de forma diferente nesses organismos. Nos mamíferos, a 5-HT é produzida por meio da oxidação do triptofano em 5-hidroxi-L-triptofano, seguida por descarboxilação via L-aminoácido aromático descarboxilase (AACD), que depende do cofator PLP (Schimmelpfennig; Jankowiak-Siuda, 2025). Por outro lado, nas plantas, a 5-HT é gerada principalmente a partir da descarboxilação do L-triptofano via AACD/PLP em TR, seguida pela hidroxilação na posição C-5 do anel indólico via triptamina 5-hidroxilase (T5H) (Back; Tan; Reiter, 2016; Negri *et al.*, 2021). No entanto, há evidências que sugerem que a via observada em mamíferos também pode ocorrer em plantas sob certas condições (Back; Tan; Reiter, 2016).

Tanto a 5-HT quanto a TR desempenham funções reguladoras na fisiologia das plantas, atuando como precursores importantes na biossíntese de metabólitos especializados (Negri *et al.*, 2021). Por exemplo, a DMT é biossintetizada em plantas e mamíferos a partir da TR, por meio da adição sequencial de dois grupos metila via indol *N*-metiltransferase (INMT) e cofator SAM. Esse processo leva à formação de *N*-metiltriptamina (NMT) e, posteriormente, DMT (Barker, 2018; Coutinho *et al.*, 2023; Dean *et al.*, 2019; Schimmelpfennig; Jankowiak-Siuda, 2025). Além disso, derivados substituídos da DMT são amplamente distribuídos em vários organismos, com diferentes vias biossintéticas, a depender do organismo. Entretanto, evidências sugerem que a DMT em si não parece ser o precursor desses derivados (Barman *et al.*, 2024; Fellows; Bell, 1971; Jamieson *et al.*, 2021; Lenz *et al.*, 2021a).

Figura 6 – Vias biossintéticas propostas para alcaloides indólicos simples.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

Legenda: AACD, L-aminoácido aromático descarboxilase; ADP, difosfato de adenosina; ASMT, *N*-acetilserotonina metil transferase; ATP, trifosfato de adenosina; COMT, ácido cafeico *O*-metil transferase; INMT, Indol *N*-metil transferase; Pi, fosfato inorgânico; PLP, pirodoxal-5'-fosfato; SAM, *S*-adenosilmetionina; TPH, triptofano hidroxilase; T5H, triptamina 5-hidroxilase; [H], redução; [O], oxidação; 4-OH-DMT, 4-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina; 5-MeO-DMT, 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina; 5-MeO-T, 5-metoxitriptamina; 5-OH-DMT, 5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina;.

Por exemplo, no caso de cogumelos do gênero *Psilocybe*, a hipóteses anteriores eram de que a biossíntese de psilocina e psilocibina ocorria por meio da hidroxilação da DMT na posição C-4, para formar psilocina, seguida de fosforilação para produzir psilocibina (Dewick, 2009). Entretanto, evidências atuais sustentam que a via envolve a oxidação da TR na posição

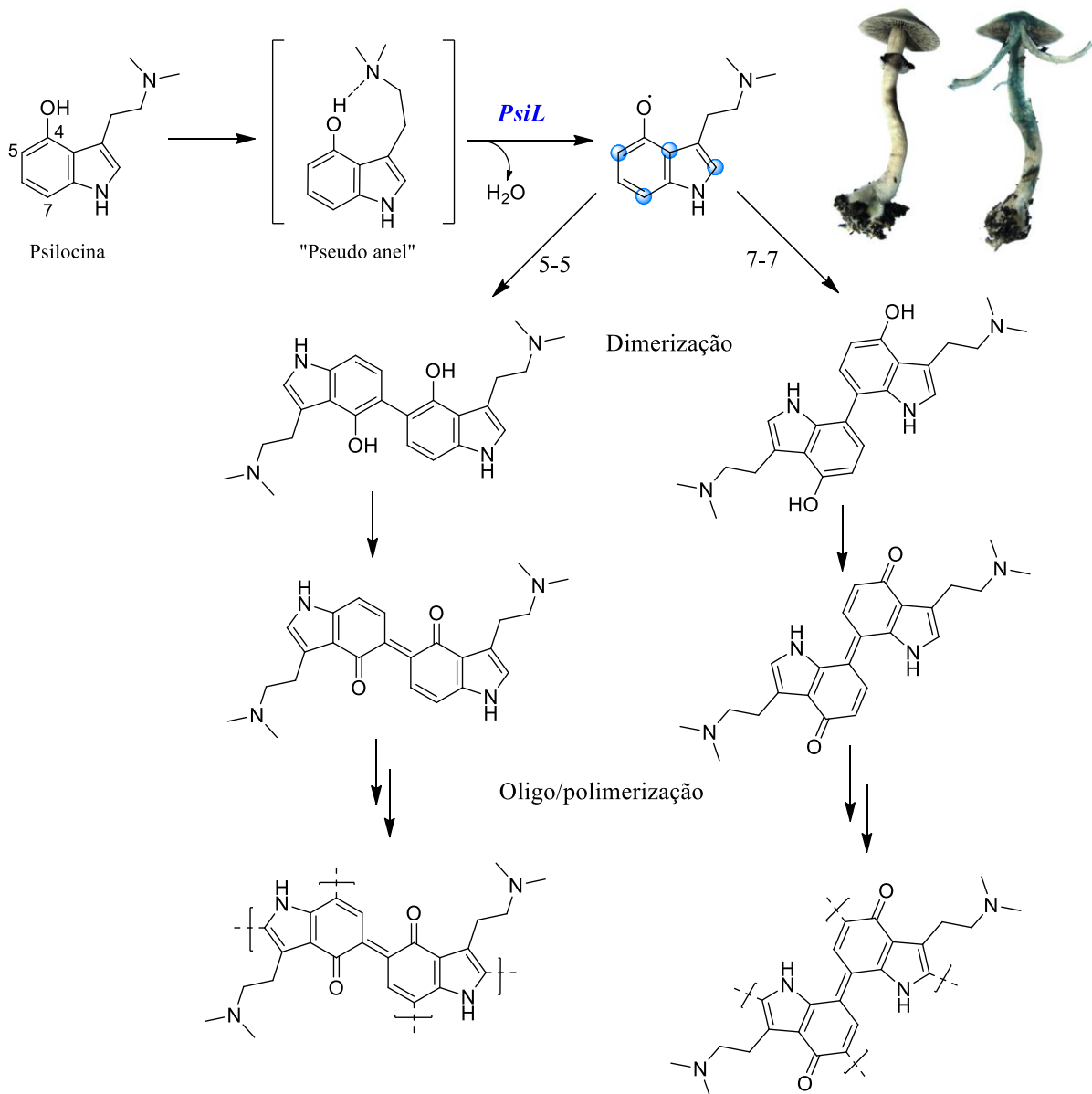
C-4 para gerar 4-hidroxitriptamina, seguida de fosforilação para produzir norbaeocistina (4-fosforiloxitriptamina). Adições sequenciais de dois grupos metila levam à formação de baecocistina (4-fosforiloxi-*N*-metiltriptamina) e psilocibina, respectivamente. As enzimas envolvidas nessas reações são identificadas como PsiD (descarboxilase), PsiH (monooxigenase), PsiK (quinase) e PsiM (metiltransferase) (Geiger; Wurst; Daniels, 2018; Hudspeth *et al.*, 2024; Lenz *et al.*, 2021a).

Essa compreensão biossintética desafia a crença anterior de que a psilocina era um intermediário na via e um precursor da psilocibina. Em vez disso, as evidências atuais indicam que a produção de psilocina está associada a mecanismos de proteção nos cogumelos e ocorre principalmente *in situ* durante injúrias nos cogumelos, ou *in vivo* por meio da ação de enzimas fosfatases, intrínsecas ou extrínsecas (Lenz *et al.*, 2021a). Como a psilocina é propensa à oxidação e oligo/polimerização devido a presença da hidroxila na posição C-4 do anel indólico (Lenz *et al.*, 2022), sua produção dentro das células é minimizada pela rápida re-fosforilação em psilocibina via ação da enzima PsiK (Figura 6) (Lenz *et al.*, 2021a). No entanto, sob injúrias, esta via de oxidação é catalisada pela enzima lacase PsiL, levando a formação de 5-5 e 7-7 dímeros principalmente, que podem seguir oligo/polimerização (Figura 7) (Lenz *et al.*, 2020, 2022). Essas substâncias são responsáveis pela coloração azul observada em cogumelos injuriados (Lenz *et al.*, 2021b), e parecem fazer parte do mecanismo de defesa dos cogumelos contra insetos macrófagos (Barbehenn; Peter Constabel, 2011). Isso por que os produtos dessa via atuam como produtores de espécies reativas de oxigênio em ambientes básicos e oxidativos, como no intestino de insetos, e podem, portanto, criar lesões intestinais, que é presumivelmente seu principal mecanismo de toxicidade (Lenz *et al.*, 2020). Além do fator enzimático, a substituição da hidroxila em C-4 pode influenciar nesse processo pela formação de um pseudo anel via interação intermolecular de hidrogênio entre a hidroxila e o grupo amina, que parece também ser um fator importante para a boa permeação da psilocina na BHE (Lenz *et al.*, 2022).

Além dos derivados 4-substituídos que são amplamente encontrados em vários gêneros de cogumelos, os derivados 5-substituídos da TR são encontrados em várias espécies de plantas, como *Anadenanthera* spp. e *Virola* spp. (Agurell *et al.*, 1969; Gottlieb, 1979; Mckenna; Riba, 2016; Stromberg, 1954), bem como em sapos, por exemplo, na família Bufonidae (Chen *et al.*, 2023; Erspamer *et al.*, 1967; Rodríguez *et al.*, 2017; Schwelm *et al.*, 2022). As vias biossintéticas desses compostos ainda são pouco conhecidas. No entanto, estudos indicam que, nas plantas, a 5-OH-DMT é produzida a partir de 5-HT por meio de *N*-

metilação sequencial, e pode sofrer uma reação de *O*-metilação para gerar 5-MeO-DMT (Barman *et al.*, 2024; Fellows; Bell, 1971).

Figura 7 – Proposta da via de oligo/polimerização da psilocina em cogumelos *Psilocybe*.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2. Adaptado de Lenz *et al.* (2020).

A produção de vários derivados de TR (por exemplo, 5-HT, DMT, 5-OH-DMT, 5-MeO-DMT) em mamíferos (por exemplo, *Homo sapiens*), anfíbios (por exemplo, *I. alvarius*), plantas (por exemplo, *Anadenanthera* spp. e *Viola* spp.) e fungos (por exemplo, *Psilocybe* spp.) podem estar relacionados à mecanismos de convergência biossintética, moldados a partir da coevolução de espécies (Barman *et al.*, 2024; Chilton; Bigwood; Jensen, 1979).

Além disso, triptaminas 6-substituídas - β -carbolinas, como harmina, tetrahydroharmina e harmalina, são encontrados em plantas (por exemplo, *Banisteriopsis* spp. e *Peganum harmala* L.) e em cogumelos do gênero *Psilocybe*. Essas substâncias inibem enzimas da família monoamina oxidase (MAO), responsáveis pela oxidação de monoaminas, como a 5-HT e os alcaloides indólicos simples (Jamieson *et al.*, 2021; Lenz *et al.*, 2021a; Santos *et al.*, 2020). O núcleo β -carbolínico é formado pela sequência de incorporação de uma unidade de ácido pirúvico na estrutura da TR para a formação de uma base de Schiff. Esse intermediário passa por uma reação intramolecular de Mannich/Pictet-Spengler, formando um anel substituído de 6 membros. O anel é subsequentemente modificado por meio de descarboxilação, hidroxilação e *O*-metilação para produzir harmalina, que pode ser reduzida para formar tetrahydroharmina, ou oxidada para formar harmina (Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021; Katchborian-Neto *et al.*, 2020).

Entre as diferentes vias, as etapas de hidroxilação do anel indólico parecem estar relacionadas a rearranjos do tipo NIH. Esse fenômeno mecanístico é um rearranjo químico em que um substituinte de um anel aromático sofre uma migração 1,2 intramolecular facilitada por processos enzimáticos. Ele é observado em reações de hidroxilação aromática no metabolismo de compostos aromáticos (Daly; Jerina; Witkop, 1972; Zhao *et al.*, 2018). Esse mecanismo leva à formação de 4,5-epóxidos tanto no triptofano quanto na TR, sendo que a última possivelmente também gera 6,7-epóxidos. A abertura subsequente desses epóxidos pode resultar em derivados substituídos em C-4 (por exemplo, psilocina e psilocibina), em C-5 (por exemplo, 5-HT, 5-OH-DMT e 5-MeO-DMT) e em C-6 (por exemplo, harmalina e harmina) (Chilton; Bigwood; Jensen, 1979). Alcaloides indólicos mais complexos, como derivados terpeno indólicos e ergolínicos, também são biossintetizados a partir do L-triptofano, mas por meio de vias biossintéticas distintas (Figura 8) (Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021).

2.3.2 Alcaloides terpeno indólicos – Ibogaína

A ibogaína pertence ao grupo dos alcaloides monoterpene indólicos (MIAs), uma subclasse de PN derivada da condensação de TR com secologanina, um secoiridoide produzido pela via do ácido mevalônico (Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021). Essa etapa fundamental de condensação, catalisada pela enzima strictosidina sintase (ETS), prossegue por meio de uma reação de Mannich/Pictet-Spengler, levando à formação de strictosidina, que é um precursor fundamental na biossíntese de vários MIAs (Dewick, 2009).

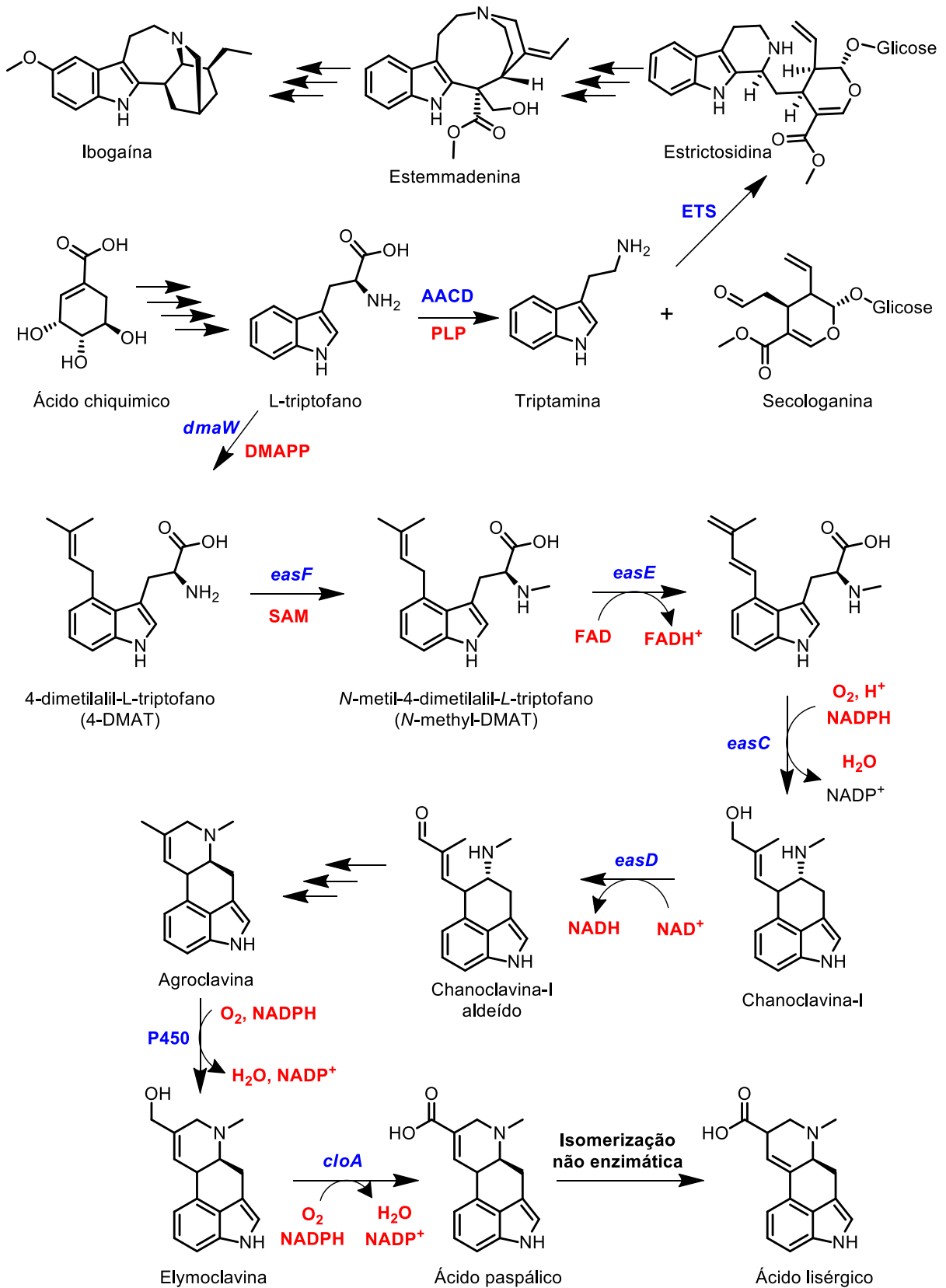
A via biossintética da ibogaína (Figura 8) progride com a clivagem da ligação glicosídica na strictosidina, mediada pela strictosidina *O*- β -glicosidase (ETG), seguida pela redução e oxidação catalisadas pela geissoschizina sintase (GS) e geissoschizina oxidase (GO), respectivamente, para produzir a preakuammicina. Esse último intermediário sofre um rearranjo espontâneo seguido de duas etapas de redução para produzir o intermediário estável estemmadenina. Posteriormente, uma reação de acetilação via estemmadenina *O*-acetiltransferase produz o éster correspondente, que passa por uma sequência de reações redox e ciclizações divergentes por meio de uma reação de Diels-Alder, para gerar (-)-coronaridina. Nos estágios finais, a (-)-coronaridina sofre hidroxilação em C-5, catalisada pela enzima do citocromo P450 ibogaína 10-hidroxilase (I10H), seguida pela *O*-metilação via noribogaína 10-*O*-metiltransferase (N10OMT), formando a (-)-voacangina. Esse intermediário é então clivado no grupo carboximetil éster para produzir ibogaína, completando a via (Jamieson *et al.*, 2021).

2.3.3 Ergolinas

Ergolinas são uma classe de alcaloides indólicos produzidos por meio do metabolismo enzimático combinado de plantas, como *Ipomoea* spp. e *Turbina corymbosa*, e fungos, como por exemplo *Claviceps purpurea*. Esses compostos são caracterizados por um núcleo de ergolina 3,4-dissubstituído, que constitui o sistema tetracíclico característico dessa classe (Dewick, 2009; Tasker; Wipf, 2021).

A biossíntese das ergolinas (Figura 8) começa também com o L-triptofano, mas diferentemente das triptaminas, não ocorre via descarboxilação ou hidroxilação. A via é iniciada por uma etapa de adição de grupo isoprenila, catalisada pela preniltransferase DmaW, em que uma unidade de dimetilalil difosfato (DMAPP) é incorporada na posição C-3 por meio de substituição aromática eletrofílica, para gerar um intermediário altamente instável, que segue via rearranjo de Cope, deslocando o grupo dimetilalil para a posição C-4, e formando 4-dimetilalil-L-triptofano (4-DMAT). O intermediário 4-DMAT sofre então *N*-metilação via *N*-metiltransferase EasF e SAM como cofator, para produzir *N*-metil-4-dimetilalil-L-triptofano (*N*-Me-DMAT) (Jamieson *et al.*, 2021; Tasker; Wipf, 2021).

Figura 8 – Vias biossintéticas propostas para o ácido lisérgico e a ibogaína.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

Legenda: 4-DMAT, 4-dimetilalil-L-triptofano; AACD, L-aminoácido aromático descarboxilase; DMAPP, difosfato de dimetilalila; ETS, estrictosidina sintase; FAD/FADH⁺, flavina e adenina dinucleotídeo; *N*-Me-DMAT, *N*-metil-4-dimetilalil-L-triptofano; NAD⁺/NADH, dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; NADP⁺/NADPH, dinucleotídeo fosfato de nicotinamida e adenina; PLP, pirodoxal-5'-fosfato; SAM, *S*-adenosilmetionina.

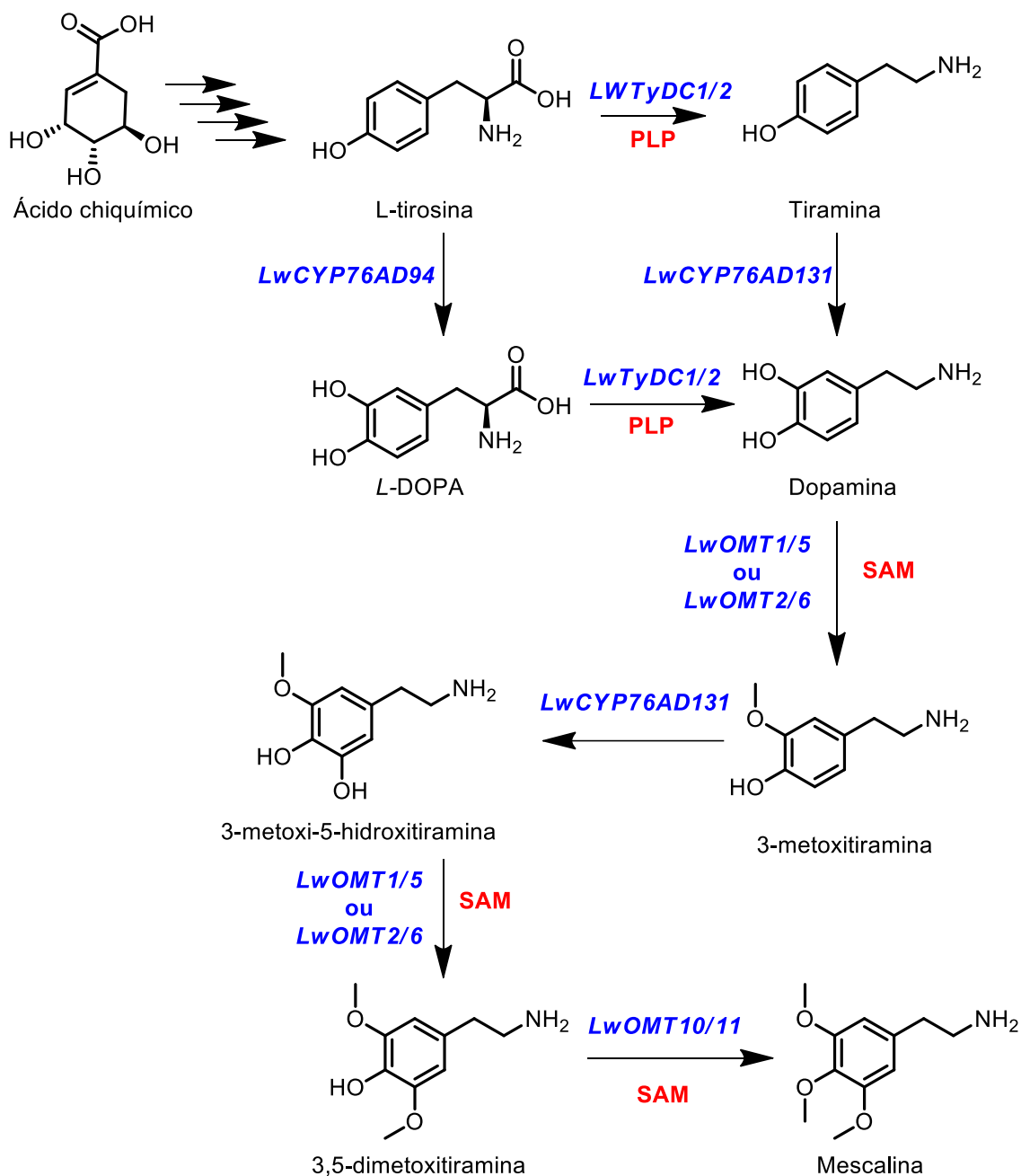
A biossíntese segue via duas oxidações sequenciais: inicialmente uma oxidoreductase EasE, com cofator flavina adenina dinucleotídeo (FAD), catalisa a formação de um intermediário dieno, que sofre ciclização oxidativa com descarboxilação concomitante. Esse processo é mediado pela enzima EasC e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) como cofator, resultando na formação do sistema tricíclico para gerar o álcool chanoclavina-I. A oxidação subsequente via EasD e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) converte o álcool em aldeído, resultando no aldeído chanoclavina-I. Esse intermediário sofre isomerização catalisada pela isomerase EasA, seguida de ciclização e redução, catalisada pela redutase EasG, produzindo agroclavina, que contém o núcleo básico tetracíclico ergolínico (Jamieson *et al.*, 2021; Tasker; Wipf, 2021).

Uma vez formado o sistema tetracíclico de ergolina, a agroclavina sofre oxidação mediada via citocromo P450 monooxigenase em elymoclavina, que é posteriormente oxidada em ácido paspáspico pela enzima clavina oxidase (CloA). Em seguida, o ácido paspálico sofre isomerização não enzimática pra gerar um derivado termodinamicamente mais estável, o ácido D-lisérgico, com uma ligação alílica conjugada ao anel aromático. O ácido D-lisérgico serve como precursor de lisergamidas (por exemplo, LSA) e ergopeptídeos (por exemplo, ergotamina) (Dewick, 2009; Jamieson *et al.*, 2021; Tasker; Wipf, 2021).

2.3.4 Feniletilaminas – Mescalina

Como principal representante da classe das feniletilaminas, a mescalina se destaca como um importante PNP psicoativo derivado de plantas (Courdavault; Papon, 2024). Apesar de ser o primeiro PNP isolado (Heffter, 1898), a biossíntese da mescalina em *L. williamsii* foi totalmente caracterizada recentemente (Berman *et al.*, 2024; Watkins *et al.*, 2023). Ela se origina do aminoácido L-tirosina e envolve uma série de reações de descarboxilação, hidroxilação e metilação (Figura 9) Semelhante a biossíntese de alcaloides indólicos simples, diferentes vias podem levar à formação do principal intermediário da via, no caso, a dopamina.

Figura 9 – Via biossintética proposta para a mescalina.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

Legenda: L-DOPA, L-3,4-dihidroxifenilalanina; PLP, piridoxal-5'-fosfato; SAM, S-adenosilmetionina; TH, tirosina hidroxilase; [O], oxidação.

Relatos anteriores defendem que a via se inicia com a hidroxilação da L-tirosina em C-3 para produzir L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), seguida de descarboxilação, formando dopamina (Jamieson *et al.*, 2021). No entanto, essas primeiras etapas, juntamente com suas enzimas, foram mais bem compreendidas recentemente, apesar de descobertas ligeiramente diferentes. Watkins *et al.* (2023) corroboram as propostas anteriores de que a via

passa pela hidroxilação da L-tirosina em L-DOPA via hidroxilase LwCYP76AD94, seguida pela descarboxilação pela descarboxilase LwTyDC1, uma AACD PLP-dependente, para resultar em dopamina. De modo diferente, Berman *et al.* (2024) relatam o início da via por descarboxilação inicial da L-tirosina, via descarboxilase LwTyDC2/PLP, para produzir tiramina, que é submetida à hidroxilação via hidroxilase LwCYP76AD131. Essas descobertas estão alinhadas com a hipótese de que a via pode passar por ambas as vias (Dewick, 2009).

A partir da dopamina, a biossíntese da mescalina prossegue por meio de uma série de etapas de *O*-metilação e hidroxilação. Inicialmente, a dopamina sofre uma adição de metila via *O*-metil transferase LwOMT1/5 (ou LwOMT 2/6), utilizando SAM como doador de metila, para formar 3-metoxitiramina. A hidroxilação subsequente em C-5, catalisada pela hidroxilase LwCYP76AD131, produz 3-metoxi-5-hidroxitiramina, que prossegue com duas reações adicionais de *O*-metilação. A primeira ocorre em C-5, catalisada também por LwOMT1/5 (ou LwOMT 2/6), e produz 3,5-dimetoxitiramina, que sofre a segunda *O*-metilação em C-4, catalisada pela metil transferase LwOMT10/11, para finalmente resultar na mescalina (Berman *et al.*, 2024; Watkins *et al.*, 2023).

Além disso, derivados de feniletilamina *N*-metilados foram evidenciados na via biossintética de *L. williamsii*, sugerindo que a mescalina é na verdade um intermediário da via, e o potencial papel de outras substâncias nos efeitos do Peiote (Berman *et al.*, 2024; Watkins *et al.*, 2023).

2.4 FARMACOLOGIA DE PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

Psicodélicos agem principalmente modulando receptores de 5-HT, interferindo em redes neurais padrão e aumentando a neuroplasticidade - mecanismos que se alinham com seu potencial para tratar doenças mentais. Está bem estabelecido que os psicodélicos clássicos, como a psilocina, DMT e 5-MeO-DMT, agem como agonistas parciais ou totais de receptores de 5-HT_{R2A} e modulam vias corticais, o que se reflete em estados de consciência alterados e efeitos terapêuticos, sem ocorrência de dependência química (Daws *et al.*, 2022; Kelmendi *et al.*, 2022; Nutt; Spriggs; Erritzoe, 2023). Além disso, de modo geral psicodélicos parecem não estar correlacionado diretamente com a ocorrência de problemas de saúde mental (Krebs; Johansen, 2013). O cenário atual da pesquisa psicodélica tem sido marcado por pesquisas de ponta, desde a pesquisa pré-clínica envolvendo organoides derivados de células-tronco pluripotentes humanas (Salerno; Rehen, 2024) até ensaios clínicos avançados, com percepções

relevantes sobre a farmacologia dessas substâncias, bem como aspectos intrínsecos do potencial terapêutico.

Os aspectos farmacológicos discutidos aqui estão relacionados aos psicodélicos clássicos, devido ao maior número de evidências disponíveis. Conforme mencionado, a maioria dos psicodélicos clássicos pertence às classes de PNPs triptaminas, feniletilaminas e ergolinas, e agem principalmente nos receptores 5-HT_{R2A}. No entanto, pesquisas recentes destacam que os mecanismos de ação dessas substâncias são complexos e envolvem vários receptores de membrana neuronal adicionais, e diversas vias de sinalização (Duan *et al.*, 2024). Por exemplo, vários outros receptores serotoninérgicos, por exemplo, 5-HT_{R1A} e do subtipo 2C (5-HT_{R2C}), bem como com receptores dopaminérgicos e adrenérgicos, apresentam interação com essas substâncias, contribuindo para seus perfis farmacológicos complexos (Cameron; Olson, 2018; De Vos; Mason; Kuypers, 2021).

Mais especificamente, a 5-MeO-DMT tem a maior afinidade de ligação para 5-HT_{R1A} (1,9-3 nM), com uma seletividade 300-1000 vezes maior para 5-HT_{R1A} em comparação com 5-HT_{R2A} (Halberstadt; Nichols; Geyer, 2012; Ray, 2010). Isso é significativo, pois psicodélicos clássicos são conhecidos principalmente por ativar 5-HT_{R2A}, que está associado aos efeitos psicodélicos experimentados pelos seres humanos (Barker, 2018; Madsen *et al.*, 2019; Nichols, 2016; Vollenweider *et al.*, 1998). Além disso, os receptores 5-HT_{R1A} são alvos terapêuticos validados para medicamentos ansiolíticos (por exemplo, buspirona) e antidepressivos (por exemplo, vilazodona), e evidências sugerem que os subtipos 1A e 2A desempenham papéis cruciais na farmacologia da 5-MeO-DMT (Warren *et al.*, 2024).

Os 5-HT_{R1A/2A}, parte da família de receptores acoplados à proteína G (GPCR), são predominantemente expressos em regiões corticais, especialmente nos neurônios piramidais da camada V. Após a ativação por substâncias psicodélicas, esses receptores iniciam várias cascatas de sinalização intracelular, principalmente por meio da ativação da proteína quinase C (PKC) via diacilglicerol, bem como a translocação de β -arrestina e liberação de ácido araquidônico (De Vos; Mason; Kuypers, 2021; Sapienza, 2023). Essas vias de sinalização são cruciais para os efeitos posteriores dos psicodélicos, inclusive a indução da neuroplasticidade, que é um fator essencial para seu potencial terapêutico (Kwan *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que estudos recentes destacaram a função de 5-HT_{R2A} intracelulares na mediação desses efeitos. Ao contrário da visão clássica de que apenas os receptores de superfície de membrana estão envolvidos, 5-HT_{R2A} intracelulares, quando ativados, demonstraram promover neuroplasticidade ao influenciar o crescimento e a

reorganização de conexões neurais. Esse processo é também influenciado pela interação com receptores de neurotrofina, como o TrkB, que se liga ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), contribuindo para o efeito de neuroplasticidade, e apoiando os efeitos terapêuticos de longo prazo (Almeida *et al.*, 2019; Moliner *et al.*, 2023). Esses efeitos também são importantes para processos de regulação emocional, o que é particularmente importante para o desenvolvimento de aplicações terapêuticas para condições como ansiedade, depressão, dependência de drogas e TEPT, onde sistemas de regulação emocional são frequentemente prejudicados (Arruda Sanchez *et al.*, 2024).

Pesquisas emergentes sugerem que os psicodélicos também podem modular a atividade dos receptores Sigma-1 (Sig-1_R), que estão envolvidos em neuroproteção e neuroplasticidade. Além disso, a DMT parece agir como um modulador endógeno de Sig-1_R (Fontanilla *et al.*, 2009; Frecska *et al.*, 2013). Essa interação pode contribuir para as propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras dos psicodélicos, destacando seu potencial no tratamento de distúrbios neurodegenerativos e condições associadas à ativação imunológica crônica. Ao modular a atividade de Sig-1_R, os psicodélicos podem potencialmente contribuir para a atenuação da progressão de DN como Alzheimer e Parkinson, em que a inflamação e a perda neuronal são características proeminentes (Frecska *et al.*, 2013; Winkelman; Szabo; Frecska, 2023).

Estudos pré-clínicos evidenciam o potencial terapêutico da Ayahuasca no tratamento de DN, incluindo a doença de Parkinson. Esses benefícios são atribuídos principalmente à harmina, um composto essencial encontrado na *B. caapi*, que apresenta efeitos de neuroproteção e neuroproliferação (Dakic *et al.*, 2016; Katchborian-Neto *et al.*, 2020).

PNPs também têm sido cada vez mais reconhecidos por seus potenciais efeitos imunomoduladores, que podem ter implicações significativas no tratamento de várias doenças do SNC. As propriedades imunomoduladoras dos psicodélicos se devem principalmente às suas interações com os receptores 5-HT, que também desempenham um papel importante na regulação do sistema imunológico (Arreola *et al.*, 2015; Wan *et al.*, 2020). Foi demonstrado que a ativação desses receptores modula a produção e a liberação de citocinas, que são moléculas de sinalização essenciais na resposta imunológica. Por exemplo, os psicodélicos clássicos podem aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina (IL)-10, que ajuda a reduzir a inflamação, ao mesmo tempo em que reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) (Banushi; Polito, 2023; Flanagan; Nichols, 2022; Kozłowska *et al.*, 2022). Além disso, a Ayahuasca e a harmina

indicaram modulação imunológica positiva das imunoglobulinas (IgGs), especialmente pelo aumento dos níveis de anticorpos IgG e IgG1 totais *in vivo* (Katchborian-Neto *et al.*, 2022). As propriedades imunomoduladoras dos psicodélicos ainda estão sendo exploradas, mas as evidências existentes apontam para um papel promissor no tratamento de distúrbios que envolvem desregulação imunológica. Isso inclui não apenas condições neuropsiquiátricas como depressão e ansiedade, em que a inflamação é cada vez mais reconhecida como um fator contribuinte, mas também condições neurodegenerativas, inflamatórias e autoimunes (Quintero-Villegas; Valdés-Ferrer, 2020).

2.5 PESQUISAS FUTURAS COM PRODUTOS NATURAIS PSICODÉLICOS

No campo da pesquisa de PN, a maioria dos estudos continuam baseados principalmente em métodos clássicos, ou seja, fracionamento e isolamento de compostos ativos. Embora essas abordagens sejam fundamentais, técnicas analíticas modernas e metodologias holísticas, como a metabolômica e a genômica, estão ganhando cada vez mais relevância no campo de pesquisa com PN (Caesar *et al.*, 2021; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Wolfender *et al.*, 2015). A metabolômica tornou-se uma ferramenta interessante também no ambiente clínico, na descoberta de biomarcadores e na elucidação de mecanismos bioquímicos (Johnson; Ivanisevic; Siuzdak, 2016; Kennedy *et al.*, 2018; Kirwan, 2023; Zang; Monge; Fernández, 2019).

Embora ainda existam poucos estudos utilizando metabolômica e focados em PNPs, pesquisas recentes com a Ayahuasca (Katchborian-Neto *et al.*, 2020; Madrid-Gambin *et al.*, 2022; Zandonadi *et al.*, 2023) e *P. cubensis* (Shahar *et al.*, 2024) ressaltaram o valor da metabolômica na elucidação dos mecanismos subjacentes à atividade dessas substâncias. O interesse cada vez maior em abordagens holísticas decorre da observação de que os efeitos biológicos dos extratos geralmente resultam de interações sinérgicas entre vários compostos, em vez da atividade de constituintes majoritários isolados. Por exemplo, os compostos isolados, como a harmina e a DMT da Ayahuasca, e a psilocibina dos cogumelos *P. cubensis*, diferem dos efeitos biológicos observados quando se usam os extratos naturais brutos (Katchborian-Neto *et al.*, 2020; Shahar *et al.*, 2024). Ao ir além das abordagens reducionistas, a metabolômica pode ajudar a permitir uma compreensão mais profunda das vias metabólicas e dos mecanismos complexos subjacentes aos efeitos dos compostos psicodélicos. Essa perspectiva holística não

só avança o conhecimento na pesquisa de PN, mas também pode fornecer percepções valiosas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Além disso, organoides cerebrais derivados de células-tronco pluripotentes humanas têm sido apontados como uma ferramenta poderosa para a pesquisa de características celulares e moleculares de substâncias psicodélicas, bem como de distúrbios relacionados à neuropsiquiatria (Salerno; Rehen, 2024). Aliadas a utilização de organoides cerebrais, abordagens proteômicas baseadas em LC-HRMS revelam pontos relevantes sobre a ação de PNPs, como o LSD (Costa *et al.*, 2024; Ornelas *et al.*, 2022) e a 5-MeO-DMT (Dakic *et al.*, 2017).

Embora os principais PNPs clássicos sejam relativamente bem caracterizados, a maioria das fontes naturais contendo essas substâncias permanecem pouco estudadas, como no caso de *Anadenanthera* spp., onde praticamente todas as investigações fitoquímica foram baseadas em isolamento, e foram feitas durante as décadas de 40 a 80 (Fellows; Bell, 1971; Fish; Johnson; Horning, 1955; Iacobucci; Rúveda, 1964; Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959; Schultes, 1954, 1984; Schultes *et al.*, 1977; Stromberg, 1954). Assim, a utilização de abordagens holísticas empregando técnicas analíticas modernas, como a metabolômica, aplicada a química de PN, são valiosas para a obtenção de perfis metabólicos e identificação de marcadores biológicos, o que tem grande importância na compreensão, tanto do perfil farmacológico de PNPs, quanto de mecanismos ecológicos relacionados biossíntese dessas substâncias em organismos distintos.

2.6 METABOLÔMICA

Metabólitos especializados são produtos de processos celulares regulatórios e consequentemente moléculas de sinalização das vias do metabolismo, de modo que o perfil qualitativo e quantitativo desses metabólitos em um organismo é diretamente relacionado com respostas do mesmo a alterações genéticas e ambientais (Baker; Rutter, 2023; Fiehn, 2002). Com um dos primeiros relatos formais por Oliver *et al.* (1998), o termo metabolômica refere-se ao estudo sistemático para identificação e quantificação de metabólitos em um sistema biológico, visando obter *fingerprints* metabólicos, detectar diferenças entre metabólitos e gerar hipóteses para explicar tais diferenças (Alseekh *et al.*, 2021; Wolfender *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas, a integração de abordagens modernas, como metabolômica, ferramentas quimiométricas e técnicas de aprendizado de máquina (ML), revolucionou o campo

de pesquisa de PN e caracterização de perfis metabólicos (Chagas-Paula *et al.*, 2015a, 2015b; Ebbels *et al.*, 2023). Ferramentas quimiométricas auxiliam na análise de conjuntos de dados multidimensionais, identificando tendências e extraindo informações significativas (Yi *et al.*, 2016), enquanto que ML por sua vez é um subconjunto de inteligência artificial que envolve algoritmos de treinamento para aprendizado e predição. Na pesquisa de PN, modelos de ML podem prever a atividade biológica de compostos e extratos, identificar padrões nos dados metabolômicos e auxiliar na previsão de novas amostras bioativas (Chagas-Paula *et al.*, 2015a; Alcântara *et al.*, 2023).

A metabolômica permite uma análise mais abrangente de matrizes biológicas complexas, facilitando a rápida identificação de compostos bioativos e suas vias biossintéticas (Ebbels *et al.*, 2023; Pilon *et al.*, 2020). Atualmente, esse tipo de análise desempenha um papel central em várias áreas das ciências e plantas, e oferece novas perspectivas para o avanço da descoberta de substâncias bioativas, ecologia química e taxonomia, por exemplo (Brunetti *et al.*, 2018; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Pilon *et al.*, 2020).

A metabolômica estuda o metaboloma, que é definido como o conjunto de substâncias de baixo peso molecular presentes em amostras biológicas oriundas de um organismo vivo (Fiehn, 2002; Van Der Laan *et al.*, 2020). Embora a cobertura total do metaboloma não seja viável com apenas uma única técnica analítica, especialmente para plantas devido ao metabolismo especializado, estratégias de metabolômica podem auxiliar significativamente na identificação e caracterização de metabólitos sob uma determinada condição, qualitativa e quantitativamente (Pilon *et al.*, 2020).

Em estudos de metabolômica, as principais técnicas analíticas utilizadas são LC-HRMS, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) e RMN, que podem ser utilizadas separadamente e de maneira complementar, ou concatenadas em uma mesma análise (Ebbels *et al.*, 2023; Perez De Souza; Fernie, 2023; Spicer *et al.*, 2017). Como dados de metabolômica geralmente contêm alta complexidade, relacionada a várias classes diferentes de moléculas e diversidade química presentes nas amostras, as análises de dados brutos gerados nas plataformas analíticas geram uma quantidade complexa, grande e inevitável de dados. Assim, é indispensável a utilização de softwares e ferramentas computacionais para o processamento e a análise de dados, como os principais softwares abertos de espectrometria de massas, MZmine e MS-DIAL (Heuckeroth *et al.*, 2024; Schmid *et al.*, 2023; Tsugawa *et al.*, 2015, 2020), além de diversas outras ferramentas (De Jonge *et al.*, 2022; Nothias *et al.*, 2020; Spicer *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2020).

Em geral, esses softwares permitem o processamento de dados e o uso de bancos de dados livres e comerciais, bem como bancos de dados internos, o que facilita a desrepliação e o direcionamento de novas substâncias para isolar ou aquelas com interesse farmacológico (Allard *et al.*, 2018; Demarque *et al.*, 2020; Wolfender *et al.*, 2019). Desrepliação, também comumente chamada de anotação ou identificação putativa, é a identificação de compostos por comparação com dados de compostos conhecidos com diferentes níveis de confiança (Schymanski *et al.*, 2014; Spicer; Salek; Steinbeck, 2017; Sumner *et al.*, 2007).

Acerca de estudos utilizando metabolômica, existem duas abordagens principais: as direcionadas (alvo) e não direcionadas (não alvo). As abordagens direcionadas consistem em análises de amostras em que os metabólitos sob análise já são conhecidos e, portanto, o processo de extração exige seletividade para análises quantitativa. Assim, a configuração instrumental é otimizada para sensibilidade máxima na faixa de relação massa-carga (m/z) relacionado aos metabólitos de interesse (Canuto *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2021). Em geral, essas técnicas requerem o uso de padrões analíticos para descobrir um potencial mecanismo biológico.

Na metabolômica não direcionada, por sua vez, são analisados componentes desconhecidos nas amostras em estudo e, portanto, uma extração mais abrangente é necessária. O instrumento analítico é otimizado para uma ampla de m/z (50–2000, tipicamente). Esse tipo de abordagem é comumente empregada para descoberta de biomarcadores, por exemplo, de doenças, atividade farmacológica ou propriedade toxicológica. Biomarcadores são definidos como substâncias que indicam um processo biológico, como por exemplo, uma resposta farmacológica (Chagas-Paula *et al.*, 2015a; Chen *et al.*, 2021; De Vos *et al.*, 2007).

A análise de dados processados geralmente é seguida por análises estatísticas multivariadas, que são adequadas para o estudo da correlação entre variáveis do estudo. Os métodos quimiométricos mais comuns usados para dados metabolômicos são as análises de componentes principais (PCA), de cluster hierárquico (HCA), de regressão de mínimos quadrados parciais (PLS) e de mínimos quadrados parciais ortogonais (OPLS). As principais finalidades das análises multivariadas são reduzir a dimensionalidade da complexidade dos dados, no caso de análises não supervisionadas (*e.g.* PCA, HCA), e facilitar a visualização das variáveis discriminantes na composição química das espécies investigadas, no caso de métodos supervisionados (*e.g.* PLS, OPLS) (Pilon *et al.*, 2020; Yi *et al.*, 2016; Yuliana *et al.*, 2013).

Seja pela análise de fluídos biológicos, células ou tecidos, a metabolômica tem grande relevância na descoberta de biomarcadores e na elucidação de mecanismos bioquímicos (Johnson; Ivanisevic; Siuzdak, 2016; Qiu *et al.*, 2023), e seu uso tem grande valor não só para

a área de PN, como também para a área clínica, de descoberta de fármacos, de ecologia, dentre outras (Atanasov *et al.*, 2021; Baker; Rutter, 2023; Brunetti *et al.*, 2018; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Kirwan, 2023; Wolfender; Marti; Ferreira Queiroz, 2010).

3 METODOLOGIA

3.1 SOLVENTES E SUBSTÂNCIAS

Foram utilizados solventes orgânicos de grau de pureza para cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS) para as etapas de extração e preparo de amostras. Acetonitrila (ACN), metanol (MeOH), hexano, heptano, etanol (EtOH), além de ácido fórmico padrão analítico (PA), bem como solventes deuterados foram adquiridos da Sigma Aldrich (St Louis, MO, EUA) e diclorometano e clorofórmio da Synth (SP, Brasil). Em adição, foi utilizada água ultrapura purificada via sistema de purificação de água Millipore Milli-Q™ (Bedford, MA, EUA).

Em relação aos padrões químicos utilizados, DMT e harmina foram isoladas de *M. tenuiflora* e *B. caapi*, respectivamente. Em adição, 5-MeO-T, TR, harmalina, boldina, isoorientina, rutina, quercetina, apigenina, kaempferol, cafeína, ácido cafeico, ácido ferulico, ácido clorogênico e cloranfenicol foram adquiridos da Sigma Aldrich (St Louis, MO, EUA).

3.2 OBTENÇÃO DE PNPS – HARMINA E DMT

PNPs foram obtidos via isolamento para a utilização como padrões químicos em análises de LC-HRMS. As substâncias isoladas foram caracterizadas via RMN em um espectrômetro Avance III 300 MHz (Bruker-Biospin, MA, EUA) no laboratório de RMN da Central Analítica da UNIFAL-MG, e processados no software TopSpin 3.6.2 (Bruker-Biospin, MA, EUA). Além de RMN, as substâncias foram também caracterizadas via LC-HRMS em um instrumento Xevo G3™ (Waters, Milford, USA).

3.2.1 Harmina

Para obtenção de harmina, utilizada como padrão de referência, foi utilizado material vegetal de *B. caapi*, coletada em Pindamonhangaba-SP (22°45'47.5" S 45°28'05.9") em 2017 (SisGen #A89B532), armazenado em local arejado, sob proteção da luz e em temperatura ambiente. A exsicata da espécie está depositada no herbário da Universidade Federal de Alfenas – MG (UALF), sob o código 3168, e pode ser consultado pelo sistema de gerenciamento de coleções botânicas – JABOT (<https://jabot.jbrj.gov.br/v3/consulta.php>).

Inicialmente foi realizada uma de extração pelo método de maceração com mistura etanol:água 7:3 (v/v) e 0,1% de ácido acético como solvente extrator, por 24h e com renovação do mesmo durante 5 dias. Foram adicionados 174 g de liana de *B. caapi* seca e triturada para o processo extrativo, e 850 mL de solvente extrator foram utilizados em cada ciclo. Subsequentemente, o extrato bruto hidroalcólico obtido foi filtrado e seco em rotaevaporador a 50°C (remoção do etanol do meio), e então, seguiu para a etapa de fracionamento pelo método de extração ácido-base. Inicialmente, o extrato foi acidificado com solução de HCl 3M até pH 2. Em seguida, partições líquido-líquido com solventes de polaridade crescente foram realizadas para a obtenção das frações. Para cada etapa de extração líquido-líquido, foram realizadas 3 extrações com cada solvente, e o volume de solvente orgânico utilizado em cada extração foi igual a um terço (1/3) do volume total da fase aquosa.

Hexano foi primeiramente adicionado ao extrato bruto aquoso e fracionado para remoção de substâncias lipofílicas e não ionizadas. A fase aquosa resultante foi fracionada com diclorometano para remoção de substâncias de média polaridade não ionizadas. A fase aquosa resultante foi então basificada com NaOH 3M até pH 10, e em seguida, novamente fracionada com diclorometano para obtenção de uma fração rica em alcaloides. A fração obtida foi submetida a cromatografia em camada delgada (CCD) com revelador em UV. Reagente de Dragendorff foi utilizado para a confirmação da presença de alcaloides na fração.

A fração alcaloídica seguiu para posterior etapa de fracionamento por meio da técnica de cromatografia em coluna, para a obtenção de subfrações de menor complexidade. Para realização da técnica, sílica *flash*, com tamanho de partícula 40-63 µm foi utilizada. A coluna utilizada foi de 4 cm de diâmetro e montada com 14 cm de sílica *flash*, conforme Still *et al.* (1978). Foi utilizado método cromatográfico em gradiente envolvendo 3 fases móveis na seguinte ordem: diclorometano:metanol nas proporções de 9:1 (800 mL) e 7:3 (200 mL) (v/v), e por fim metanol 100% (100 mL). Aliquotas de 30 mL foram coletadas, analisadas por CCD e agrupadas com base no perfil cromatográfico.

As subfrações obtidas foram analisadas por HPLC em um instrumento SPD-M20A, com injetor SIL-20AHT, duas bombas LC-20AD, detector de arranjo de diodos – DAD, e software Class VP, versão 5.02 (Shimadzu, Quioto, JP). O volume de injeção foi de 20 µL e fluxo de 1 mL/minuto. A coluna cromatográfica utilizada foi uma C-18 Shim-pack CLT-ODS (M), 4,6 mm × 250 mm e tamanho de partícula de 5 µm (Shimadzu, Quioto, Japão). O método cromatográfico foi em gradiente com fase móvel ACN em água com 0,1% de ácido acético, de 5-100% por 35 minutos.

Por fim, a subfração D obtida revelou alta concentração de harmina pelas análises de HPLC, e seguiu para uma última etapa de cromatografia em coluna com sílica *flash* (40-63 μm), novamente conforme Still *et al.* (1978), para o isolamento da substância majoritária. Foi utilizado método isocrático em gradiente envolvendo 3 fases móveis na seguinte ordem: diclorometano:metanol nas proporções em de 9:1 (v/v) (500 mL), metanol 100% (150 mL), e metanol acidificado a 0,1% com ácido acético glacial (100 mL). Aliquotas de 30 mL foram coletadas, analisadas por CCD e agrupadas com base no perfil cromatográfico.

3.2.2 DMT

Para a extração de DMT, foram utilizadas cascas das raízes de *M. tenuiflora* adquiridas comercialmente pela loja online natureza divina (<https://www.naturezadivina.com.br/>), que certificou a origem das amostras. O protocolo de extração foi otimizado e adaptado a partir de uma metodologia denominada extração Direto-para-Base (“*Straight-to-Base*”) (DMT-NEXUS, 2025; Rossi *et al.*, 2019).

Inicialmente, 20 g de material vegetal foram triturados sob nitrogênio líquido utilizando pistilo e grau. Em seguida, o material triturado foi transferido para um béquer de 250 mL, onde foram adicionados, pouco a pouco, 100 mL de solução de NaOH 5 M, e misturados com bastão de vidro. A mistura, com aspecto pastoso e pH 14, foi transferida para um Erlenmeyer de 500 mL, onde foram adicionados 200 mL de uma solução hexano/heptano (7:3, v/v) e mantidos em chapa de aquecimento a 30°C e agitação magnética por 1h. Após 1 hora, o solvente extrator foi coletado e mantido sob aquecimento brando (~30 °C), e foram repetidos mais 2 ciclos com renovação de solvente. Ao final, as frações de solvente coletadas foram reunidas em um balão de fundo redondo de 1000 mL, e concentradas sob aquecimento e pressão reduzida em rotaevaporador, até o volume médio de 100 mL. Em seguida, a solução foi filtrada em papel de filtro, com o papel e o filtro previamente aquecidos em estufa a 50°C, e coletados em frasco de vidro de 250 mL com tampa, que foi armazenado em freezer a -20°C para cristalização da DMT.

Após 24h, o solvente extrator foi coletado com pipeta, e os cristais de DMT formados foram lavados com hexano gelado. Por fim, os cristais lavados foram solubilizados em heptano sob aquecimento a 40°C, e em seguida resfriado a temperatura ambiente (t.a) por 1h, e em freezer a -20°C por 24h para recristalização.

3.3 COLETA DE MATERIAL E PREPARO DE EXTRATOS

As amostras de material vegetal foram adquiridas conforme disponibilidade de coleta ou comercialmente. Dessa forma, as amostras de cascas e sementes de *Anadenanthera* spp., da liana *B. caapi*, das folhas de *P. viridis* e das sementes de *I. purpurea* foram coletadas em campo ou lugares conhecidos, enquanto que as raízes de *M. tenuiflora* foram adquiridas comercialmente pela loja online natureza divina (<https://www.naturezadivina.com.br/>), que certificou a origem das amostras.

As amostras coletadas foram inicialmente tombadas no UALF, com exceção de *P. viridis*, uma vez que não foi possível coletar o espécimen nos estágios de floração, necessário para o processo de tombamento em herbários. Entretanto, o material coletado foi confirmado como *P. viridis* por membros de uma igreja de Santo Daime que a empregam no preparo de Ayahuasca (Katchborian-Neto *et al.*, 2020), e uma futura coleta permitirá o tombo de amostras do mesmo espécimen no UALF. Adicionalmente, as amostras de difícil identificação, *e.g.* *Anadenanthera* spp. e *I. purpurea*, foram identificadas pelo biólogo Jerônimo Schultz da Silva, e tombadas também no herbário Anders Fredrik Regnell (AFR), situado no Jardim Botânico de Poços de Caldas – MG. Todas as amostras coletadas estão cadastradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen - <https://sisgen.gov.br>) sobre o código AF5C345.

Para preparo dos extratos brutos, foram pesados 500 mg de cada amostra que seguida foram pulverizados usando gral e pistilo em nitrogênio líquido. Em seguida, 300 mg de cada amostra foram transferidos para tubos Falcon de volume 15 mL juntamente com 6 mL de solução EtOH/H₂O (7:3, v/v) para extração em banho de ultrassom por 15 minutos a 25 °C (170 W, 50 kHz, L100 Schuster), seguida de maceração por 48 horas. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 22 °C e 112 rcf, e os sobrenadantes coletados (~5 mL) foram filtrados em filtros de seringa de politetrafluoretileno (PTFE) de 0,22 µm, e particionados com hexano (3 x 1,5 mL) para a remoção de substâncias de baixa polaridade (*clean up*). Após o preparo, os extratos foram transferidos para tubos plásticos Eppendorf de 2,5 mL e secos utilizando-se um aparelho concentrador a vácuo (*Speed vac*) Eppendorf *Concentrator plus*® a 40 °C por 5 horas. Em adição às amostras de material vegetal, foram preparadas três amostras de branco de extração (B1-B3), que consistiram em tubos sem amostras reais, mas que passaram por todas as etapas do processo de extração. Após secos, os extratos e brancos foram armazenados em freezer a -20 °C até o momento das análises de LC-HRMS e de RMN.

3.4 ENSAIOS DE NEUROTOXICIDADE E NEUROPROTEÇÃO

Ensaio *in vitro* sobre neurotoxicidade e neuroproteção dos extratos foram realizados em parceria com o Laboratório de Células-Tronco e Parasitologia Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) sob supervisão da professora Dr^a. Ana Cláudia Chagas de Paula Ladvoat. Ambos os ensaios foram realizados em quadruplicatas de amostra.

3.4.1 Cultivo celular

Células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) foram adquiridas do Banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ Lote 000893) na passagem 37, e foram cultivadas em mistura 1:1 de meio Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) e DMEM/F12, com L-glutamina (2 mM), suplementado com 1% de aminoácidos não essenciais, 1% de penicilina/estreptomicina e 10% soro fetal bovino (SFB), o pH do meio foi ajustado para 7,2-7,4. As culturas foram mantidas em incubadora 5% CO₂ e 37°C. O meio de cultura basal foi renovado a cada 2 dias e as culturas subcultivadas na confluência de 80%. Para isso, o meio de cultura foi removido, as células aderentes lavadas com PBS e incubadas com 1 mL de tripsina 0,05% ácido tetracético etilenodiamina (EDTA), por 5 minutos. Após a ação da tripsina, esta foi inativada com meio de cultura basal suplementado com SFB, e a suspensão das células formada foi dividida em 2 novas garrafas.

3.4.2 Preparo de amostras para ensaios

Extratos foram preparados em uma concentração estoque de 1000 µg/mL. Para isso foi diluído 1 mg de cada extrato/substância em 10 µL de dimetilsulfóxido (DMSO), e levados ao vórtex até completa dissolução. Em seguida, foram acrescentados 990 µL água ultrapura. Todas as soluções foram filtradas em filtro de membrana 0,22 µm e armazenadas a -20 °C. Extratos e soluções foram diluídos no meio de cultura utilizado, na concentração de 2,5 µg/mL.

3.4.3 Avaliação da neurotoxicidade

As células SH-SY5Y foram plaqueadas em placas de 96 poços na densidade de 5×10^3 células/ poço em meio de cultura basal. Após 24h, as células foram incubadas com os tratamentos na concentração de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ em meio de cultura basal, para avaliação da citotoxicidade durante 48h. Posteriormente foi avaliada a toxicidade dessas substâncias, utilizando o ensaio de MTT, que se baseia na capacidade de enzimas desidrogenases, presentes em células viáveis, em converter o sal de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium, que é solúvel em água, em cristais de formazan, um produto azul escuro insolúvel em água. O número de células viáveis é diretamente proporcional à quantidade de cristais de formazan produzido (Mosmann, 1983).

Após os devidos tratamentos, o meio de cultura foi retirado e substituído pela solução de MTT 0,5 mg/mL, e a placa foi incubada em estufa a 37° C e 5 % CO₂, por 4h. Após o período de incubação, as células foram observadas em microscópio óptico para visualização dos cristais de formazan. Estes cristais foram solubilizados com solução de isopropanol com 0,05 M de HCl, sob agitação por 5 minutos. Em seguida a densidade óptica foi mensurada em espectrofotômetro BioTek – Epochh (Agilent, CA, EUA) através do software Gen5 3.08, a 570 nm com subtração de fundo a 645 nm. Durante os experimentos utilizando a solução de MTT, os ensaios foram feitos em condições de baixa luminosidade. A viabilidade celular foi calculada da seguinte forma:

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = [(\text{Abs. teste} - \text{Abs. branco}) \times 100] \div (\text{Abs. controle} - \text{Abs. branco})$$

3.4.4 Avaliação da neuroproteção

Para avaliar a neuroproteção, as células foram plaqueadas e tratadas conforme descrito no item anterior após o tratamento de 48h com os extratos/substâncias. A neurotoxicidade foi induzida utilizando a concentração inibitória mínima para matar 50% da cultura (IC₅₀) de 6-hidroxdopamina (6-OHDA) para as células SH-SY5Y, 30 μM e, após 24h a viabilidade celular foi avaliada através do MTT.

A viabilidade celular foi expressa como uma percentagem relativa ao grupo controle de

células não tratadas (células com veículo) e a atividade neuroprotetora foi analisada considerando a viabilidade de cada grupo em comparação ao grupo controle tratado com 6-OHDA.

Os dados obtidos foram avaliados no software GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., EUA), onde foram realizadas análises estatísticas univariadas: análise de variância não pareada (ANOVA *one-way*) e teste t, utilizando um valor de $P < 0,05$ para consideração de diferença estatística.

3.5 PREPARO DE AMOSTRAS PARA ANÁLISES QUÍMICAS

Para o preparo de amostras dos extratos vegetais para análises de RMN, foram pesados 6 mg de cada extrato em tubos eppendorf de volume 1 mL, que foram solubilizados em 600 μL de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*6) (10 mg/mL) no momento das análises. Em seguida, as amostras foram transferidas para tubos de RMN de 7 polegadas.

Para o preparo das amostras para análise de LC-HRMS, foram seguidos os protocolos estabelecidos para análises de metabolômica, incluindo critérios como randomização, utilização de controles de qualidade, de padrão interno, e batch analítico (Broeckling *et al.*, 2023; Dunn *et al.*, 2023; Kirwan *et al.*, 2022; Lippa *et al.*, 2022). Foram pesados 1 mg de cada extrato em tubos eppendorf de volume 1,5 mL, e em seguida solubilizados em 1 mL de solução ACN/H₂O (1:9, v/v, 1 mg/mL) com cloranfenicol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) adicionado como padrão interno analítico. Adicionalmente, para análises de LC-HRMS foram preparadas 3 tipos de amostras utilizadas como medidas de controle de qualidade (CQ): 1 - mistura de todas amostras (preparados a partir de 50 μL de cada amostra) (2 replicatas técnicas); 2 - mistura de 15 padrões químicos de referência representados por PN de diferentes polaridades e valores de massa (1 replicata técnica) (Tabela 1); 3 – brancos de extração, consistindo de amostras preparadas sem material vegetal, mas utilizando-se os mesmos materiais e solventes (3 replicatas biológicas).

As amostras de controle de qualidade foram solubilizadas na mesma solução que as demais amostras.

Em seguida, as amostras e controles foram filtradas novamente em filtros PTFE de 0,22 μM , transferidas para *vials* de análise de cromatografia, e armazenados a -20°C até o momento das análises.

Tabela 1 – Lista de padrões químicos utilizados para amostra de CQ-2.

Substância	Massa Molar (g.mol⁻¹)	LogP	Massa pesada (mg)	Concentração final (µM)
DMT	188,27	2,5	1,1	58,40
5-MeO-T	190,24	0,5	0,9	47,30
TR	160,22	1,6	1,1	68,60
Harmina	212,25	3,6	0,9	42,40
Harmalina	214,26	2,1	1,1	51,30
Boldina	327,40	2,7	0,9	27,50
Isoorientina	448,40	-0,2	0,7	15,60
Rutina	610,50	-1,3	1,6	26,20
Quercetina	302,23	1,5	1,2	39,70
Apigenina	270,24	1,7	0,8	29,60
Kaempferol	286,24	1,9	0,5	17,46
Cafeína	194,19	-0,1	0,9	46,34
Ácido cafeico	180,16	1,2	0,9	49,95
Ácido ferulico	194,18	1,5	0,5	25,75
Ácido clorogênico	354,31	-0,4	0,6	16,90

Fonte: Autor (2025).

3.6 AQUISIÇÃO DE DADOS

As análises dos extratos via RMN foram realizadas em colaboração com o Laboratório de Biologia Química da Universidade Federal do ABC (UFABC), sob supervisão do professor Dr. João Henrique Ghilardi Lago. As análises foram feitas em um instrumento Bruker AscendEvo 600™ (Bruker-Biospin, MA, EUA), operando a 600 MHz para experimentos com núcleos de hidrogênio (¹H-NMR). A aquisição foi realizada utilizando o software TopSpin 4.4.1 (Bruker-BioSpin, MA, EUA), utilizando o experimento seletivo 1D de supressão de multissolvente, onde foi aplicado um pulso de pré-saturação em δ 3,3 ppm para a supressão do sinal referente aos hidrogênios da água. Cada espectro foi acumulado com 32 scans.

As análises de LC-HRMS foram realizadas em colaboração com a empresa Waters para análise, em um instrumento Xevo G3™ (Waters, Milford, USA), que possui analisador do tipo

Quadrupolo-Tempo de Voo (QTOF). O método cromatográfico utilizado foi em gradiente, utilizando as fases móveis A – H₂O + 1% de ácido fórmico, e B – ACN + 1% de ácido fórmico. O método seguiu com 1% B até 5 min., 40% B até 7,5 min., 98% B até 8,5 min., 1% B até 10 min. O volume de injeção foi de 3 μ L, e o fluxo de 500 μ L/min foi mantido. Foi utilizada uma coluna cromatográfica ACQUITY™ Premier HSS T3 UPLC, com tamanho de partícula de 1,8 μ m. O espectrômetro foi operado no modo de aquisição de dados independente (DIA) MS^E com resolução de 30000, e foi configurado para voltagem no capilar de 2 kV, voltagem no cone de amostragem de 40 eV, e temperatura na fonte e do gás de dessolvatação (N₂) de 140 e 550 °C, respectivamente. Análises foram realizadas nos modos de ionização positivo (ESI⁺) e negativo (ESI⁻) separadamente. Os fluxos de gás no cone e de gás de dessolvatação foram de 50 e 900 L/h, respectivamente. A aquisição foi realizada em uma janela de 100 – 1000 *m/z*, e uma solução de leucina-encefalina foi utilizada como massa de bloqueio para calibração interna do instrumento. Para aquisição de dados de fragmentação (MS/MS), o instrumento variou entre canais de baixa (10 eV) e alta energia (rampa de 25 – 50 eV) para aquisição de espectros de MS¹ e MS/MS, respectivamente.

3.7 PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados de RMN obtidos foram processados através do software MestreNova 14.2 (Mestrelab Research, Santiago, ES) utilizando-se a extensão de quimiometria. Os espectros de ¹H-NMR foram processados com ajuste de fase e correção de linha de base, aplicando um “*binning*” em uma região integral de δ 0,04 ppm utilizando o método de soma. Subsequentemente, os dados espectrais foram formatados em formato de tabela (.xlsx) utilizando o software Excel (Microsoft Windows, WA, USA), e convertidos para o formato .csv para subsequentes análises estatísticas. Valores de deslocamentos químicos foram estabelecidos entre δ 0,0 e 12,0 ppm.

Dados de LC-HRMS foram analisados pelo software MZmine 4.3.0 (mzio GmbH, Bremen, DE) (Heuckeroth *et al.*, 2024; Schmid *et al.*, 2023). Foram realizadas as etapas de detecção de massas, construção de cromatogramas, desconvolução, remoção de isótopos, atribuição de espectros de fragmentação e alinhamento.

Os módulos e parâmetros utilizados foram os seguintes: detecção de massas usando o algoritmo centroide e um nível de ruído de 1E5. Para construção de cromatogramas, foram aplicados filtros para espectros MS¹, com um número mínimo de 5 scans consecutivos em

intensidade mínima de $5E5$. A altura absoluta mínima foi definida em $5E5$, e a tolerância de m/z para scans consecutivos foi de $0,005 m/z$ ou $10 ppm$. Para a desconvolução, a dimensão considerada foi o tempo de retenção (RT). O limiar cromatográfico foi definido como $0,85$, com uma faixa mínima de busca de $0,05$ para RT. A altura relativa mínima foi 0% , e a altura absoluta mínima foi de $7,5E5$. A razão mínima entre o topo e a borda do pico foi $2,0$, com duração de pico limitada entre 0 e $1,5 min.$, e número mínimo de varreduras (pontos de dados) foi de 5 .

Para deisotopagem, o algoritmo de filtro de isótopos de ^{13}C foi utilizado, com tolerância de m/z intra-amostra de $0,003 m/z$ ou $5 ppm$, tolerância de tempo de retenção de $0,05 min.$, carga máxima permitida foi 2 , e o isótopo mais intenso como representativo. Para associação de dados de fragmentação, O módulo *DIA pseudo MS2 builder* foi configurado para uma intensidade mínima de $5E5$, e uma intensidade mínima de íons fragmento de $1E5$. Foram exigidos 10 pontos correlacionados, uma correlação de Pearson mínima de 80% , e uma tolerância de m/z (varredura a varredura) de $0,003 m/z$ ou $5 ppm$. O alinhamento dos dados foi realizado com o algoritmo *Join Aligner*, considerando uma tolerância de m/z entre amostras de $0,005 m/z$ ou $10 ppm$, com pesos de 3 para m/z e 2 para RT. A tolerância de RT foi de $0,05 min.$, e a tolerância de m/z para isótopos foi de $0,002 m/z$ ou $5 ppm$. O preenchimento de lacunas (*gap filling*) foi realizado com uma tolerância de intensidade de 20% , uma tolerância de m/z entre amostras de $0,003 m/z$ ou $5 ppm$, e uma tolerância de tempo de retenção de $0.05 min.$, considerando no mínimo 4 pontos de dados.

Para a subtração de amostras de branco, foi exigido um mínimo de 1 detecção em amostras de branco com requisito de 10 vezes para não exclusão em amostras. Na busca por correspondências espectrais em bibliotecas, foram utilizadas bibliotecas como *MSMS-GNPS*, *MSMS-Respect*, *MSMS-PlaSMA* e *MSMS-Vaniya-Fiehn Natural Products Library*, com um total de milhares de espectros de referência. Por fim, foi realizada uma busca em espectros MS/MS, com uma tolerância de $0,01 m/z$ ou $10 ppm$ para o precursor e $0,02 m/z$ ou $15 ppm$ para os espectros. O precursor foi removido antes da comparação. O número mínimo de sinais correspondentes foi 4 , e a similaridade foi avaliada por *Weighted Cosine Similarity*, com pesos baseados no MassBank ($mz^2 * I^{0.5}$) e uma similaridade mínima de $0,65$. Os dados foram exportados no formato *.csv* para análises quimiométricas.

As planilhas de dados geradas a partir de ambos os dados de RMN e LC-HRMS foram exportadas para o software *MetaboAnalyst 6.0* (Pang *et al.*, 2024) para realização das análises quimiométricas. As matrizes de dado de cada análise foram analisadas separadamente, e passaram por operações de normalização pelo método de soma e escalonamento de Pareto para

normalização dos dados. Foi aplicado o modelo não supervisionado PCA, seguido pelo modelo supervisionado de análise discriminante de mínimos quadrados (PLSDA).

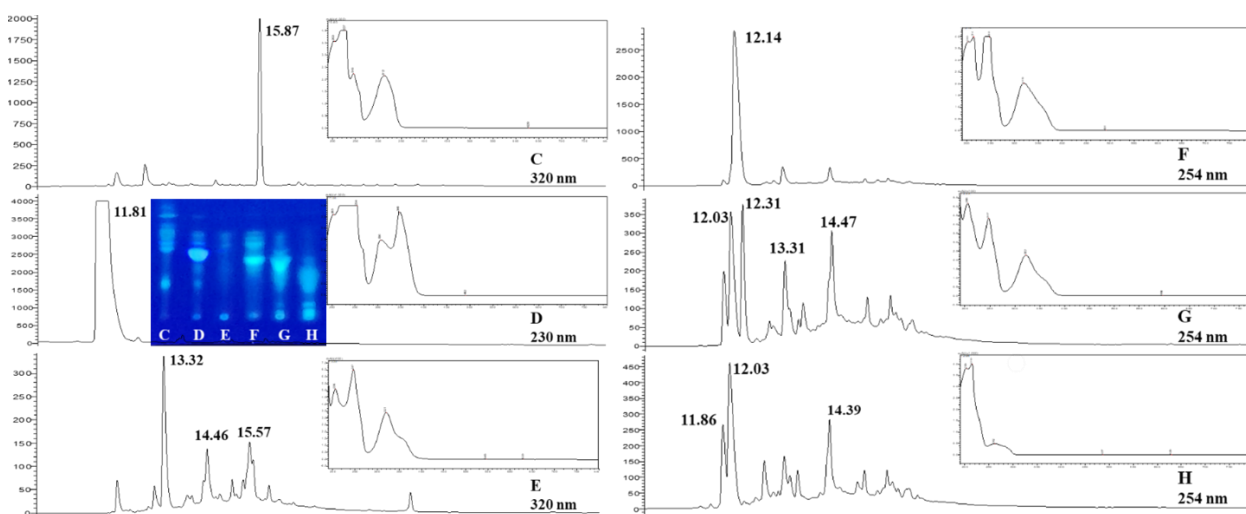
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO DE PNPS – HARMINA E DMT

4.1.1 Harmina

A fração rica em alcaloides do extrato de *B. caapi*, obtida por extração ácido-base, apresentou massa de 754 mg (0,43% de rendimento em relação a massa total - m_t), que após um subfracionamento em cromatografia em coluna resultou em 8 subfrações (A-H). A fração D, exibiu maior massa, sinal cromatográfico e padrão de absorção característicos de alcaloides β -carbolínicos via HPLC (Figura 10).

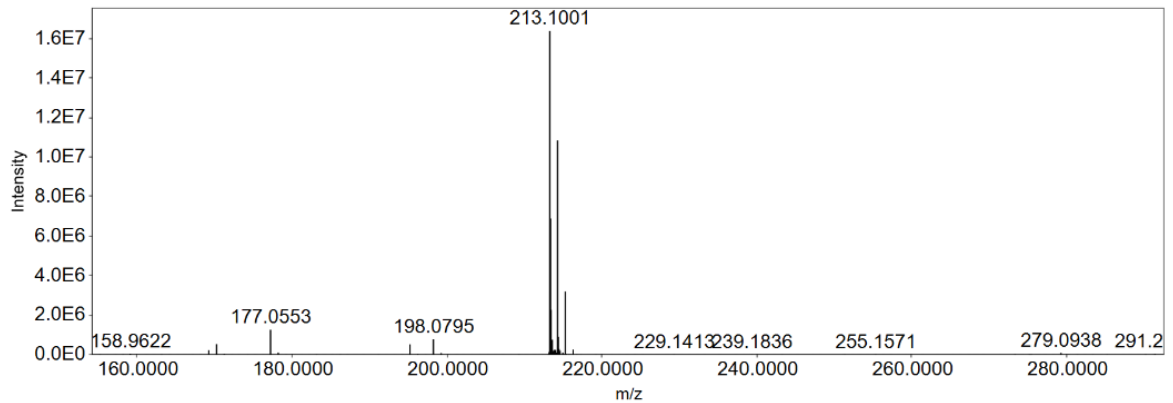
Figura 10 – Cromatograma de HPLC e perfil de absorção de UV da fração D.



Fonte: Autor (2025).

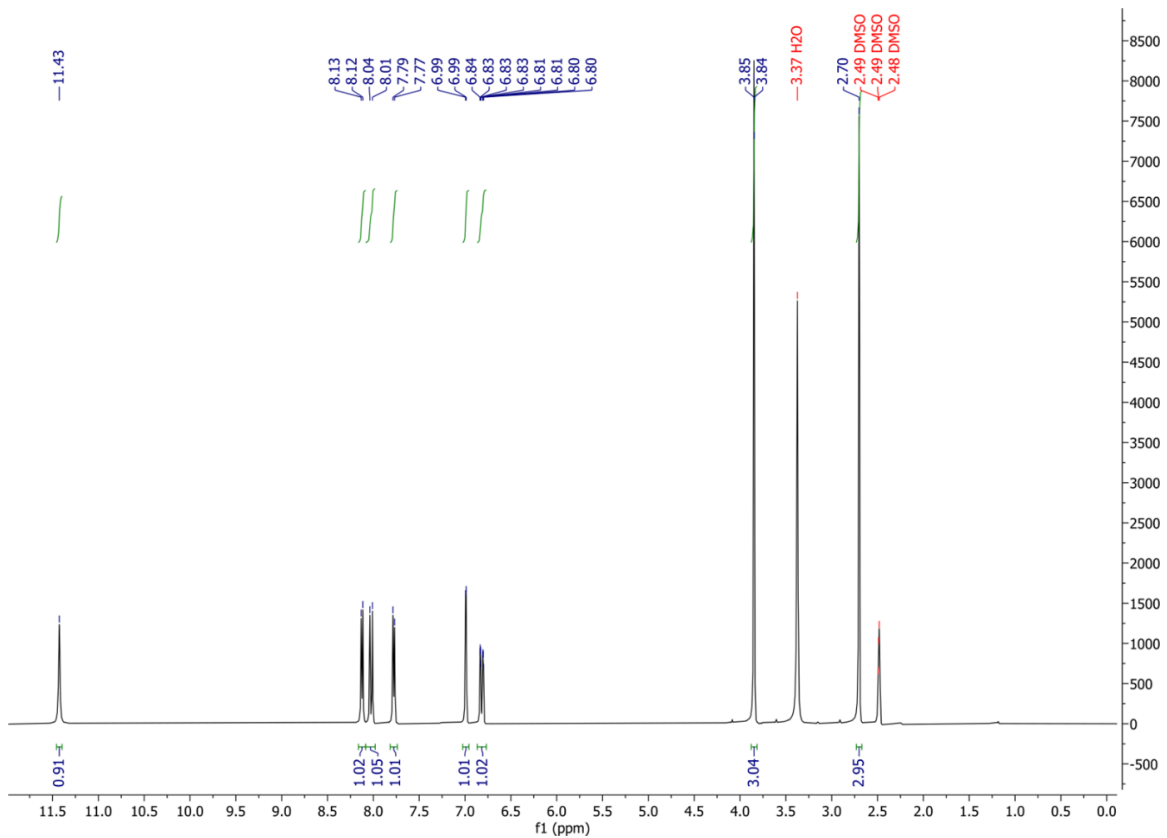
Essa fração foi então purificada por cromatografia em coluna, resultando na obtenção de uma massa de 335 mg de substância pura (rendimentos de 0,19% em relação a m_t e 44,43% em relação à fração alcaloídica). A substância isolada foi caracterizada como harmina via LC-HRMS (m/z 213,1001 $[M+H]^+$, fórmula calculada $C_{13}H_{12}N_2O$ com erro de 9,8 ppm) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H): δ 2,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,83 (d, 1H, 8,7 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, 5,3 Hz), 8,03 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,12 (d, 1H, 5,3 Hz), 11,43 (s, N-H) ppm (Figura 11, 12).

Figura 11 – Espectro de HRMS da harmina, ESI⁺ QTOF.



Fonte: Autor (2025).

Figura 12 – Espectro RMN de ¹H da harmina (300 MHz, DMSO-*d*₆).



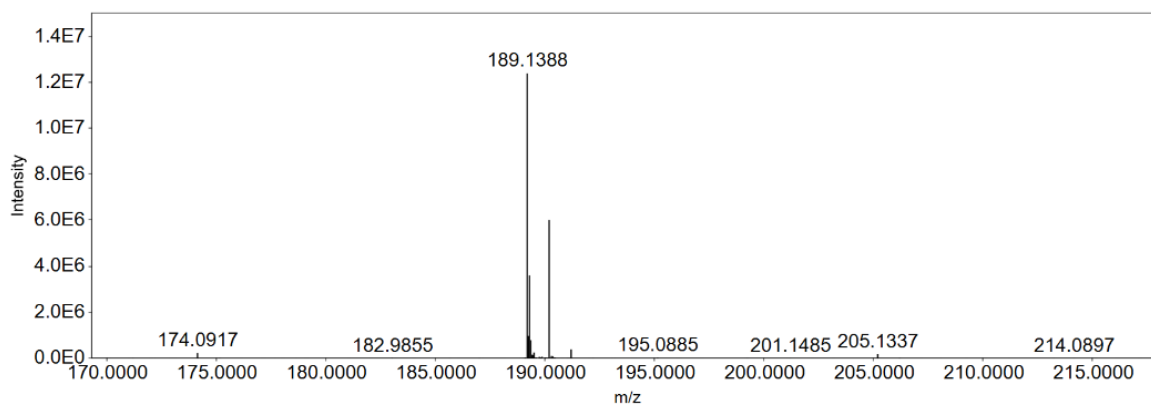
Fonte: Autor (2025).

4.1.2 DMT

A partir da metodologia utilizada para obtenção de DMT, adaptada do método denominado “Direto-Para-Base”, foram obtidos 789 mg de sólido cristalino (3,94% de rendimento) a partir de uma única etapa de extração e uma etapa de purificação.

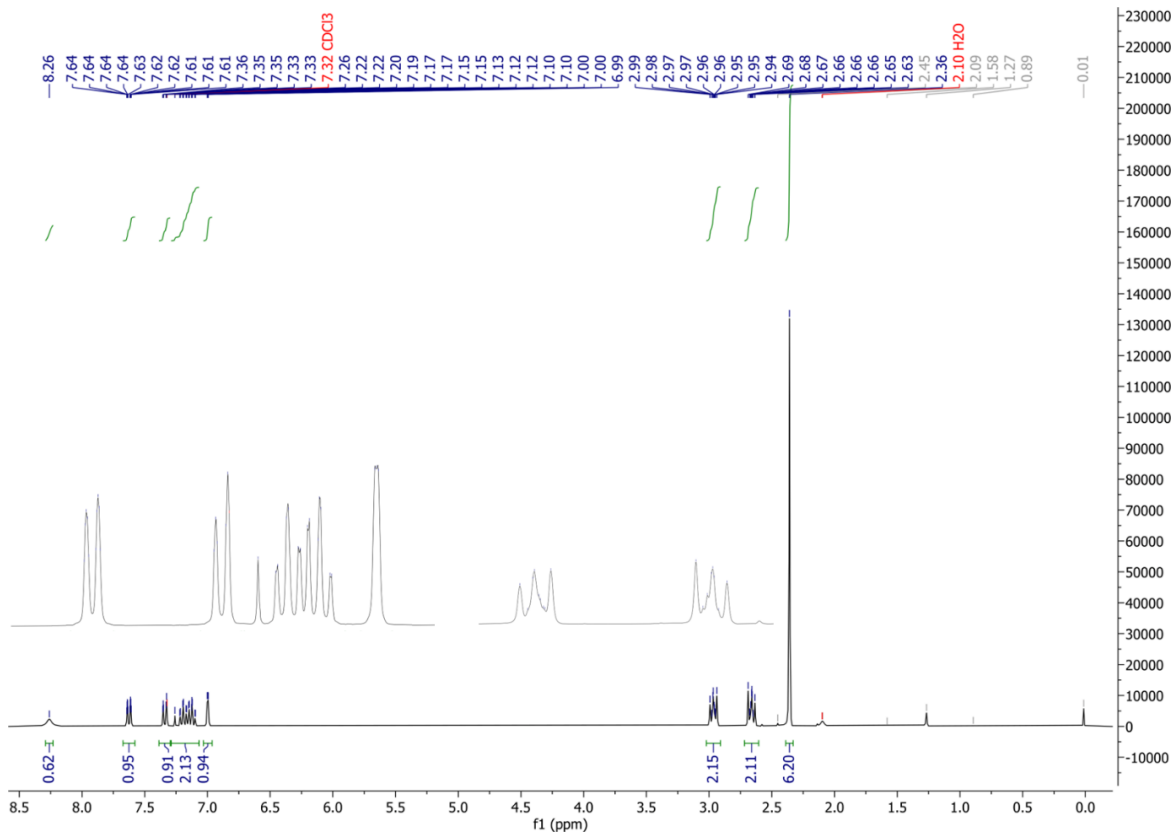
O sólido isolado foi caracterizado como DMT via LC-HRMS (m/z 189,1388 $[M+H]^+$, fórmula calculada $C_{12}H_{16}N_2$ com erro de 1,06 ppm) e RMN de 1H : δ 2,36 (s, 6H), 2,66 (t, 2H, 7,5 e 8,5 Hz), 2,96 (t, 2H, 7,5 e 8,5 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, 7 Hz), 7,22 (t, 1H, 7 Hz), 7,33 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, 7,8 Hz) e 8,26 (s, N-H) ppm (Figura 13, 14).

Figura 13 – Espectro de HRMS da DMT, ESI⁺ QTOF.



Fonte: Autor (2025).

Figura 14 – Espectro de RMN de 1H da DMT (300 MHz, $CDCl_3$).



Fonte: Autor (2025).

4.2 IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA DE AMOSTRAS VEGETAIS

A maior parte das amostras vegetais foram coletadas, em diferentes locais da região de Alfenas e Areado – MG, com uma exceção, AII, que foi coletada no município de Itajubá – MG. Para essas amostras, foram realizadas essencialmente 3 trabalhos de campo para a coleta das amostras devido a sazonalidade e disponibilidade.

Uma primeira coleta serviu para a localização de diferentes árvores de Angico (nome popular para *Anadenanthera*) no período de junho/2024. O material obtido nessa coleta não permitiu a identificação botânica das espécies, uma vez que não foram obtidos frutos e flores, mas permitiu a identificação como membras da família Fabaceae.

Uma segunda coleta, no período de agosto/2024 permitiu a obtenção dos frutos e sementes dos respectivos indivíduos da primeira coleta. A partir deste material foi possível a identificação da maior parte dos indivíduos como do gênero *Anadenanthera* Speg., e um indivíduo provavelmente de *Leucochloron incuriale* (Vell.) Barneby & J.W.Grimes.

Por fim, uma última coleta, no período de outubro/2024, permitiu a obtenção de flores, o que levou a identificação das espécies: *A. peregrina* var. *falcata* (Benth.) Altschul (ASH1 e AII), *A. peregrina* (L.) Speg var. *peregrina* (ASH3 e AU3) e *L. incuriale* (ASH4). Para apenas um dos indivíduos não foi possível obter ainda amostras com flores, ASH2, que continuou identificada parcialmente como *A. colubrina* var. *cebil* (Griseb.) Altschul.

As amostras coletadas foram tombadas inicialmente no herbário UALF (coletas 1 e 2), e para auxílio na identificação, posteriormente no herbário AFR (coleta 3), situado no Jardim Botânico de Poços de Caldas – MG, realizada pelo biólogo Jerônimo Schultz da Silva, que também identificou a amostra de “Morning Glory” como *Ipomoea purpurea* (L.) Roth. As amostras de fácil identificação foram tombadas apenas no herbário UALF.

Informações sobre as amostras coletadas estão contidas na tabela 2. Ambos os herbários são cadastrados no sistema de gerenciamento de coleções botânicas – JABOT, e as exsicatas digitalizadas podem ser consultadas em <https://jabot.jbrj.gov.br/v3/consulta.php>.

Tabela 2 – Amostras vegetais obtidas e informações sobre coleta e depósito.

(continua)

Amostras	Fonte	Origem	Localização	Data de coleta	Código (UALF)	Código (AFR)
<i>B. caapi</i> (liana)	Coletado	Jundiaí – SP	23°10'10" S, 46°52'14" W	3/6/24	3770	..

Tabela 2 – Amostras vegetais obtidas e informações sobre coleta e depósito.

(conclusão)

Amostras	Fonte	Origem	Localização	Data de coleta	Código (UALF)	Código (AFR)
<i>M. tenuiflora</i> (raízes)	Adquirido comercialmente	Casa Nova – BA	Não informado	27/5/24
<i>I. purpurea</i> (sementes)	Coletado	Alfenas – MG	21°25'47" S, 45°57'0,7" W	2/5/24	..	7157
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - ASH1 (casca e sementes)	Coletado	Areado – MG	21°21'15" S, 46°02'8" W	23/8/24	3773 / 3785	7154
<i>A. colubrina</i> var. <i>cebil</i> - ASH2 (casca e sementes)	Coletado	Areado – MG	21°21'15" S, 46°02'7" W	23/8/24	3774	..
<i>A. peregrina</i> var. <i>peregrina</i> ASH3 (casca e sementes)	Coletado	Areado – MG	21°21'15" S, 46°02'5" W	23/8/24	3775 / 3786	7155
<i>Leucochloron incuriale</i> - ASH4 (casca e sementes)	Coletado	Areado – MG	21°21'15" S, 46°02'6" W	23/8/24	3776 / 3787	7156
<i>A. peregrina</i> - AU3 (casca e sementes)	Coletado	Alfenas – MG	21°26'55" S, 45°56'52" W	26/8/24	3777 / 3788	7153
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - AI1 (casca e sementes)	Coletado	Itajubá – MG	22°24'45" S, 45°26'21" W	29/9/24	3782	7152

Fonte: Autor (2025).

4.3 PREPARO DE EXTRATOS BRUTOS VEGETAIS

Foram preparados extratos brutos de todas amostras vegetais coletas com rendimentos calculados com base no percentual de massa restante após o preparo (Tabela 3). Os rendimentos de cada extrato variaram conforme a matriz e espécie, sendo o menor rendimento o das sementes de *I. purpurea* (7,8%) e o maior rendimento o das raízes de *M. tenuiflora* (30%). Para as amostras de angico (*Anadenanthera* spp. e *L. incuriale*), os rendimentos tanto para os extratos de cascas quanto de sementes ficaram na faixa de 17 a 25%. Para as últimas duas matrizes diferentes, ambas componentes da bebida Ayahuasca, os extratos das folhas de *P.*

viridis e cipó de *B. caapi* tiveram um rendimento de 13,2 e 16,4%, respectivamente.

Tabela 3 – Rendimentos dos extratos brutos preparados a partir das amostras vegetais.

Amostras – Código	Massa (mg)	Rendimento (%)
<i>B. caapi</i> (liana) – BC	39,47	13,2
<i>P. viridis</i> (folhas) – PV	49,33	16,4
<i>M. tenuiflora</i> (raízes) – MT	90,03	30,0
<i>I. purpurea</i> (sementes) – PV	23,40	7,8
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - ASH1 (casca)	74,97	25,0
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - ASH1 (sementes)	58,47	19,5
<i>A. colubrina</i> var. <i>cebil</i> - ASH2 (casca)	64,83	21,6
<i>A. colubrina</i> var. <i>cebil</i> - ASH2 (sementes)	73,50	24,5
<i>A. peregrina</i> var. <i>peregrina</i> - ASH3 (casca)	67,20	22,4
<i>A. peregrina</i> var. <i>peregrina</i> - ASH3 (sementes)	67,23	22,4
<i>L. incuriale</i> - ASH4 (casca)	52,83	17,6
<i>L. incuriale</i> - ASH4 (sementes)	72,47	24,2
<i>A. peregrina</i> - AU3 (casca)	57,93	19,3
<i>A. peregrina</i> - AU3 (sementes)	64,97	21,7
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - AI1 (casca)	69,80	23,3
<i>A. peregrina</i> var. <i>falcata</i> - AI1 (sementes)	66,57	22,2

Fonte: Autor (2025).

Como uma medida de controle de qualidade e eliminação de potenciais sinais de ruídos ou contaminantes nas análises (CQ-3), foram preparadas 3 amostras de brancos de extração (B1-B3), que foram submetidas a todos os passos do preparo dos extratos, a fim de se detectar interferentes analíticos oriundos de materiais e solventes utilizados no processo. Como esperado, todas as amostras de branco de extração tiveram rendimentos igual ou próximos a zero.

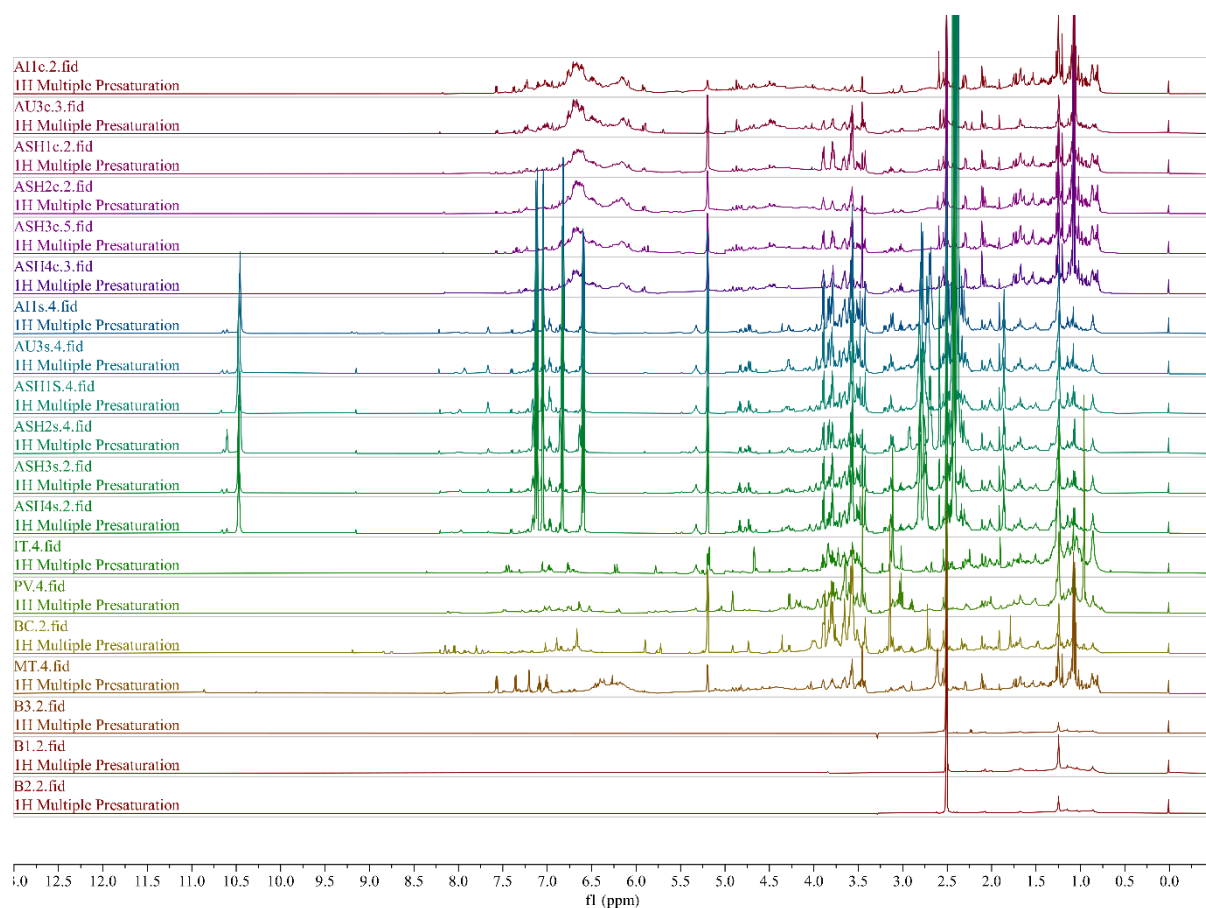
4.4 PERFIS METABÓLICOS

4.4.1 Perfil metabólico das amostras analisadas – visão geral

As análises realizadas permitiram compreender melhor o perfil metabólico das matrizes, que apresentaram padrões de distribuição interessantes tanto via RMN (Figura 15), quanto via LC-HRMS (Figura 16).

Nos espectros de RMN, foi possível observar sinais distintos para amostras de sementes na região de δ 6-8 ppm, relacionados a hidrogênios ligados a anéis aromáticos, além de um sinal intenso em δ 10,5 ppm, relacionado possivelmente a hidrogênios ligados a heteroátomos em sistemas aromáticos ou hidroxilas/aminas ligadas a sistemas aromáticos.

Figura 15 – Perfil espectroscópico dos extratos analisados na faixa de δ 0-13 ppm.

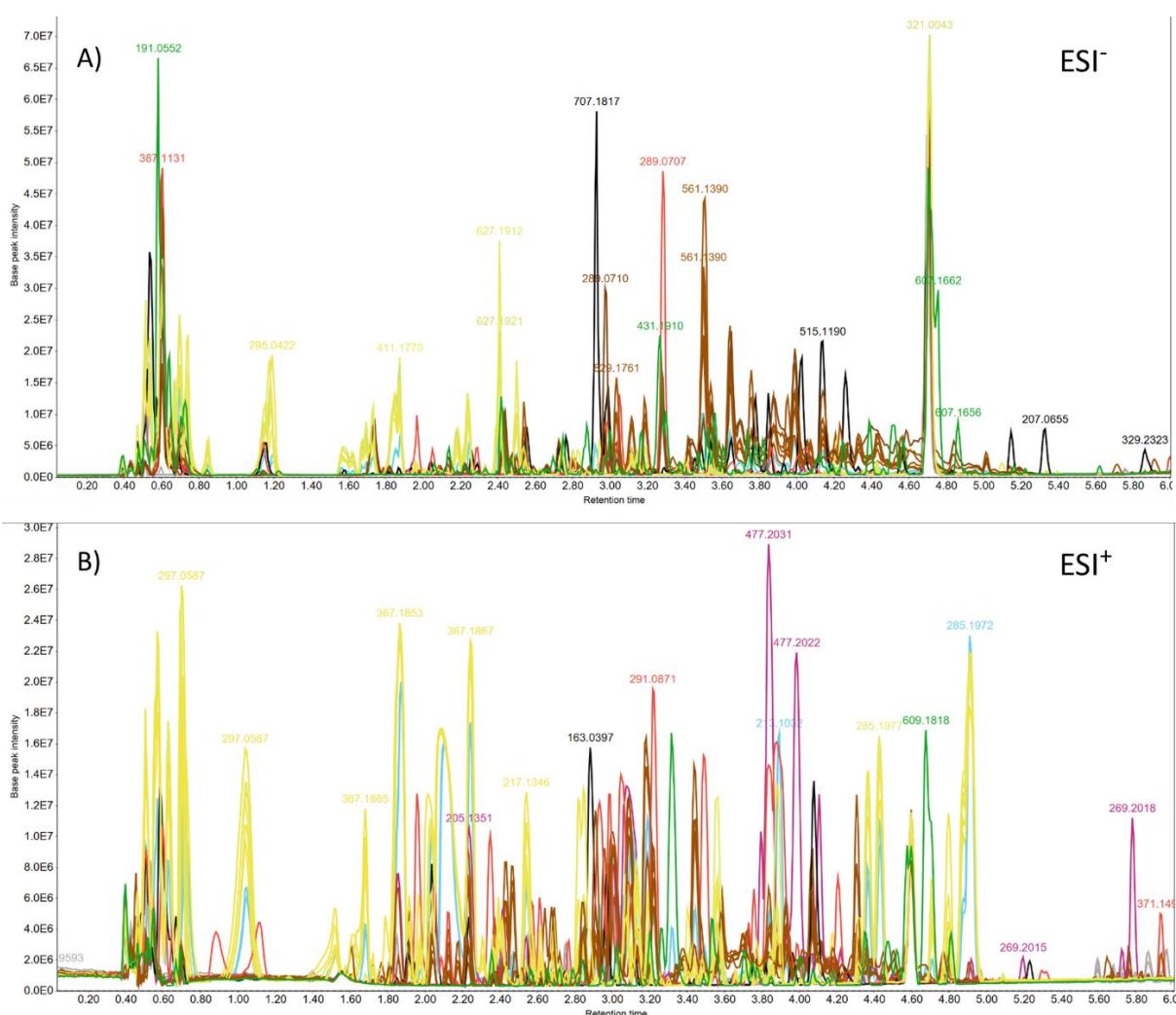


Fonte: Autor (2025). MestRe Nova 14.2.0.

A partir dos dados de LC-HRMS, foi possível observar uma melhor distinção das amostras em ESI⁺, com sinais também evidentes para amostras de sementes. Uma vez que a

maior parte das amostras é conhecida por conter alcaloides bioativos, era esperado que ocorresse uma boa ionização dessas substâncias. De fato, isso pode ser observado através da amostra CQ-2, onde foi possível ver que diferentes alcaloides triptamínicos utilizados como padrões químicos de referência, apresentaram boa ionização no modo positivo. Foi observado também que a grande maioria das substâncias presentes nos extratos apresentaram tempo de retenção menor até 6 min., onde após esse tempo sinais prevalentes e mais intensos eram oriundos das amostras de branco de extração – CQ-3.

Figura 16 – Perfil cromatográfico dos extratos analisados na faixa de 0-6 min.

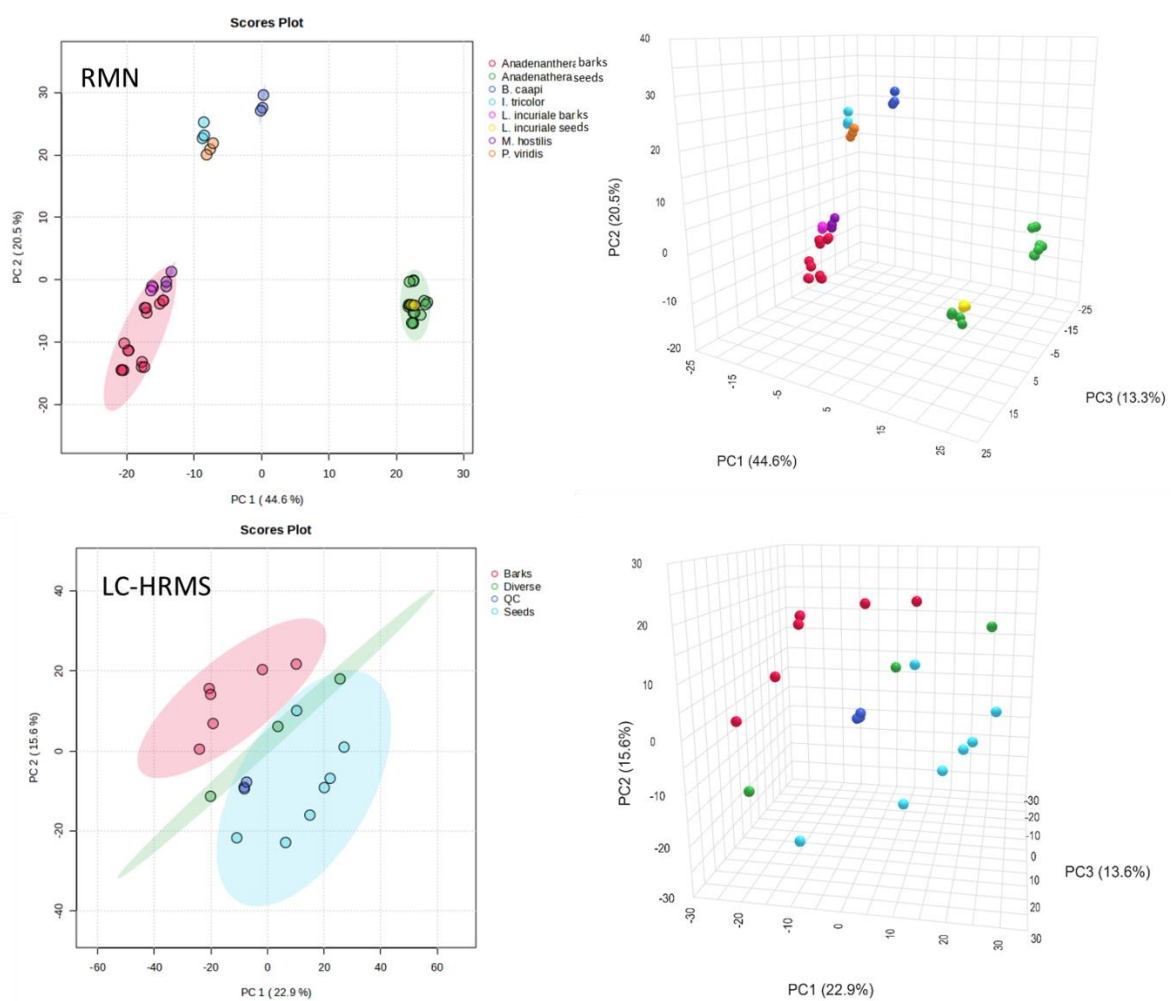


Fonte: Autor (2025). MZmine 4.3.0.

Para uma melhor visualização do grau de dispersão das amostras com maior variabilidade do conjunto de dados, independentemente de sua classe, foi realizada uma PCA, que revelou uma boa distribuição das amostras (Figura 17). A PCA é uma análise multivariada

não supervisionada, que permite reduzir a variação de conjunto de dados com muitas variáveis, como dados os dados de RMN e LC-HRMS (Yi *et al.*, 2016). Assim como outros métodos não supervisionados, a PCA facilita a visualização da distribuição das amostras e, portanto, em termos gerais, é a primeira escolha para explorar a estrutura geral de um conjunto de dados de metabolômica (Yi *et al.*, 2016).

Figura 17 – Gráficos de PCA 2D e 3D dos dados de RMN e LC-HRMS dos extratos analisados.



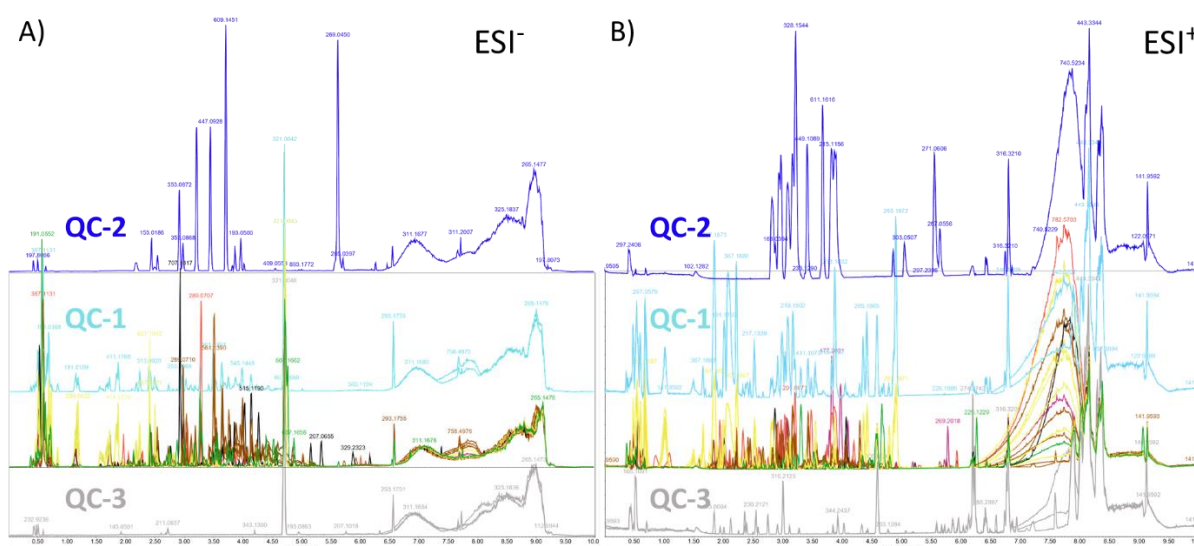
Fonte: Autor (2025). MetaboAnalyst 6.0.

Ambos os gráficos de PCA de dados de RMN e de LC-HRMS resultaram em uma distribuição semelhante entre amostras, o que é esperado uma vez que estão presentes diferentes tipos de matrizes vegetais: cascas, sementes, liana, folhas, raízes, refletindo a consistência de perfis obtidos por técnicas complementares. Assim, foi possível observar dois grupos distintos bem definidos, formados pelas amostras de sementes e de cascas, e um grupo diverso, incluindo os extratos da liana *B. caapi*, das folhas de *P. viridis* e de sementes de *I. tricolor*.

Adicionalmente, foi observado pelo gráfico de PCA dos dados de RMN que os extratos de raízes de *M. tenuiflora* apresentaram próximos aos das amostras de cascas de *Anadenanthera*, sugerindo semelhanças na composição química dessas matrizes vegetais.

No contexto das análises de RMN, onde a técnica apresenta grande reprodutibilidade devido a estabilidade instrumental, não foram necessários amostras adicionais de CQ além das amostras de branco de extração (CQ-3). Entretanto, para análises de LC-HRMS, onde há maior suscetibilidade de variação instrumental, a utilização de amostras de CQ se mostrou fundamental para a qualidade de processamento após a aquisição (Figura 18).

Figura 18 – Amostras de CQ utilizadas nas análises de LC-HRMS.



Fonte: Autor (2025). MZmine 4.3.0.

Foram utilizadas misturas de amostras como padrão de qualidade (CQ-1), e o agrupamento próximo ao centro dos eixos das componentes indica qualidade na aquisição e processamento de dados. Além desse tipo de controle, a utilização dos controles CQ-2 (mistura de padrões químicos de referência) e CQ-3 (brancos de extração), bem como de padrão interno, são importantes para a análise de dados metabolômicos de LC-HRMS. O emprego de controles do tipo CQ-2 permite a compreensão do comportamento cromatográfico e de ionização das diferentes classes, auxilia na anotação e identificação de substâncias, além de fornecer informações sobre o erro de massa do instrumento. Brancos de extração, por sua vez, permitem a eliminação de sinais de contaminações do preparo de amostra (solventes, impurezas, etc) e indicam as regiões cromatográficas de interesse.

Com base nos resultados observados, é possível observar a clara distinção do perfil

químico de amostras de extratos de cascas e sementes evidenciado pela PCA. Essa observação levou ao direcionamento de análises adicionais utilizando-se das amostras de sementes e cascas de *A. peregrina*, uma vez que para essa espécie foram obtidas 4 replicatas biológicas englobando 2 variedades - *A. peregrina* var. *falcata* (Benth.) Altschul (ASH1 e AI1), *A. peregrina* (L.) Speg var. *peregrina* (ASH3 e AU3). Além disso, dentre as amostras deste trabalho, *A. peregrina* consta como a espécie menos estudada, e os estudos disponíveis são concentrados nas décadas de 40-80, o que reforça a necessidade de análises.

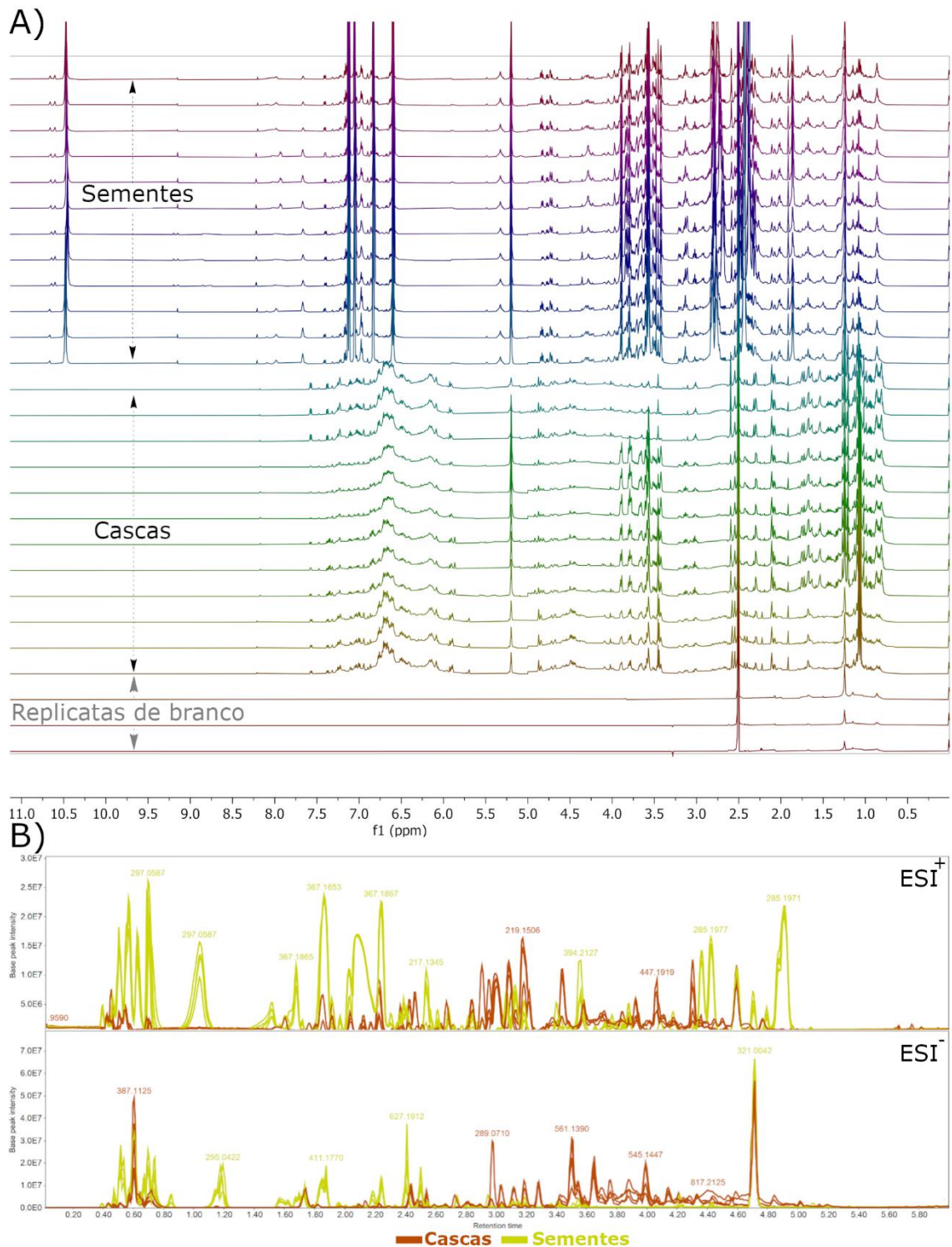
4.4.2 Perfil de triptaminas nas sementes e cascas de *A. peregrina*.

As sementes de *Anadenanthera* são conhecidas pela presença abundante de 5-OH-DMT, que na maioria dos relatos é a única substância a ser isolada das sementes (Fish; Johnson; Horning, 1955; Pachter; Zacharias; Ribeiro, 1959; Stromberg, 1954). Entretanto, Schultes *et al.* (1977), em um dos únicos estudos fitoquímicos sobre cascas de *Anadenanthera*, e também um dos únicos sobre o gênero utilizando técnicas analíticas hífenadas (CG-MS), evidenciam a presença de outras triptaminas nas sementes, incluindo DMT e 5-MeO-DMT. Estes dois últimos PN foram também encontrados em cascas de espécies de *Anadenanthera* no mesmo trabalho (Schultes *et al.*, 1977).

No presente trabalho, foram estudadas sementes e cascas de 4 indivíduos de *A. peregrina* coletadas, incluindo as duas variações existentes quanto a seus perfis metabólicos. Não foram incluídas nessas análises subseqüentes amostra coletada de *A. colubrina*, que não foi identificada botanicamente com certeza por falta de estruturas florais, bem como a amostra identificada como *L. incuriale*, não foram incluídas nesta análise.

Tanto o perfil cromatográfico (LC-MS) quando espectroscópico (RMN) dos extratos de sementes e cascas de *A. peregrina* apresentaram uma distribuição característica, com sinais de RMN na região de δ 6-11ppm (Figura 19 – A), e picos de LC-HRMS na região de 1-5 min. (Figura 19 – B) particulares para as amostras de extratos de sementes. Esta distinção foi corroborada pela análise multivariada PCA (Figura 20), na qual os extratos de casca e sementes formaram grupo bem definidos, refletindo a diferença química das diferentes matrizes analisadas. De forma notável, as replicatas biológicas de extratos de sementes de *A. peregrina* se apresentaram uma sobreposição no gráfico de PCA dos dados de LC-HRMS, indicando uma composição química muito semelhante entre os diferentes indivíduos.

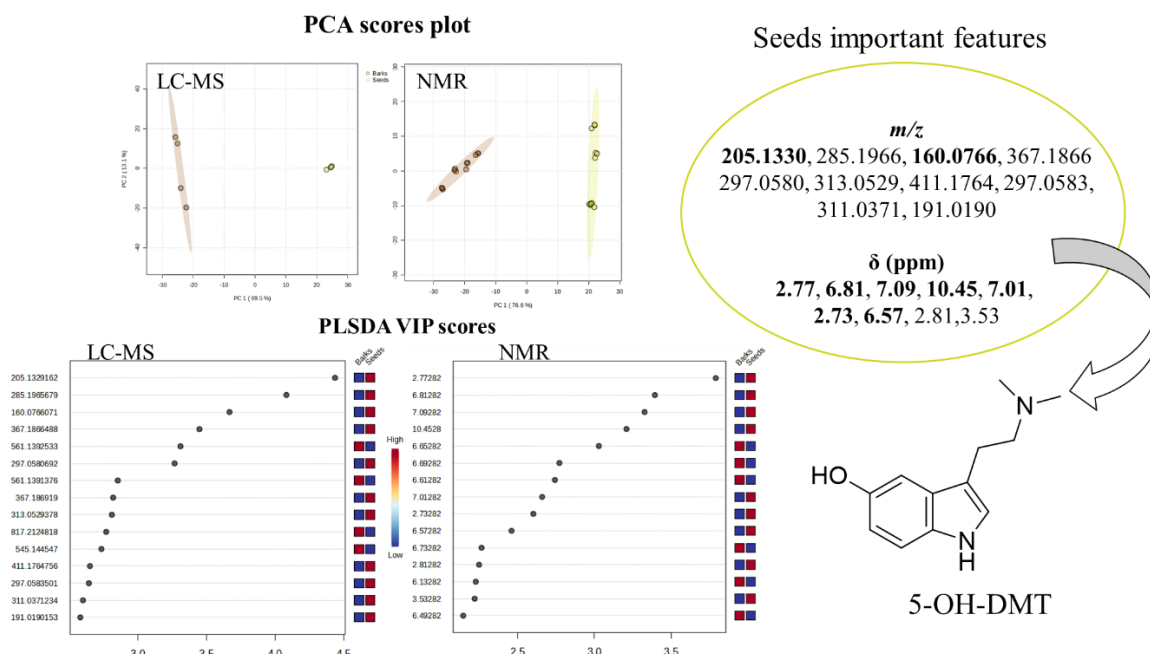
Figura 19 – Perfil cromatográfico e espectroscópico de sementes e cascas de *A. peregrina*



Fonte: Autor (2025). GIMP 2.10.

Legenda: A) Perfil de ¹H-NMR dos extratos de sementes e cascas de *A. peregrina* e amostras de branco na faixa de δ 0-11ppm. B) Cromatogramas de pico base (BPI) por LC-HRMS dos extratos de sementes e cascas de *A. peregrina* nos modos positivo (ESI⁺) e negativo (ESI⁻) de ionização, na faixa de 4-6 min.

Figura 20 – Gráficos de PCA e VIPs da PLSDA, de RMN e LC-HRMS dos extratos de sementes e cascas de *Anadenanthera*.



Fonte: Autor (2025).

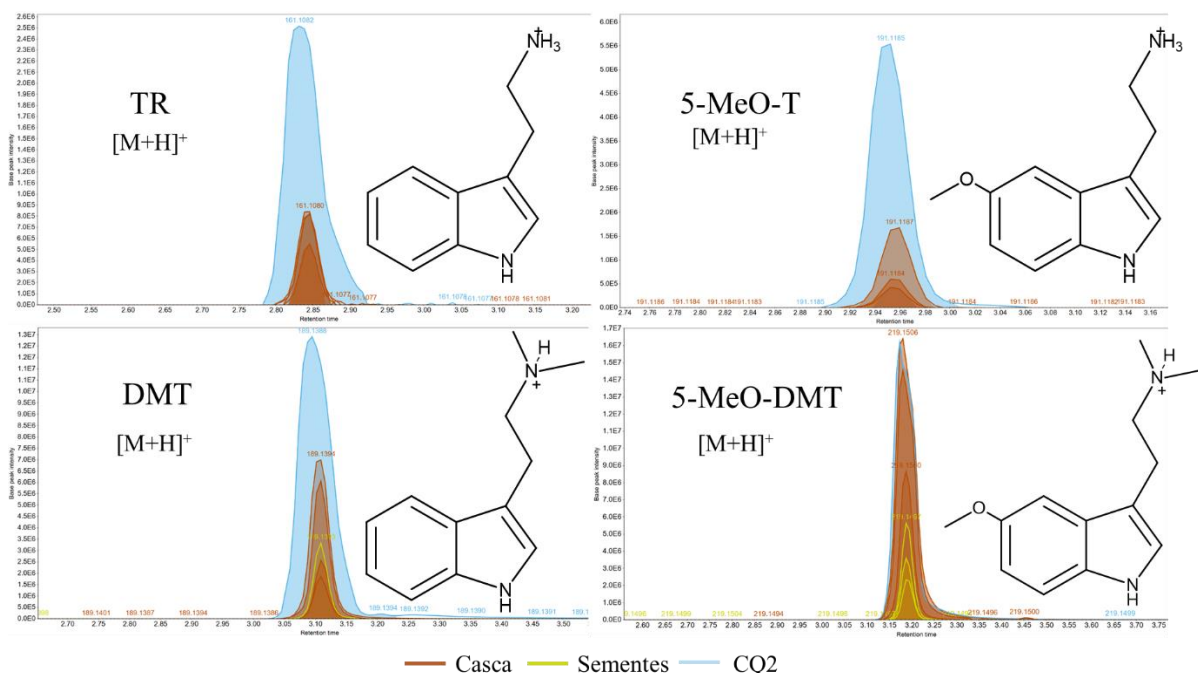
Para se explorar as principais variáveis responsáveis pela diferenciação de amostras de cascas e sementes, foi realizada uma análise supervisionada por PLSDA. Nesta análise foram observados valores de m/z e δ discriminantes para diferenciação dos grupos (Figura 21). O valor de m/z com maior pontuação de pontuação de variáveis importantes para a projeção (VIP) foi de 205,1330, anotado como 5-OH-DMT (2,08 min., $[M+H]^+$, $C_{12}H_{16}N_2O$, erro -2,92 ppm).

A anotação é corroborada pela presença do íon m/z 160,0766 (2,08 min.) entre os valores mais altos de VIP, uma vez que este valor é observado para o íon formado na fonte de ionização a partir da perda neutra do grupo dimetilamina (-45 Da) da 5-OH-DMT $[M+H-NH(CH_3)_2]^+$. Além disso, sinais de RMN nas regiões de δ 2,77, 6,81, 7,09, 10,45, 7,01, 2,73 e 6,57 ppm, listados como com maiores valores de VIP, são relacionados a 5-OH-DMT (Moreira *et al.*, 2015), fornecendo evidências complementares que reforçam a presença desse alcaloide.

Para complementar esta observação, foi realizada uma análise do perfil de triptaminas nos extratos de cascas e sementes. Utilizando-se os padrões químicos de referência utilizados, foi possível observar a presença de 5-MeO-T, DMT e TR nas amostras através da comparação de massa de alta resolução e tempo de retenção, caracterizando anotações de nível 1 de confiança, conforme as recomendações da “Metabolomics Standards Initiative” (MSI) (Sumner *et al.*, 2007). 5-MeO-DMT (m/z 219,1500, 3,18 min., $[M+H]^+$, $C_{13}H_{18}N_2O$, erro 3,5 ppm) foi

também anotada através da massa de alta resolução e análise do espectro de MS/MS (Tabela 4, Figura 21).

Figura 21 – Cromatogramas extraídos para as triptaminas anotadas em *A. peregrina* por LC-HRMS.



Fonte: Autor (2025). MZmine 4.3.0.

Legenda: Cromatogramas de amostras de semente em marrom, de sementes em amarelo, e CQ-2 (padrões químicos de referência) em azul.

Em adição, outras substâncias cujos padrões de referência não eram disponíveis, além da comparação da massa de alta resolução, foram analisados espectros de MS/MS correspondentes, e comparados com dados disponíveis na literatura ou em bases de dados espectrais, como “Mass Bank of North America - MoNA” e “Global Natural Products Social Molecular Networking - GNPS” (Wang *et al.*, 2016), assim como descrito para 5-OH-DMT e 5-MeO-DMT. Este tipo de anotação configura uma anotação em nível 2 de confiança (Schymanski *et al.*, 2014; Sumner *et al.*, 2007). Foram anotadas neste nível de confiança os derivados triptamínicos 5-HT, 5-OH-DMT, 5-MeO-DMT, *N*-metiltriptamina (NMT), 5-hidroxi-*N*-metiltriptamina (5-OH-NMT) e 5-metoxi-*N*-metiltriptamina (5-MeO-NMT) (Tabela 4). Foi preconizado um erro de massa de no máximo 10 ppm, juntamente com a presença de ao menos 2 íons fragmentos, e um valor de tempo de retenção condizente com as propriedades físico-químicas previstas para cada substância, para se caracterizar as anotações. No caso das substâncias com disponibilidade de padrões de referência, apenas a massa e exata e tempo de

retenção foram suficientes para a anotação.

Tabela 4 – Perfil de triptaminas anotadas em extratos de cascas e sementes de *A. peregrina*.

PN	MSI	Aduto observado	TR	<i>m/z</i> observada	Erro (ppm)	Fragmento(s) (MS/MS) diagnóstico
5-MeO-DMT	2	[M+H] ⁺	3,18	219,1500	3,5	174,0921, 159,0685, 131,0731
5-MeO-NMT	2	[M+H] ⁺	3,09	205,1344	4,4	174,0922, 159,0685, 131,0730
5-OH-NMT	2	[M+H] ⁺	2,03	191,1187	4,2	160,0762, 142,0655, 132,0811
5-MeO-T	1	[M+H] ⁺	2,95	191,1185	3,0	174,0919, 159,0686, 131,0729
NMT	2	[M+H] ⁺	3,01	175,1240	-5,7	144,0812, 132,0812
DMT	1	[M+H] ⁺	3,11	189,1393	3,6	144,0813, 117,0672
TR	1	[M+H] ⁺	2,84	161,1080	4,2	144,0812, 117,0622
5-HT	2	[M+H] ⁺	1,91	177,1028	3,4	160,0764, 132,0811
5-OH-DMT	2	[M+H] ⁺	2,08	205,1329	-2,9	160,0765, 142,0658, 132,0814

Fonte: Autor (2025).

Tabela 5 – Distribuição de triptaminas em extratos de cascas e sementes de *A. peregrina*.

PN	Áreas do pico em LC-HRMS / ESI ⁺								
	CQ2	AI1		ASH1		ASH3		AU3	
		Casca	Semen	Casca	Semen	Casca	Semen	Casca	Semen
5-MeO-DMT	-	-	-	8,7E5	1,0E5	7,1E05	6,8E4	3,1E5	1,7E5
5-MeO-T	2E5	-	-	4,9E4	-	1,5E4	-	9,3E3	-
5-MeO-NMT	-	-	-	-	1,2E7	-	1,1E7	1E7	-
5-OH-NMT	-	-	1,1E7	2,6E6	-	2,2E6	1,1E7	3,7E6	1E7
NMT	-	1E7	-	7,8E6	-	9,2E6	-	8,9E6	-
DMT	8E5	2,6E5	9,3E4	7,3E04	-	2,0E5	-	5,2E4	-
TR	1,5E5	2,5E4	-	1,5E4	-	2,5E4	-	2,7E4	-
5-HT	-	-	2,9E6	5,3E6	-	3E6	6,2E6	3,1E6	2E6
5-OH-DMT	-	-	1,7E7	-	1,7E7	-	1,7E7	-	1,7E7

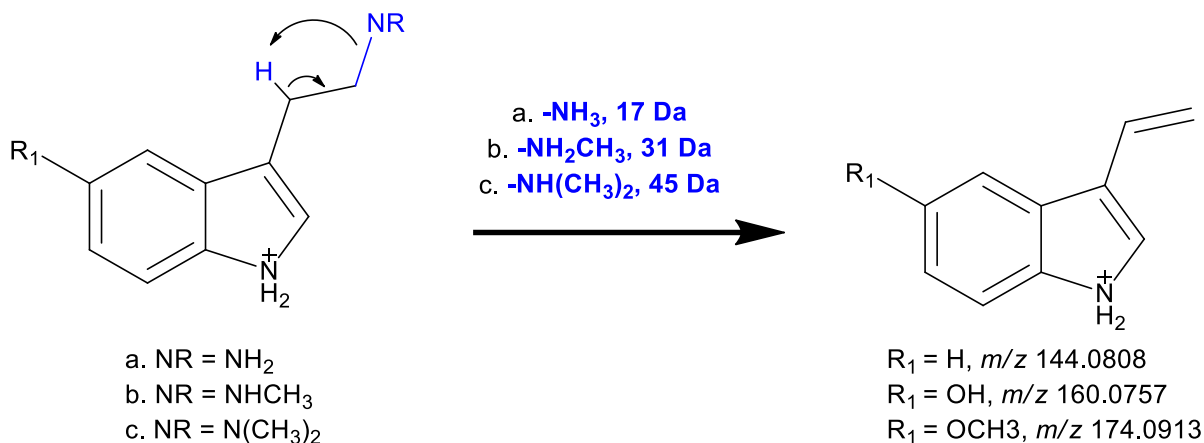
Fonte: Autor (2025).

Dentre os padrões de fragmentação em fase gasosa observados para triptaminas, o mecanismo predominante envolve a perda neutra do grupo amina, (NH₃, -17 Da; NH₂CH₃, -31 Da; NH(CH₃)₂, -45 Da), provavelmente via rearranjo remoto de hidrogênio. Esse mecanismo

envolve uma eliminação 1,2 intramolecular com a consequente formação de uma nova ligação π no íon fragmento detectado (Demarque *et al.*, 2016). Este mecanismo gera a formação de íons base distintos conforme o padrão de substituição das triptaminas. Por exemplo, a perda neutra do grupo amina resulta no pico base de m/z 144,08 no caso de triptaminas não substituídas (*e.g.* TR, NMT e DMT), m/z 160,08 para triptaminas hidroxiladas (*e.g.* 5-HT e 5-OH-DMT), e m/z 174,09 para triptaminas metoxiladas (*e.g.* 5-MeO-T, 5-MeO-NMT, 5-MeO-DMT) (Figura 22).

A importância dessa observação se dá no fato de que em alguns casos, como no caso da 5-HT, essa via de fragmentação mostrou ocorrer na fonte de ionização e resultar no íon fragmento como pico base do espectro de MS¹ ao invés do íon $[M+H]^+$. Isso reforça a importância da inspeção manual dos dados espectrais em qualquer análise envolvendo LC-HRMS (Theodoridis *et al.*, 2023). Desse modo, através do sinal do pico base nos espectros de MS/MS e a diferença entre o sinal respectivo referente ao íon $[M+H]^+$ é possível observar o tipo de substituição do anel indólico, e o tipo de amina – primária, secundária ou terciária.

Figura 22 – Mecanismo de fragmentação proposto para triptaminas.



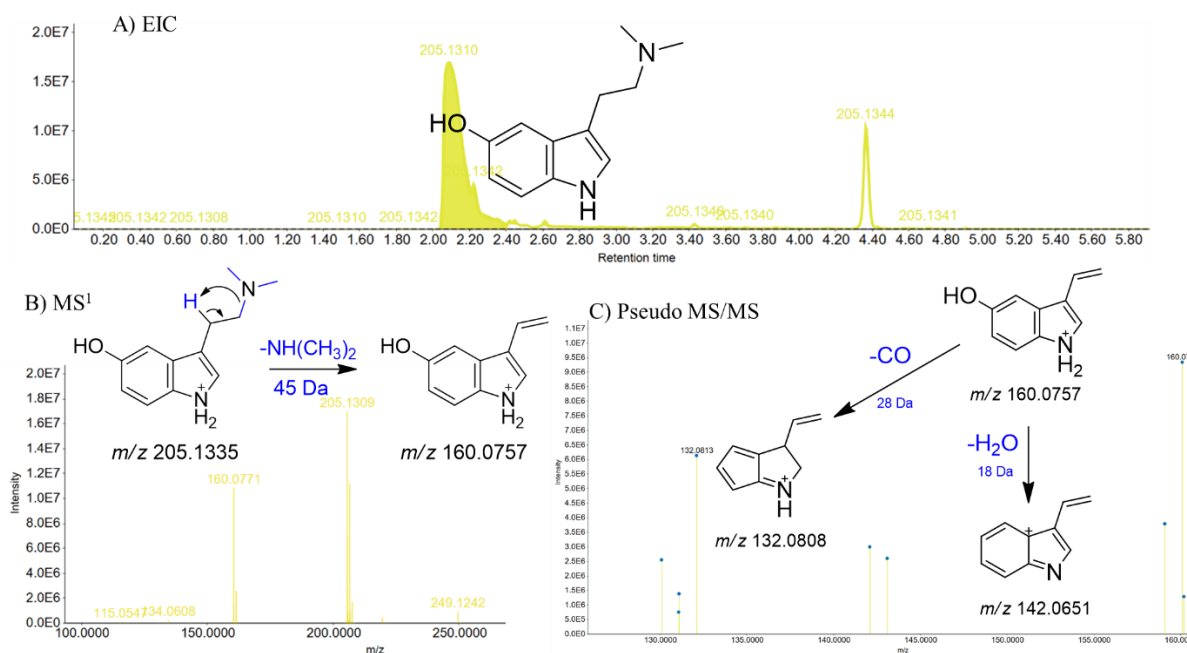
Fonte: Autor (2025). MZmine 4.3, ChemDraw Ultra 12.0.2.

Por exemplo, a 5-OH-DMT (2,08 min, m/z 205,1329 $[M+H]^+$, C₁₂H₁₆N₂O, erro 2,9 ppm) foi detectada apenas em extratos de sementes pela busca pela m/z e comparação do espectro de MS/MS com dados da literatura (Tabela 4, Figura 23 – A) (Vigerelli *et al.*, 2014). É possível observar a formação do íon fragmento principal $[M+H-NH(CH_3)_2]^+$ ocorrendo na fonte de ionização pela análise do espectro de MS¹ (Figura 23 – B). Além do fragmento principal, foram observadas prováveis perdas de água (-18 Da) e monóxido de carbono (-28) (Figura 23 – C).

Como é possível observar pelos gráficos e imagens, a 5-MeO-DMT foi detectada em amostras de cascas e sementes de todas amostras com exceção de AII (*A. peregrina* var.

falcata). 5-OH-DMT foi detectada apenas nas sementes de todas as amostras, como indicado pelas análises quimiométricas. 5-MeO-T foi detectada nas amostras de cascas de todos os indivíduos de *A. peregrina* onde foi encontrada 5-MeO-DMT e estando ausentes nas amostras de sementes. 5-MeO-NMT foi detectada nas cascas e sementes das mesmas amostras.

Figura 23 – Cromatograma extraído de 5-OH-DMT anotada em sementes de *A. peregrina*.



Fonte: Autor (2025). MZmine 4.3, ChemDraw Ultra 12.0.2.

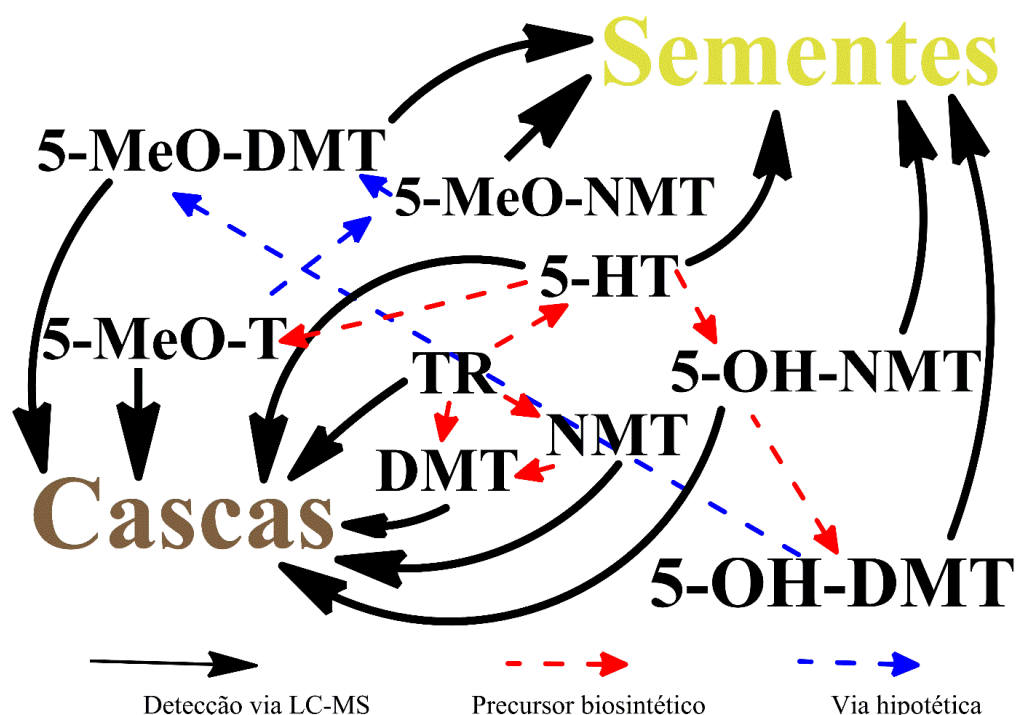
Em adição, TR, DMT e NMT foram anotadas em todas as amostras de casca, e em adição, DMT foi encontrada nas sementes de A11, a única amostra sem a presença de 5-MeO-DMT. Por fim, 5-HT e 5-OH-NMT foram encontradas tanto em amostras de cascas quanto de sementes. Esse padrão de distribuição metabólica pode revelar pontos importantes sobre a dinâmica do metabolismo especializado de *A. peregrina* (Figura 24).

Estes achados, por mais que preliminares, indicam um ponto interessante na via de biossíntese da 5-MeO-DMT em *A. peregrina*, que ainda é pouco explorada. Estudos anteriores reportam que em plantas essa via deve ocorrer através da *O*-metilação em 5-OH-DMT (Barman *et al.*, 2024; Fellows; Bell, 1971). Entretanto, como as análises deste trabalho indicam, a 5-OH-DMT, em plantas, pelo menos da espécie *A. peregrina*, está presente apenas nas sementes, o que é também corroborado pela literatura (Schultes *et al.*, 1977).

A alta concentração de 5-OH-DMT nas sementes e ausência nas cascas de *Anadenanthera* alinha-se contra a ideia de que a esta deva ser um intermediário de biossíntese

da 5-MeO-DMT, pelo menos nas cascas de *A. peregrina*. Por outro lado, este trabalho apresenta o primeiro relato da presença de 5-MeO-T em *Anadenanthera*, o que gera a hipótese do papel dessa substância nas vias de metabolismo de triptaminas no gênero.

Figura 24 – Esquema de distribuição de triptaminas observada nas cascas e sementes dos indivíduos de *A. peregrina* analisados.

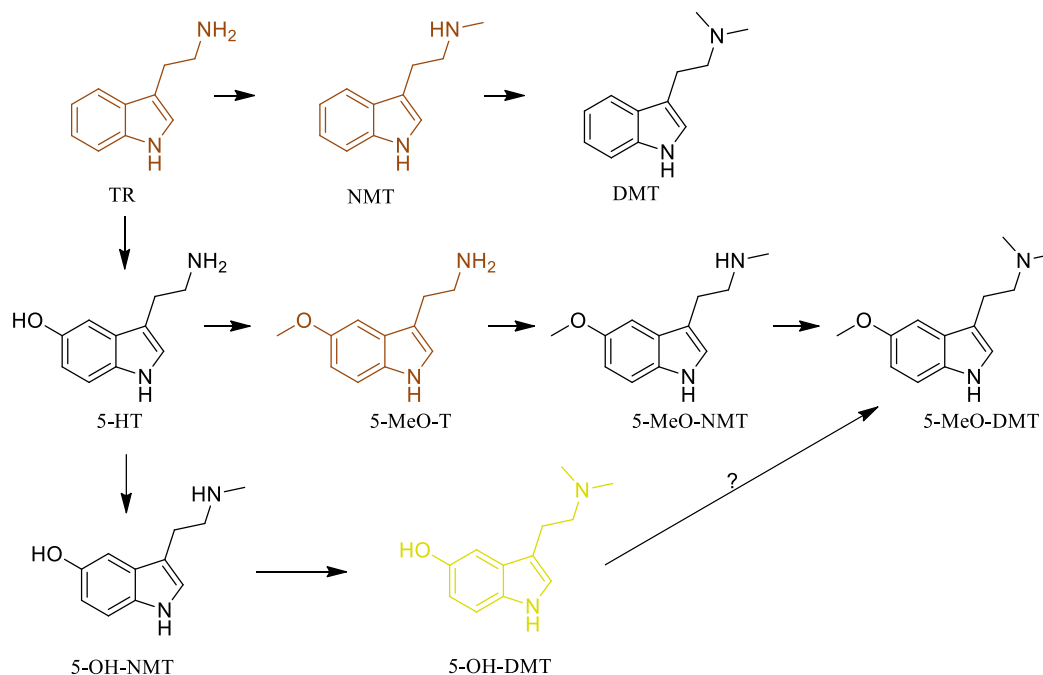


Fonte: Autor (2025).

A 5-MeO-T foi recentemente evidenciada como importante intermediária na biossíntese da melatonina em plantas, especialmente em condições de acúmulo de 5-HT, como durante períodos celulares de senescência (Negri *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2016). A formação de 5-MeO-T ocorre via *O*-metilação de 5-HT, que pode ocorrer via *N*-acetilserotonina metiltransferase (ASMT) (anteriormente conhecida como hidroxil-indol *O*-metiltransferase - HIOMT) ou da ácido cafeico *O*-metiltransferase (COMT) (Back; Tan; Reiter, 2016). A presença da 5-MeO-T nas cascas de *A. peregrina* ao invés de 5-OH-DMT, indica a possibilidade de a mesma ter o papel de precursora da 5-MeO-DMT, que assim como a TR na biossíntese de DMT, pode sofrer duas *N*-metilações sequenciais catalisadas por INMT/SAM para produzir 5-MeO-DMT. A presença do intermediário da primeira *N*-metilação da 5-MeO-DMT, 5-MeO-NMT (3,09 min., m/z 205,1344 $[M+H]^+$, erro 4,39 ppm) reforça esta hipótese.

Relatos indicam que essa via proposta é também plausível para a biossíntese de 5-MeO-DMT no sapo *I. alvarius* (Chen *et al.*, 2023; Erspamer *et al.*, 1967; Rodríguez *et al.*, 2017). Em relação a produção de 5-OH-DMT, a detecção de 5-HT (3,91 min., m/z 177,1028 $[M+H]^+$, erro 3,4 ppm) e 5-OH-NMT (2,03 min., m/z 191,1187 $[M+H]^+$, erro 4,2 ppm) nas sementes, corroboram propostas anteriores de que essa via ocorre por *N,N*-dimetilação de 5-HT (Chilton; Bigwood; Jensen, 1979). Como ponto de observação interessante, pode ser observado a ausência de TR e 5-MeO-T em extratos de sementes, onde por outro lado há presença a presença de 5-HT, 5-OH-NMT, 5-OH-DMT, e 5-MeO-DMT. Este padrão sugere a existência de vias preferenciais de metabolismo a depender do órgão vegetal, onde nas cascas a produção de 5-MeO-DMT ocorre via TR \rightarrow 5-MeO-T, e nos frutos a via ocorra via TR \rightarrow 5-HT \rightarrow 5-OH-NMT \rightarrow 5-OH-DMT \rightarrow 5-MeO-DMT, corroborando também com as hipóteses anteriores do papel da 5-OH-DMT como precursora de 5-MeO-DMT (Figura 25) (Berman *et al.*, 2024; Fellows; Bell, 1971), porém nos frutos de *A. peregrina*.

Figura 25 – Proposta das vias de biossíntese para as substâncias anotadas via LC-HRMS.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

Legenda: Estruturas coloridas de marrom: presença em cascas, apenas. Estrutura colorida em amarelo: presença em sementes, apenas. Estruturas coloridas em preto: presença em cascas e sementes.

No entanto, talvez a observação mais interessante seja de que esses achados indicam uma provável especialização metabólica direcionada ao acúmulo de triptaminas 5-substituídas

em *Anadenanthera*, principalmente 5-MeO-DMT e 5-OH-DMT. Esse acúmulo pode estar relacionado com mecanismos ecológicos do gênero ainda não elucidados. Gottlieb (1982) propôs que a ocorrência natural de PN específicos é ecologicamente e sistematicamente condicionada, e que seu uso tradicional, seja como venenos, enteógenos, ou remédios, pode estar correlacionada com a posição sistemática das espécies nas quais ocorrem (Gottlieb, 1982; Gottlieb; Borin; De Brito, 2002).

De fato, este metabolismo especializado de espécies de Angiospermas contendo triptaminas 5-substituídas, como *Anadenanthera* spp e *Virola* spp., é relacionado com a utilização das sementes e cascas dessas espécies para o preparo de rapés psicodélicos por diversas etnias indígenas distribuídas na América do Sul, principalmente na região amazônica (Schultes, 1984; Schultes; Hofmann; Rättsch, 2001). Neste contexto, poderia o metabolismo especializado de triptaminas 5-substituídas apresentar uma relação funcional para espécies superiores que acumulam estes PN?

Assim, mais do que reforçar a relevância dessa espécie no contexto etnobotânico e farmacológico sul-americano, esses achados abrem caminho para novas investigações sobre a regulação do metabolismo especializado em espécies produtoras de alcaloides indólicos, com potencial aplicação tanto na bioprospecção de PNP's quanto no maior entendimento da ecologia evolutiva dessa classe de metabólitos especializados.

4.5 NEUROPROTEÇÃO E NEUROPROLIFERAÇÃO

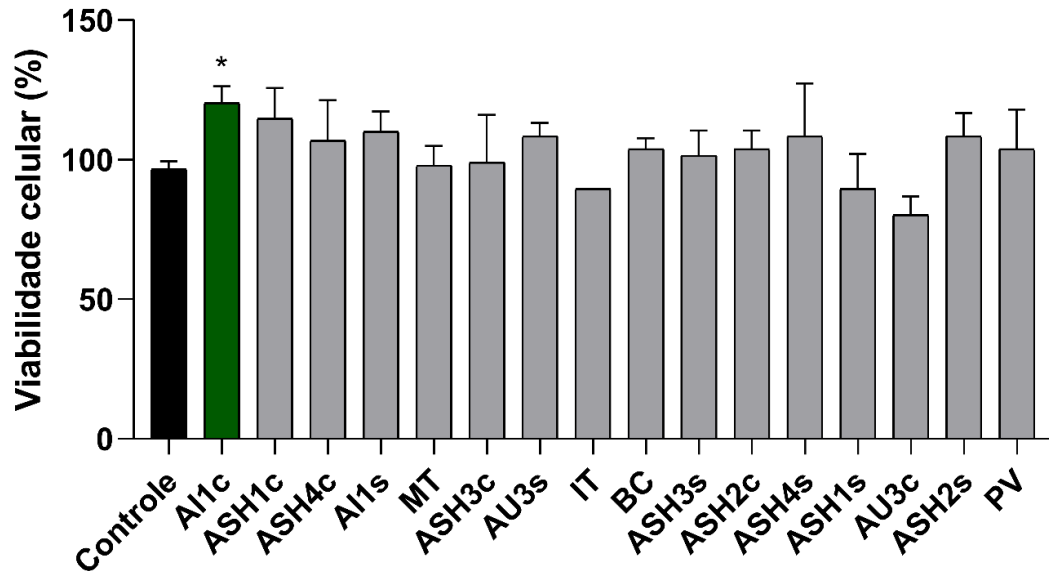
4.5.1 Resultados de ensaios *in-vitro*

Com relação aos ensaios farmacológicos realizados, na concentração avaliada (2,5 µg/mL) nenhum extrato apresentou neurotoxicidade (Figura 26). Na verdade, a amostra tratada com AI1c (cascas de *A. peregrina* var. *falcata*) demonstrou aumento da viabilidade celular, indicando um potencial efeito neuroproliferativo.

Em relação ao potencial de neuroproteção, como esperado, na concentração avaliada (2,5 µg/mL) a mesma amostra que indicou neuroproliferação foi também neuroprotetora, juntamente com outras 7 amostras: além de AI1c, ASH4c (cascas de *L. incuriale*), MT (raízes de *M. tenuiflora*), AU3s e AU3c (sementes e cascas de *A. peregrina*), ASH2c e ASH2s (cascas e sementes de *A. colubrina* var. *cebil*), ASH1s (sementes de *A. peregrina* var. *falcata*) foram também ativas (Figura 27). Vale ressaltar que os resultados da amostra PV não foram

considerados devido ao alto desvio padrão apresentado entre a leitura das quadruplicatas.

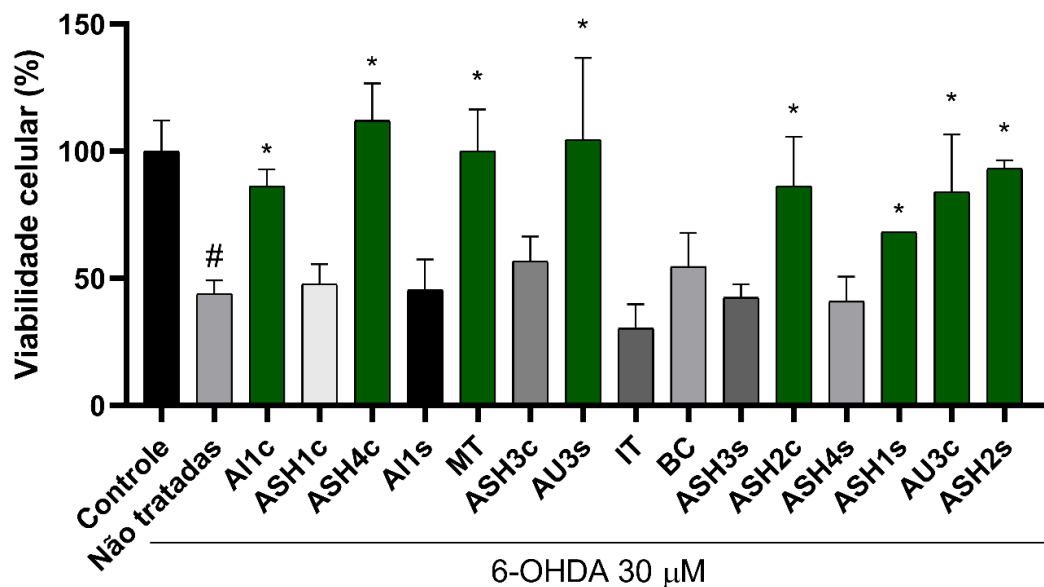
Figura 26 – Gráfico de viabilidade celular do ensaio de neurotoxicidade.



Fonte: Autor (2023). GraphPad Prism 8.

Legenda: * P < 0,05 em relação ao grupo controle.

Figura 27 – Gráfico de viabilidade celular do ensaio de neuroproteção das amostras em estudo.



Fonte: Autor (2023). GraphPad Prism 8.

Legenda: * P < 0,05 em relação ao grupo controle negativo (não tratadas).

Existem relatos relevantes na literatura sobre efeitos de neuroplasticidade e

neuroproliferação apresentados por psicodélicos, que são chamados de psicoplastógenos por esses efeitos (Kargbo, 2023; Olson, 2018). Por exemplo, para a 5-MeO-DMT, anotada amplamente nos extratos de cascas e sementes de *Anadenanthera*, Lima-Cruz *et al.* evidenciaram efeitos de neuroproliferação, aumento de viabilidade celular em camundongos adultos após uma única dose de 100 µg (Lima-Cruz *et al.*, 2018). Em outra avaliação *in vivo*, foi observado que a 5-MeO-DMT induz plasticidade estrutural no córtex frontal medial de camundongos após uma única dose de 20 mg/kg, relacionada com um efeito duradouro de aumento na densidade das espinhas dendríticas - pequenas protrusões membranosas dos dendritos de neurônios (Jefferson *et al.*, 2023).

De fato, evidências apontam que o mecanismo de ação de neuroplasticidade da 5-MeO-DMT se estende a expressão gênica, onde uma única dose, também de 20 mg/kg, resulta na alteração de genes relacionados à plasticidade, e gera efeitos ansiolíticos em camundongos estressados (Nogueira *et al.*, 2025). Este efeito é corroborado por resultados de Dakic *et al.*, que observaram, via proteômica, alterações na expressão de proteínas em organoides cerebrais tratados com 5-MeO-DMT, incluindo proteínas associadas a formação de espinhas dendríticas (Dakic *et al.*, 2017). Além disso, outros efeitos neuronais parecem estar associado com efeito de neuroplasticidade e neuroproliferação da 5-MeO-DMT, como por exemplo efeitos no hipocampo (Souza *et al.*, 2024), além da provável ação em receptores de BDNF (Moliner *et al.*, 2023) e Sig-1_R (Fontanilla *et al.*, 2009; Frecska *et al.*, 2013).

Entretanto, ao que parece, a principal via bioquímica envolvida nos mecanismos de neuroplasticidade da 5-MeO-DMT e outras triptaminas metiladas está na interação com 5-HT_R (Calder; Hasler, 2023; Cameron *et al.*, 2023; Krebs-Thomson *et al.*, 2006; Sapienza, 2023; Vargas *et al.*, 2023).

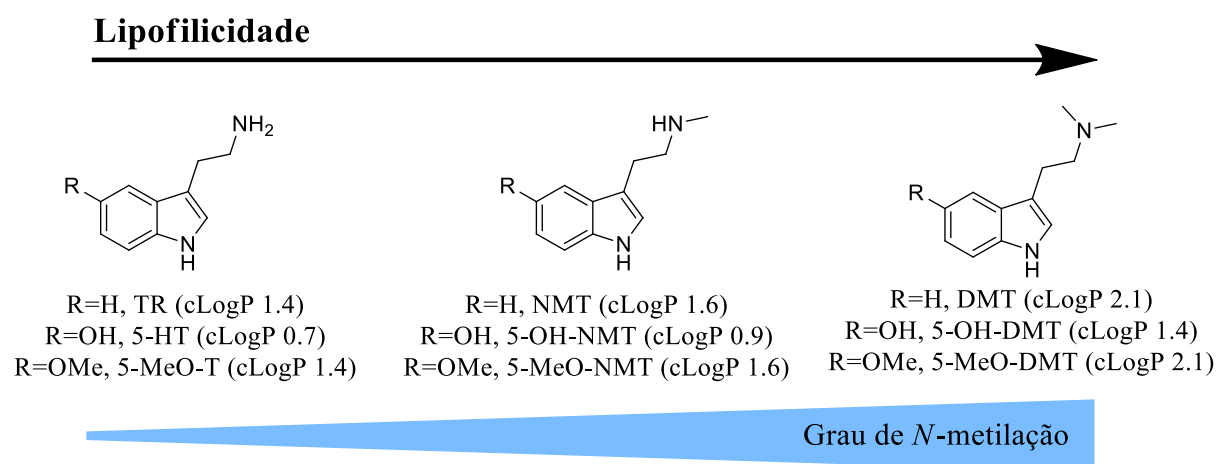
Em especial, a 5-MeO-DMT apresenta como particularidade uma maior seletividade por 5-HT_{R1A}, o que é relacionado a mecanismos de plasticidade (Aguiar *et al.*, 2020; Higa *et al.*, 2022; Meunier *et al.*, 2013; Pazinato Aguiar, 2020), e também um alvo farmacológico para fármacos ansiolíticos e antidepressivos (Warren *et al.*, 2024). Além disso, é evidenciado que 5-MeO-DMT tem ação importante em 5-HT_{R2A} intracelulares, relacionados também com efeitos de neuroplasticidade (Vargas *et al.*, 2023).

Do ponto de vista químico, existe uma correlação positiva entre a lipofilicidade de triptaminas e a indução de neuroplasticidade induzidas por 5-HT_{R2A} intracelulares (Puigseslloses *et al.*, 2024; Vargas *et al.*, 2023). Esta correlação se deve possivelmente a maior

permeação de membranas celulares de triptaminas lipofílicas, onde a 5-MeO-DMT se destaca como agonista de 5-HT_{R2A} intracelulares (Vargas *et al.*, 2023). O aumento da lipofilicidade de triptaminas é relacionada com aumento no grau de *N*-metilação (Figura 28).

Essa observação é interessante uma vez que DMT, 5-OH-DMT e 5-MeO-DMT são substâncias endógenas em humanos (Barker; Mcilhenny; Strassman, 2012; Vargas *et al.*, 2023). Uma vez que triptaminas terciárias hidrofílicas, como 5-HT, não atravessam membranas celulares e dependem de transportadores, reforça a possibilidade do papel de triptaminas *N,N*-dimetiladas em mecanismos neurais específicos (Barker, 2018; Barker; Mcilhenny; Strassman, 2012; Puigseslloses *et al.*, 2024; Schimmelpfennig; Jankowiak-Siuda, 2025).

Figura 28 – Relação da lipofilicidade com grau de *N*-metilação de triptaminas.



Fonte: Autor (2025). ChemDraw Ultra 12.0.2.

Ademais, a semelhança química dos extratos de raízes de *M. tenuiflora* e cascas de *Anadenanthera* evidenciada pela PCA (Figura 21) corrobora com a atividade neuroprotetora demonstrada por MT, juntamente com as amostras de casca. Investigações futuras poderão detalhar melhor os constituintes químicos das raízes de *M. tenuiflora*, que assim como *Anadenanthera*, apresenta poucos relatos químicos abrangentes.

Apesar dos resultados obtidos, foi possível até o momento a realização de apenas um ensaio *in vitro*, e ao menos mais dois experimentos independentes são necessários para assegurar reprodutibilidade e confiança nos resultados (Hothorn, 2014; Ranstam, 2012).

4.5.2 Análises quimiométricas

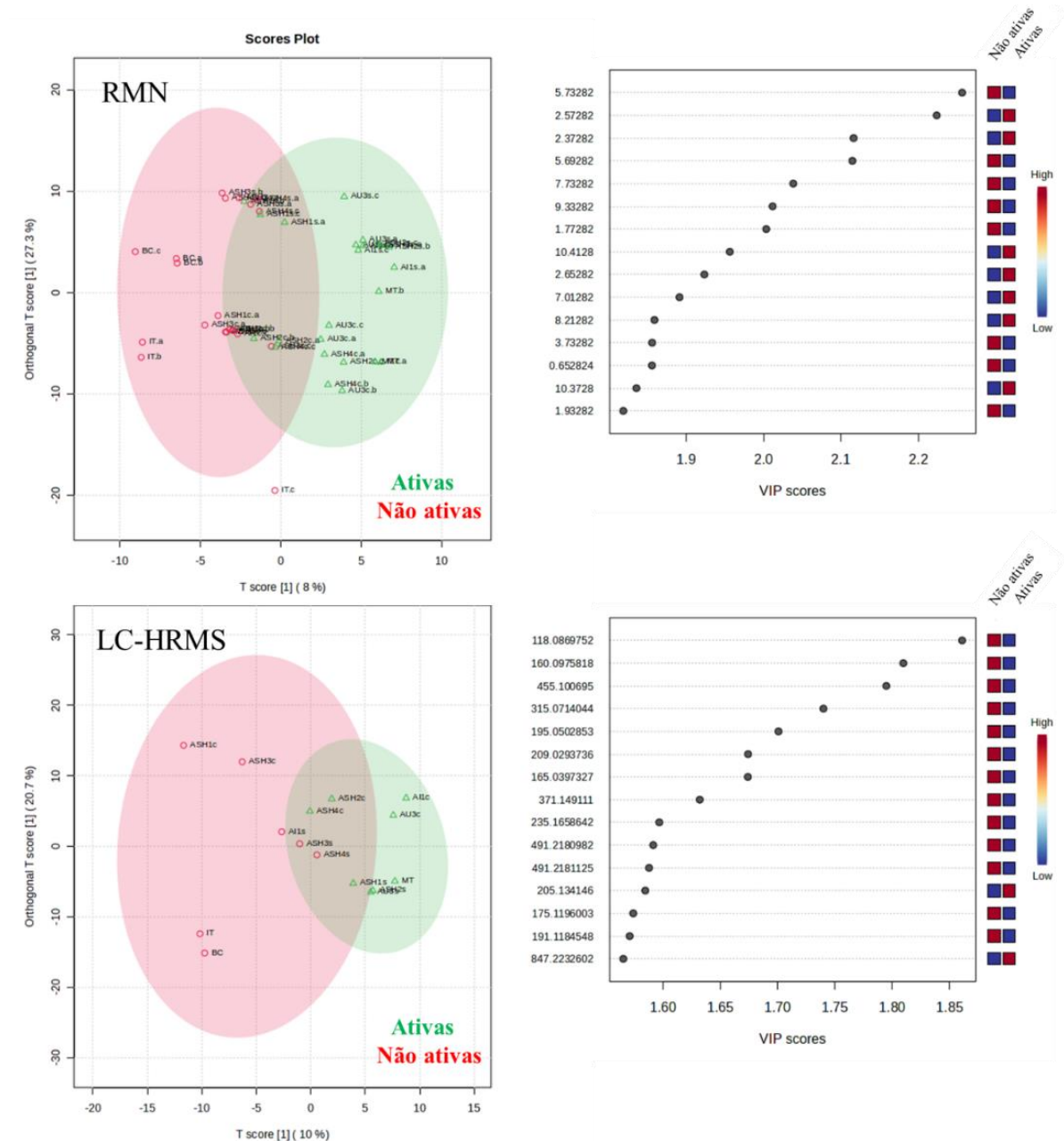
Englobando a abordagem de metabolômica, foram aplicados o modelo quimiométrico supervisionado de análise discriminante de mínimos quadrados parciais ortogonais (OPLSDA). Assim, buscou-se determinar variáveis que estejam diferencialmente distribuídas em amostras que foram ativas no ensaio de neuroproteção (Figura 30). Entretanto, como discutido anteriormente, os resultados de bioatividade são referentes a um único experimento, sendo, portanto, preliminares. Assim, as inferências geradas através de análises quimiométricas são configuradas também como preliminares.

Os modelos de OPLSDA apresentaram como métrica de do coeficiente de determinação (R^2), que indica o quanto modelo explica a variabilidade da variável dependente – efeito biológico, 0.65 e 0.68 para os dados de RMN e LC-HRMS, respectivamente. Valores de $R^2 > 0.5$ são considerados adequados para metabolômica (Chagas-Paula *et al.*, 2015b; Yuliana *et al.*, 2011). Contudo, os valores de coeficiente de predição (Q^2), que mede a capacidade do modelo de prever a variável dependente em amostras desconhecidas, foram 0.47 para os dados de RMN, e -0.2 para dados de LC-HRMS. Isso indica que o modelo é capaz de discriminar as amostras ativas das inativas, mas não é capaz de prever a atividade de outros extratos (Yuliana *et al.*, 2011).

Foram observadas variáveis correspondentes a 5-OH-DMT (m/z 205.1341, δ 10.4 e 7.01 ppm) com valores de VIP > 1.5 positivamente correlacionadas com as amostras ativas. Isso se deve aos fatos de 5-OH-DMT estar presente em todas as amostras de sementes de *Anadenanthera*, e 3 destas terem demonstrado neuroproteção. O fato de 5-MeO-DMT estar presentes em praticamente todas as amostras de *Anadenanthera*, tanto de cascas, quanto de sementes, ativas e não ativas, pode justificar a ausência de sinais advindos dessa substância com altos valores de VIP, e traz a possibilidade da presença de outros metabólitos responsáveis pelo efeito. Como ressaltado, essa análise representa uma triagem preliminar dos efeitos de neuroproteção de extratos de fontes naturais de PNPs, bem como da busca de biomarcadores nos respectivos extratos.

Embora as análises quimiométricas não tenham evidenciado claramente nenhum biomarcador, a atividade de neuroproteção observada para amostras tratadas com diversos extratos analisados, traz a possibilidade de efeitos adicionais a se explorar. Futuras análises, como dados de mais experimentos independentes, incluindo maior número de replicatas, permitirão a formulação de hipóteses com maior rigor científico.

Figura 29 – Gráficos de OPLSDA e de valores de VIP.



Fonte: Autor (2025). MetaboAnalyst 6.0.

4.6 MANUSCRITOS EM PREPARO E PUBLICAÇÕES

4.6.1 Manuscritos relacionados em fase de preparo

Como produções oriundas desta dissertação, 2 manuscritos encontram-se em fases avançadas de preparo. O primeiro manuscrito envolve uma revisão bibliográfica clássica completa acerca do tema da dissertação, englobando aspectos etnobotânicos e

etnofarmacológicos, químicos, biossintéticos e sintéticos, farmacológicos e clínicos sobre os principais PNP conhecidos. Esta revisão, intitulada “*A deep look into the science of psychedelic natural products*” é pretendida a ser submetida para revisão em um periódico científico de produtos naturais abrangente e relacionada com o tema, como *Natural Product Reports* (JCR 10,2) ou *Journal of Ethnopharmacology* (JCR 4,8).

O segundo manuscrito sumariza os achados relacionados as análises químicas dos extratos de sementes e cascas das espécies de *A. peregrina* que fazem parte do grupo de amostras estudadas. Dados de LC-MS e RMN evidenciam a presença de um metabólito nunca reportado para estas espécies, 5-MeO-T, que pode ser um intermediário na via biossintética de triptaminas 5-substituídas. Além disso, o estudo mostra a distribuição das principais triptaminas conhecidas por efeitos psicodélicos dessas substâncias, corroborando seu uso ancestral como enteógeno por povos originários da Amazônia. Este trabalho, intitulado “*Revisiting the chemistry of Anadenanthera peregrina L. Speg., a plant-source of psychedelic snuffs from South America*” é pretendido a ser submetido como comunicação curta em um periódico científico de produtos naturais relacionado com aspectos de etnofarmacologia ou química, como *Journal of Ethnopharmacology* (JCR 4,8), *Journal of Brazilian Chemical Society* (JCR 1,3), ou *Chemistry and Biodiversity* (2,3).

4.6.2 Produções paralelas

Durante o período de mestrado, foi possível também o desenvolvimento de trabalhos em outras linhas de pesquisa do laboratório, envolvendo principalmente a caracterização de espécies de *Ocotea* Aubl. (Lauraceae) e abordagens de processamento de dados de LC-HRMS. Esses trabalhos resultaram em duas publicações (Anexo B) como primeiro autor: A primeira foi publicada no periódico *RSC advances* (JCR 2023: 3.9) sob o identificador: <https://doi.org/10.1039/D4RA01384K>, e fez parte da coleção especial de “Jovens Pesquisadores da Sociedade Brasileira de Química”, e incluído na “série de Pesquisadores Emergentes” da *Royal Society of Chemistry*. Este trabalho aborda uma estratégia desenvolvida para a análise de flavonoides glicosilados utilizando se LC-HRMS com DIA, e foi aplicado em um conjunto de dados envolvendo 6 espécies: *O. diospyrifolia* (Meisn.) Mez, *O. guianensis* Aubl., *O. lancifolia* (Schott) Mez, *O. notata* (Nees & Mart.) Mez, *O. odorifera* Vell. Rohwer, e *O. porosa* (Nees & Mart.) Barroso. A estratégia desenvolvida permite a anotação abrangente de flavonoides de maneira inovadora ao utilizar dados de LC-HRMS/DIA com

aquisição MS^E. Além do mais, a estratégia envolve a utilização do software gratuito MZmine 3. A aplicação de caso foi anotação de flavonoides em extratos de diferentes espécies do gênero *Ocotea*, incluindo 2 espécies com relato etnofarmacológico na literatura, *O. lancifolia* e *O. odorifera*, a última sendo também uma espécie ameaçada, juntamente com *O. porosa* (Alves *et al.*, 2024a). Os resultados sugerem a presença de 49 flavonoides não descritos anteriormente em *Ocotea* Aubl., juntamente com 45 outros conhecidos dentro do gênero. Os flavonóis kaempferol e quercetina, ambos exibindo padrões de *O*-glicosilação, foram particularmente prevalentes. Reações de fragmentação em fase gasosa reforçaram essas observações. Pela primeira vez, a flavona apigenina foi anotada na maioria das espécies. Derivados da apigenina foram encontrados principalmente na forma *C*-glicosídeos, com *O. porosa* exibindo a maior proporção flavona:flavonol. A abordagem também permitiu a detecção de kaempferol e quercetina em espécies de *O. porosa*, e ressaltou o potencial inexplorado dos dados de LC-MS/DIA para um perfil amplo e confiável de flavonoides. Foram anotadas mais de 50 estruturas de flavonoides em cada espécie, superando a literatura presente (Alves *et al.*, 2024a).

A segunda publicação, no periódico *Chemistry and Biodiversity* (JCR 2023: 2.3) sob o identificador: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202402227>, trata da obtenção de um perfil metabólico abrangente de *O. diospyrifolia* (Meisn.) Mez utilizando-se LC-HRMS com DIA e uma estratégia integrada com banco de dados *in-house* (*OcoteaDB*) e conhecimento acerca da biossíntese do gênero. A estratégia utilizada resultou em PN anotados em níveis de confiança 2 (n=27), 3 (n=231) e 4 (n=21) de acordo com a Metabolomics Standards Initiative (MSI) (Sumner *et al.*, 2007). Anotações adicionais baseadas em propostas de fragmentação (n=16) também foram incluídas. O estudo revelou que *O. diospyrifolia* é uma grande produtora de alcaloides, embora diferentes lignoides, que também vêm da via do ácido chiquímico, tenham sido anotados. Além disso, o perfil de flavonoides consiste predominantemente em glicosídeos de flavonol, complementando relatórios anteriores. Este estudo fornece o primeiro perfil químico abrangente das folhas de *O. diospyrifolia*, o que corrobora a quimiotaxonomia da espécie e também contribui para estudos de caracterização posteriores, pois os dados LC-HRMS estão disponíveis publicamente (Alves *et al.*, 2024b)

Além disso, foi também desenvolvido um trabalho focado no processamento de dados de LC-HRMS com DIA utilizando-se softwares e plataformas abertos. Como este trabalho foi fruto de colaboração, o mesmo não compõe diretamente essa dissertação, embora seja um trabalho como segundo autor. Vale ressaltar que neste trabalho o método desenvolvido foi aplicado a caracterização química de 60 diferentes espécies do gênero *Ocotea*. Dentre estas,

várias estão na lista de espécies ameaçadas de extinção, e outras apresentam históricos etnofarmacológicos (Katchborian-Neto *et al.*, 2024). Essas espécies foram então quimicamente caracterizadas por estratégias metabolômicas. Este trabalho foi publicado no periódico *Briefings in Bioinformatics* (JCR 2023: 6.8), e pode ser livremente acessado sob o identificador: <https://doi.org/10.1093/bib/bbae013>.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O projeto englobado nesta dissertação buscou explorar aspectos químicos, intrínsecos e extrínsecos, de fontes naturais de PNPs por meio de abordagens metabolômicas e farmacológicas. Dentre as espécies de planta analisadas, várias foram pouco estudadas ou foram estudadas a muito tempo, de modo que existem poucos relatos sobre perfis metabólicos obtidos utilizando técnicas analíticas modernas, como LC-HRMS e RMN. De fato, este trabalho consta como o primeiro estudo químico abrangente com *Anadenanthera peregrina* em quase 50 anos (Fellows; Bell, 1971; Schultes *et al.*, 1977). Além disso, apesar dessas espécies apresentarem extenso histórico etnobotânico de uso como enteógenas, relacionados com PNPs que são evidenciados como psicoplastógenos, não existem estudos publicados acerca da atividade de neuroproteção de seus extratos. Desse modo, foram realizadas análises químicas via LC-HRMS e RMN para análise do perfil químico contido nos extratos dessas plantas, e ensaios farmacológicos para atividade de neuroproteção em culturas de células. Em adição, foi construída uma revisão bibliográfica abrangente sobre o tema de PNPs, que objetiva servir como base de consulta multidisciplinar na área da química, farmacologia, etnobotânica e neurociência.

Os achados químicos de maior destaque são relacionados ao perfil químico de triptaminas, principalmente em espécies de *Anadenanthera*. As evidências químicas analisadas corroboram hipóteses, mesmo que especulativas, sobre a origem biossintética da 5-MeO-DMT. Também, coloca como ponto importante se há algum papel químico-ecológico das triptaminas 5 substituídas 5-OH-DMT e 5-MeO-DMT para *Anadenanthera*, uma vez que a presença dessas substâncias é uma característica que parece ser amplamente conservada em espécies empregadas etnofarmacologicamente como enteógenas (Schultes *et al.*, 1977). Como característica de um estudo não alvo, a observação de tendências em um conjunto de dados amplo, o refino do mesmo e formulação de hipóteses a partir de achados estatisticamente significativos, compõe parte fundamental do trabalho, e permite o direcionamento de análises alvo futuras. Estudos futuros poderão ser delineados para o esclarecimento de aspectos biossintéticos da via das triptaminas em espécies *Anadenanthera*, e do papel ecológico da 5-OH-DMT e 5-MeO-DMT nas suas sementes. Por fim, este estudo direciona novos caminhos para a compreensão do metabolismo de triptaminas em plantas superiores.

Em relação aos achados farmacológicos, diferentes extratos, principalmente de sementes e cascas de *Anadenanthera*, contendo diferentes perfis de triptaminas, exibiram bons perfis de neuroproteção. Entretanto, os resultados farmacológicos, bem como as análises

quimiométricas, são de caráter preliminar, uma vez que foi possível realizar apenas um experimento de neuroproteção. A realização de replicatas de experimentos é prevista e permitirá consolidar as observações aqui apresentadas.

De modo geral, o projeto de mestrado incluiu diferentes abordagens da química de PN, como extração, fracionamento, isolamento e síntese de PN utilizando métodos de bancada e caracterização via RMN e LC-HRMS, bem como abordagens modernas para análises de dados e quimiometria. Os resultados obtidos oferecem direções para estudos futuros tanto acerca do metabolismo especializado de *Anadenanthera*, quanto do potencial neuroprotetor dessas espécies.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, R. P. *et al.* Activation of 5-HT_{1A} postsynaptic receptors by NLX-101 results in functional recovery and an increase in neuroplasticity in mice with brain ischemia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 99, p. 109832, abr. 2020.
- AGURELL, S. *et al.* Alkaloids in certain species of *Virola* and other south american plants of ethnopharmacologic interest. **Acta Chemica Scandinavica**, [S. l.], v. 23, p. 903–916, 1969.
- ALCÂNTARA, B. *et al.* Anti-inflammatory activity of Lauraceae plant species and prediction models based on their metabolomics profiling data. **Chemistry & Biodiversity**, Zurique, v. 20, n. 9, 31 set. 2023.
- ALLARD, P.-M. *et al.* Pharmacognosy in the digital era: shifting to contextualized metabolomics. **Current Opinion in Biotechnology**, [S. l.], v. 54, p. 57–64, dez. 2018.
- ALMEIDA, R. N. *et al.* Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of Ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. **Frontiers in Psychology**, [S. l.], v. 10, 4 jun. 2019.
- ALSEEKH, S. *et al.* Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. **Nature Methods**, [S. l.], v. 18, n. 7, p. 747–756, 8 jul. 2021.
- ALVES, M. F. *et al.* LC-MS/DIA-based strategy for comprehensive flavonoid profiling: an *Ocotea* spp. applicability case. **RSC Advances**, [S. l.], v. 14, n. 15, p. 10481–10498, 2024a.
- ALVES, M. F. *et al.* High-resolution tandem mass spectrometry for metabolic profiling of *Ocotea diospyrifolia* (Meisn.) Mez leaves. **Chemistry & Biodiversity**, Zurique, v. 22, n. 3, e202402227, 19 nov. 2024b.
- APPENDINO, G.; MINASSI, A.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. **Natural Product Reports**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 880, 2014.
- ARREOLA, R. *et al.* Immunomodulatory effects mediated by serotonin. **Journal of Immunology Research**, [S. l.], v. 2015, p. 1–21, 2015.
- ARRUDA SANCHEZ, T. *et al.* Emotion regulation effects of Ayahuasca in experienced subjects during implicit aversive stimulation: an fMRI study. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 320, p. 117430, fev. 2024.
- ARUNOTAYANUN, W.; GIBBONS, S. Natural product ‘legal highs’. **Natural Product Reports**, [S. l.], v. 29, n. 11, p. 1304, 2012.
- ATANASOV, A. G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, [S. l.], v. 33, n. 8, p. 1582–1614, dez. 2015.

ATANASOV, A. G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 200–216, 28 mar. 2021.

BACK, K.; TAN, D.; REITER, R. J. Melatonin biosynthesis in plants: multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts. **Journal of Pineal Research**, [S. l.], v. 61, n. 4, p. 426–437, 24 nov. 2016.

BAKER, S. A.; RUTTER, J. Metabolites as signalling molecules. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S. l.], v. 24, n. 5, p. 355–374, 12 maio 2023.

BANUSHI, B.; POLITO, V. A. Comprehensive review of the current status of the cellular neurobiology of psychedelics. **Biology**, Basel, v. 12, n. 11, p. 1380, 28 out. 2023.

BARBEHENN, R. V.; PETER CONSTABEL, C. Tannins in plant–herbivore interactions. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 72, n. 13, p. 1551–1565, set. 2011.

BARKER, S. A. *N, N*-Dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: past, present, and future research to determine its role and function. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 12, 6 ago. 2018.

BARKER, S. A.; MCILHENNY, E. H.; STRASSMAN, R. A critical review of reports of endogenous psychedelic *N,N*-dimethyltryptamines in humans: 1955–2010. **Drug Testing and Analysis**, [S. l.], v. 4, n. 7–8, p. 617–635, 28 jul. 2012.

BARMAN, R. *et al.* Hypothetical biosynthetic pathways of pharmaceutically potential hallucinogenic metabolites in Myristicaceae, mechanistic convergence and co-evolutionary trends in plants and humans. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 218, p. 113928, fev. 2024.

BARREIRO, E. J. Privileged scaffolds in medicinal chemistry: an introduction. Em: BRÄSE, S. **Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation**, The Royal Society of Chemistry. Londres, p. 1–15. 2015.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BARREIRO, E. J.; KÜMMERLE, A. E.; FRAGA, C. A. M. The methylation effect in medicinal chemistry. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 111, n. 9, p. 5215–5246, 14 set. 2011.

BARRY, M. J. *et al.* Screening for depression and suicide risk in adults. **JAMA**, [S. l.], v. 329, n. 23, p. 2057, 20 jun. 2023.

BARSUGLIA, J. P. *et al.* A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder. **Progress in Brain Research**, [S. l.], v. 242, p. 121–158, 2018.

BERMAN, P. *et al.* The biosynthetic pathway of the hallucinogen mescaline and its heterologous reconstruction. **Molecular Plant**, [S. l.], v. 17, n. 7, p. 1129–1150, jul. 2024.

BLAAZER, A. R.; SMID, P.; KRUSE, C. G. Structure–activity relationships of

phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT_{2A} receptors. **ChemMedChem**, [S. l.], v. 3, n. 9, p. 1299–1309, 15 set. 2008.

BROECKLING, C. D. *et al.* Current practices in LC-MS untargeted metabolomics: a scoping review on the use of pooled quality control samples. **Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 95, n. 51, p. 18645–18654, 26 dez. 2023.

BROWN, T. Ibogaine in the treatment of substance dependence. **Current Drug Abuse Reviews**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 3–16, 1 jun. 2013.

BRUHN, J. G.; RIVIER, L. Ethnopharmacology – a journal, a definition and a society. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 242, p. 112005, out. 2019.

BRUNETTI, A. E. *et al.* An integrative omics perspective for the analysis of chemical signals in ecological interactions. **Chemical Society Reviews**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 1574–1591, 2018.

BUENZ, E. J.; VERPOORTE, R.; BAUER, B. A. The ethnopharmacologic contribution to bioprospecting natural products. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 509–530, 6 jan. 2018.

CAESAR, L. K. *et al.* Metabolomics and genomics in natural products research: complementary tools for targeting new chemical entities. **Natural Product Reports**, [S. l.], v. 38, n. 11, p. 2041–2065, 2021.

CALDER, A. E.; HASLER, G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 104–112, 19 jan. 2023.

CAMERON, L. P. *et al.* Beyond the 5-HT_{2A} receptor: classic and nonclassic targets in psychedelic drug action. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 43, n. 45, p. 7472–7482, 8 nov. 2023.

CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark classics in chemical neuroscience: *N,N*-dimethyltryptamine (DMT). **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2344–2357, 17 out. 2018.

CANUTO, G. *et al.* Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**, [S. l.], v. 41, n.1, p. 75-91, 2018.

CARHART-HARRIS, R. L.; FRISTON, K. J. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. **Pharmacological Reviews**, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 316–344, jul. 2019.

CARHART-HARRIS, R. L.; GOODWIN, G. M. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 42, n. 11, p. 2105–2113, 26 out. 2017.

CAROD-ARTAL, F. J. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. **Neurología**, Espanha, v. 30, n. 1, p. 42–49, jan. 2015.

CARVALHO, M. S. DE *et al.* Evaluation of the toxicity of the hydroethanolic extract of the

stem bark of *Virola elongata* (Benth.) Warb. in in vitro and in vivo models. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 319, p. 117171, jan. 2024.

CASSELS, B. K.; SÁEZ-BRIONES, P. Dark classics in chemical neuroscience: mescaline. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2448–2458, 17 out. 2018.

CHAGAS-PAULA, D. A. *et al.* Prediction of anti-inflammatory plants and discovery of their biomarkers by machine learning algorithms and metabolomic studies. **Planta Medica**, [S. l.], v. 81, n. 06, p. 450–458, 23 jan. 2015a.

CHAGAS-PAULA, D. A. *et al.* A Metabolomic approach to target compounds from the Asteraceae family for dual COX and LOX inhibition. **Metabolites**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 404–430, 8 jul. 2015b.

CHAGNON, N. A.; LE QUESNE, P.; COOK, J. M. Yanomamo hallucinogens: anthropological, botanical, and chemical findings. **Current Anthropology**, Chicago, v. 12, n. 1, p. 72–74, fev. 1971.

CHEN, L. *et al.* Metabolite discovery through global annotation of untargeted metabolomics data. **Nature Methods**, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1377–1385, 28 nov. 2021.

CHEN, X. *et al.* A cane toad (*Rhinella marina*) *N*-methyltransferase converts primary indolethylamines to tertiary psychedelic amines. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 299, n. 10, p. 105231, out. 2023.

CHILTON, W. S.; BIGWOOD, J.; JENSEN, R. E. Psilocin, bufotenine and serotonin: historical and biosynthetic observations. **Journal of Psychedelic Drugs**, [S. l.], v. 11, n. 1–2, p. 61–69, 18 jan. 1979.

COSTA, M. *et al.* LSD modulates proteins involved in cell proteostasis, energy metabolism and neuroplasticity in human cerebral organoids. **ACS Omega**, 16 ago. 2024.

COURDAVAULT, V.; PAPON, N. Plant drugs: transcending the mescaline biosynthesis. **Current Biology**, [S. l.], v. 34, n. 16, p. R791–R793, ago. 2024.

COUTINHO, L. P. *et al.* A mechanistic insight for the biosynthesis of *N,N*-dimethyltryptamine: An ONIOM theoretical approach. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 678, p. 148–157, out. 2023.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, [S. l.], v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, jun. 2013.

CRUZ, J. C. *et al.* Age, gender, and 11 comorbidities as risk factors associated with COVID-19 mortality: a retrospective cohort including 1.8 million individuals. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, [S. l.], v. 86, n. 14, p. 491–500, 18 jul. 2023.

DA SILVA, M. G.; DAROS, G. C.; DE BITENCOURT, R. M. Anti-inflammatory activity of Ayahuasca: therapeutical implications in neurological and psychiatric diseases. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 400, p. 113003, fev. 2021.

- DAKIC, V. *et al.* Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors. **PeerJ**, [S. l.], v. 4, p. e2727, 6 dez. 2016.
- DAKIC, V. *et al.* Short term changes in the proteome of human cerebral organoids induced by 5-MeO-DMT. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 12863, 9 out. 2017.
- DALY, J. W.; JERINA, D. M.; WITKOP, B. Arene oxides and the NIH shift: the metabolism, toxicity and carcinogenicity of aromatic compounds. **Experientia**, Basel, v. 28, n. 10, p. 1129–1149, out. 1972.
- DAVIES, V. *et al.* Rapid development of improved data-dependent acquisition strategies. **Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 93, n. 14, p. 5676–5683, 13 abr. 2021.
- DAVIS, A. K. *et al.* Open-label study of consecutive ibogaine and 5-MeO-DMT assisted-therapy for trauma-exposed male Special Operations Forces Veterans: prospective data from a clinical program in Mexico. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, [S. l.], v. 49, n. 5, p. 587–596, 3 set. 2023.
- DAWS, R. E. *et al.* Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 844–851, 11 abr. 2022.
- DE JONGE, N. F. *et al.* Good practices and recommendations for using and benchmarking computational metabolomics metabolite annotation tools. **Metabolomics**, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 103, 5 dez. 2022.
- DE RIOS, M. D.; CARDENAS, M. Plant hallucinogens, shamanism and nazca ceramics. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 233–246, jan. 1980.
- DE SA ALVES, F.; BARREIRO, E.; MANSSOUR FRAGA, C. From nature to drug discovery: the indole scaffold as a privileged structure. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 782–793, 1 jun. 2009.
- DE SMET, P. A. G. M.; RIVIER, L. Intoxicating snuffs of the Venezuelan Piaroa indians. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 93–103, abr. 1985.
- DE SOUSA, R. P. *et al.* Unraveling the metabolomic profile and acute toxicity of ethanolic extract from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. root bark. **Toxicon**, [S. l.], v. 249, p. 108076, out. 2024.
- DE VOS, C. M. H.; MASON, N. L.; KUYPERS, K. P. C. Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 12, 10 set. 2021.
- DE VOS, R. C. *et al.* Untargeted large-scale plant metabolomics using liquid chromatography coupled to mass spectrometry. **Nature Protocols**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 778–791, 5 abr. 2007.
- DEAN, J. G. *et al.* Biosynthesis and extracellular concentrations of *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 9333, 27 jun. 2019.

DELICES, M. *et al.* *Anadenanthera colubrina* (Vell) Brenan: ethnobotanical, phytochemical, pharmacological and toxicological aspects. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 300, p. 115745, jan. 2023.

DEMARQUE, D. P. *et al.* Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 432–455, 2016.

DEMARQUE, D. P. *et al.* Mass spectrometry-based metabolomics approach in the isolation of bioactive natural products. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1051, 23 jan. 2020.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products**. Chichester: Wiley, 2009.

DI SERIO, B. F. *et al.* Phytochemistry and evaluation of the anti-inflammatory activity of the hydroethanolic extract of *Virola elongata* (Benth.) Warb. stem bark. **Biology**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 776, 28 set. 2024.

DINIS-OLIVEIRA, R. J. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 84–91, 2 jan. 2017.

DMT-NEXUS. **Straight-To-Base Extraction**. Disponível em: https://wiki.dmt-nexus.me/Straight-To-Base_Extraction. Acesso em: 18 mar. 2025.

DOESBURG-VAN KLEFFENS, M.; ZIMMERMANN-KLEMD, A. M.; GRÜNDEMANN, C. An overview on the hallucinogenic peyote and its alkaloid mescaline: the importance of context, ceremony and culture. **Molecules**, [S. l.], v. 28, n. 24, p. 7942, 5 dez. 2023.

DOMNAUER, C. The legume pod motif as a symbolic representation of the shamanic hallucinogen, Vilca (*Anadenanthera spp.*), in Pre-Columbian Andean Cultures. **Ñawpa Pacha, Journal of Andean Archeology**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 163–173, 2 jul. 2020.

DONALD MACRE, W.; NEIL TOWERS, G. H. An ethnopharmacological examination of *Virola elongata* bark: a South American arrow poison. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 75–92, out. 1984.

DUAN, W. *et al.* Serotonin 2A receptor (5-HT_{2A} R) agonists: psychedelics and non-hallucinogenic analogues as emerging antidepressants. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 124, n. 1, p. 124–163, 10 jan. 2024.

DUNLAP, L. E.; ANDREWS, A. M.; OLSON, D. E. Dark classics in chemical neuroscience: 3,4-methylenedioxymethamphetamine. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2408–2427, 17 out. 2018.

DUNN, W. B. *et al.* Metabolomics 2022 workshop report: state of QA/QC best practices in LC–MS-based untargeted metabolomics, informed through mQACC community engagement initiatives. **Metabolomics**, [S. l.], v. 19, n. 11, p. 93, 8 nov. 2023.

EBBELS, T. M. D. *et al.* Recent advances in mass spectrometry-based computational metabolomics. **Current Opinion in Chemical Biology**, [S. l.], v. 74, p. 102288, jun. 2023.

EHRlich, P. R. **The Machinery of Nature - The Living World Around Us and How It Works**. Nova Iorque: Simon & Schuster, 1986.

ELISABETSKY, E.; WANNMACHER, L. The status of ethnopharmacology in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 38, n. 2–3, p. 129–135, mar. 1993.

ERB, M.; KLIEBENSTEIN, D. J. Plant secondary metabolites as defenses, regulators, and primary metabolites: the blurred functional trichotomy. **Plant Physiology**, [S. l.], v. 184, n. 1, p. 39–52, set. 2020.

ERMAKOVA, A. O. *et al.* A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 273–294, 19 mar. 2022.

ERSPAMER, V. *et al.* 5-methoxy- and 5-hydroxyindoles in the skin of *Bufo alvarius*. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 1149–1164, jul. 1967.

FALCHI-CARVALHO, M. *et al.* Safety and tolerability of inhaled *N,N*-dimethyltryptamine (BMND01 candidate): a phase I clinical trial. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 80, p. 27–35, mar. 2024.

FALCHI-CARVALHO, M. *et al.* The antidepressant effects of vaporized *N,N*-dimethyltryptamine: an open-label pilot trial in treatment-resistant depression. **Psychiatric Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 1, 27 fev., 2025.

FDA - Food And Drug Administration. **Breakthrough Therapy**. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>. Acesso em: 22 maio. 2024.

FEDER, A. *et al.* Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder. **JAMA Psychiatry**, [S. l.], v. 71, n. 6, p. 681, 1 jun. 2014.

FEDER, A. *et al.* A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 178, n. 2, p. 193–202, 1 fev. 2021.

FEDUCCIA, A. A. *et al.* Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 10, 12 set. 2019.

FELLOWS, L. E.; BELL, E. A. Indole metabolism in *Piptadenia peregrina*. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 10, n. 9, p. 2083–2091, set. 1971.

FERREIRA, E. I. *et al.* **Fundamentos de química farmacêutica medicinal**. 1. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.

FERREIRA, S. R. *et al.* Ketamine can be produced by *Pochonia chlamydosporia*: an old molecule and a new anthelmintic? **Parasites & Vectors**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 527, 20 dez. 2020.

FIEHN, O. Metabolomics — the link between genotypes and phenotypes. Em: **Functional**

Genomics. Dordrecht: Springer Netherlands, p. 155–171, 2002.

FISH, M. S.; JOHNSON, N. M.; HORNING, E. C. *Piptadenia* alkaloids. indole bases of *P. peregrina* (L.) Benth. and related species. **Journal of the American Chemical Society**, [*S. l.*], v. 77, n. 22, p. 5892–5895, 1 nov. 1955.

FLANAGAN, T. W.; NICHOLS, C. D. Psychedelics and anti-inflammatory activity in animal models. Em: BARRETT, F.S., PRELLER, K.H. **Disruptive Psychopharmacology. Current Topics in Behavioral Neurosciences**, Cham: Springer, v. 56. p. 229–245. 2022.

FONTANILLA, D. *et al.* The hallucinogen *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. **Science**, [*S. l.*], v. 323, n. 5916, p. 934–937, 13 fev. 2009.

FRECSKA, E. *et al.* A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. **Journal of Neural Transmission**, [*S. l.*], v. 120, n. 9, p. 1295–1303, 26 set. 2013.

FRECSKA, E.; BOKOR, P.; WINKELMAN, M. The therapeutic potentials of Ayahuasca: possible effects against various diseases of civilization. **Frontiers in Pharmacology**, [*S. l.*], v. 7, 2 mar. 2016.

FRIESEN, P. Psychosis and psychedelics: historical entanglements and contemporary contrasts. **Transcultural Psychiatry**, [*S. l.*], v. 59, n. 5, p. 592–609, 26 out. 2022.

GALANI, V.; PATEL, B.; PATEL, N. *Argyrea speciosa* (Linn. f.) sweet: a comprehensive review. **Pharmacognosy Reviews**, [*S. l.*], v. 4, n. 8, p. 172, 2010.

GAUDÊNCIO, S. P.; PEREIRA, F. Dereplication: racing to speed up the natural products discovery process. **Natural Product Reports**, [*S. l.*], v. 32, n. 6, p. 779–810, 2015.

GAUJAC, A. *et al.* Application of analytical methods for the structural characterization and purity assessment of *N,N*-dimethyltryptamine, a potent psychedelic agent isolated from *Mimosa tenuiflora* inner barks. **Microchemical Journal**, [*S. l.*], v. 109, p. 78–83, jul. 2013.

GECK, M. S. *et al.* Ethnomedicine and neuropsychopharmacology in Mesoamerica. **Journal of Ethnopharmacology**, [*S. l.*], v. 278, p. 114243, out. 2021.

GEIGER, H. A.; WURST, M. G.; DANIELS, R. N. Dark classics in chemical neuroscience: psilocybin. **ACS Chemical Neuroscience**, [*S. l.*], v. 9, n. 10, p. 2438–2447, 17 out. 2018.

GEORGE, J. R. *et al.* The psychedelic renaissance and the limitations of a White-dominant medical framework: A call for indigenous and ethnic minority inclusion. **Journal of Psychedelic Studies**, [*S. l.*], v. 4, n. 1, p. 4–15, 1 jul. 2019.

GEYER, M. A. A brief historical overview of psychedelic research. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, [*S. l.*], v. 9, n. 5, p. 464–471, maio 2024.

GLATFELTER, G. C. *et al.* Structure–activity relationships for psilocybin, baeocystin, aeruginascin, and related analogues to produce pharmacological effects in mice. **ACS Pharmacology & Translational Science**, [*S. l.*], v. 5, n. 11, p. 1181–1196, 11 nov. 2022.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 374–381, abr. 2007.

GONÇALVES-LIMA, O. Observações sobre o “vinho da Jurema” utilizado pelos índios Pancarú de Tacaratú (Pernambuco). **Arquivos do Instituto de Pesquisas Agronômicas**, Recife, v. 4, p. 45–86, 1946.

GOTTLIEB, O. R. Chemical studies on medicinal Myristicaceae from Amazonia. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 309–323, dez. 1979.

GOTTLIEB, O. R. Ethnopharmacology versus chemosystematics in the search for biologically active principles in plants. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 227–238, set. 1982.

GOTTLIEB, O. R. Phytochemicals: differentiation and function. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 1715–1724, 1990.

GOTTLIEB, O. R.; BORIN, M. R. M. B.; DE BRITO, N. R. S. Integration of ethnobotany and phytochemistry. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 145–152, maio 2002.

GRUNEBaum, M. F. *et al.* Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 175, n. 4, p. 327–335, abr. 2018.

GUERRA-DOCE, E. *et al.* Direct evidence of the use of multiple drugs in Bronze Age Menorca (Western Mediterranean) from human hair analysis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 4782, 6 abr. 2023.

HADAR, A. *et al.* the psychedelic renaissance in clinical research: a bibliometric analysis of tharminae decades of human studies with psychedelics. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 55, n. 1, p. 1–10, 1 jan. 2023.

HALBERSTADT, A. L.; GEYER, M. A. Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. Em: HALBERSTADT, A.L., VOLLENWEIDER, F.X., NICHOLS, D.E. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. Current Topics in Behavioral Neurosciences**, Heidelberg: Springer, v. 36, p. 159–199, 2016.

HALBERSTADT, A. L.; NICHOLS, D. E.; GEYER, M. A. Behavioral effects of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeutero-5-MeO-DMT in rats: comparison with 5-MeO-DMT administered in combination with a monoamine oxidase inhibitor. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 221, n. 4, p. 709–718, 6 jun. 2012.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 111–129, 23 fev. 2015.

HEFFTER, A. Ueber Pellote. **Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie**, Munique, v. 40, n. 5–6, p. 385–429, fev. 1898.

HEUCKEROTH, S. *et al.* Reproducible mass spectrometry data processing and compound annotation in MZmine 3. **Nature Protocols**, [S. l.], 20 maio 2024.

HIGA, G. S. V. *et al.* 5-HT-dependent synaptic plasticity of the prefrontal cortex in postnatal development. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 21015, 5 dez. 2022.

HOFMANN, A. *et al.* Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. **Helvetica Chimica Acta**, Basel, v. 42, n. 5, p. 1557–1572, 24 jan. 1959.

HOFMANN, A. Die wirkstoffe der mexikanischen zauberdroge „Ololiuqui“. **Planta Medica**, [S. l.], v. 9, n. 04, p. 354–367, 15 dez. 1961.

HOFMANN, A. How LSD Originated. **Journal of Psychedelic Drugs**, [S. l.], v. 11, n. 1–2, p. 53–60, 18 jan. 1979.

HOFMANN, A. **LSD, My problem child: Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science**. 4. ed. Estados Unidos da América: MAPS - Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2009.

HOLZE, F. *et al.* Lysergic acid diethylamide–assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii study. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 93, n. 3, p. 215–223, fev. 2023.

HOTHORN, L. A. Statistical evaluation of toxicological bioassays – a review. **Toxicology Research**, [S. l.], v. 3, n. 6, p. 418–432, 8 ago. 2014.

HUDSPETH, J. *et al.* Methyl transfer in psilocybin biosynthesis. **Nature Communications**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 2709, 28 mar. 2024.

IACOBUCCI, G. A.; RÚVEDA, E. A. Bases derived from tryptamine in argentine *Piptadenia* species. **Phytochemistry**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 465–467, maio 1964.

JAMIESON, C. S. *et al.* Biosynthesis and synthetic biology of psychoactive natural products. **Chemical Society Reviews**, [S. l.], v. 50, n. 12, p. 6950–7008, 2021.

JASTER, A. M.; GONZÁLEZ-MAESO, J. Mechanisms and molecular targets surrounding the potential therapeutic effects of psychedelics. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 28, n. 9, p. 3595–3612, 27 set. 2023.

JEFFERSON, S. J. *et al.* 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 48, n. 9, p. 1257–1266, 4 ago. 2023.

JOHNSON, C. H.; IVANISEVIC, J.; SIUZDAK, G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S. l.], v. 17, n. 7, p. 451–459, 16 jul. 2016.

KARGBO, R. B. Psychoplastogens: a novel therapeutic approach for neurological diseases and disorders. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, [S. l.], v. 14, n. 9, p. 1144–1145, 14 set.

2023.

KATCHBORIAN-NETO, A. *et al.* Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 255, p. 112743, 12 jun. 2020.

KATCHBORIAN-NETO, A. *et al.* Immunological modulation and control of parasitaemia by Ayahuasca compounds: therapeutic potential for Chagas's disease. **Chemistry & Biodiversity**, Zúrique, v. 19, n. 10, 26 out. 2022.

KATCHBORIAN-NETO, A. *et al.* Integrative open workflow for confident annotation and molecular networking of metabolomics MSE/DIA data. **Briefings in Bioinformatics**, [S. l.], v. 25, n. 2, 22 jan. 2024.

KELMENDI, B. *et al.* Psychedelics. **Current Biology**, [S. l.], v. 32, n. 2, p. R63–R67, jan. 2022.

KENNEDY, A. D. *et al.* Metabolomics in the clinic: A review of the shared and unique features of untargeted metabolomics for clinical research and clinical testing. **Journal of Mass Spectrometry**, [S. l.], v. 53, n. 11, p. 1143–1154, 23 nov. 2018.

KIRWAN, J. A. *et al.* Quality assurance and quality control reporting in untargeted metabolic phenotyping: mQACC recommendations for analytical quality management. **Metabolomics**, [S. l.], v. 18, n. 9, p. 70, 27 ago. 2022.

KIRWAN, J. A. Translating metabolomics into clinical practice. **Nature Reviews Bioengineering**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 228–229, 20 jan. 2023.

KÖCK, P. *et al.* A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. **Journal of Substance Abuse Treatment**, [S. l.], v. 138, p. 108717, jul. 2022.

KOZLOWSKA, U. *et al.* From psychiatry to neurology: psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 162, n. 1, p. 89–108, 22 jul. 2022.

KREBS, T. S.; JOHANSEN, P.-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 994–1002, 8 jul. 2012.

KREBS, T. S.; JOHANSEN, P.-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. e63972, 19 ago. 2013.

KREBS-THOMSON, K. *et al.* The roles of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the effects of 5-MeO-DMT on locomotor activity and prepulse inhibition in rats. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 189, n. 3, p. 319–329, 16 nov. 2006.

KUMARI, A.; SINGH, R. K. Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives. **Bioorganic Chemistry**, [S. l.], v. 89, p. 103021, ago. 2019.

KWAN, A. C. *et al.* The neural basis of psychedelic action. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v.

25, n. 11, p. 1407–1419, 24 nov. 2022.

LAPIDUS, K. A. B. *et al.* A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 76, n. 12, p. 970–976, dez. 2014.

LEE, S. *et al.* Non-peptide secondary metabolites from poisonous mushrooms: overview of chemistry, bioactivity, and biosynthesis. **Natural Product Reports**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 512–559, 2022.

LENZ, C. *et al.* Injury-triggered blueing reactions of *Psilocybe* “magic” mushrooms. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 59, n. 4, p. 1450–1454, 20 jan. 2020.

LENZ, C. *et al.* Taking different roads: L-tryptophan as the origin of *Psilocybe* natural products. **ChemPlusChem**, [S. l.], v. 86, n. 1, p. 28–35, 25 jan. 2021a.

LENZ, C. *et al.* Structure elucidation and spectroscopic analysis of chromophores produced by oxidative psilocin dimerization. **Chemistry – A European Journal**, [S. l.], v. 27, n. 47, p. 12166–12171, 19 ago. 2021b.

LENZ, C. *et al.* Assessment of bioactivity-modulating pseudo-ring formation in psilocin and related tryptamines. **ChemBioChem**, [S. l.], v. 23, n. 13, 5 jul. 2022.

LIMA-CRUZ, R. V. *et al.* A single dose of 5-MeO-DMT stimulates cell proliferation, neuronal survivability, morphological and functional changes in adult mice ventral dentate gyrus. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [S. l.], v. 11, 4 set. 2018.

LIPPA, K. A. *et al.* Reference materials for MS-based untargeted metabolomics and lipidomics: a review by the metabolomics quality assurance and quality control consortium (mQACC). **Metabolomics**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 24, 9 abr. 2022.

LUNA, L. E. Indigenous and mestizo use of Ayahuasca. An overview. Em: DOS SANTOS, R. G. (Ed.). **The Ethnopharmacology of Ayahuasca**, Kerala: Transworld Research Network, p. 1–21. 2011.

MADRID-GAMBIN, F. *et al.* Metabolomics and integrated network analysis reveal roles of endocannabinoids and large neutral amino acid balance in the ayahuasca experience. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 149, p. 112845, maio 2022.

MADSEN, M. K. *et al.* Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 44, n. 7, p. 1328–1334, 26 jun. 2019.

MAIA, L. O. *et al.* Ayahuasca’s therapeutic potential: what we know – and what not. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 66, p. 45–61, jan. 2023.

MANGIONE, C. M. *et al.* Screening for depression and suicide risk in children and adolescents. **JAMA**, [S. l.], v. 328, n. 15, p. 1534, 18 out. 2022.

MANSKE, R. H. F. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. **Canadian**

Journal of Research, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 592–600, 1 nov. 1931.

MASH, D. C. IUPHAR – invited review - Ibogaine – A legacy within the current renaissance of psychedelic therapy. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 190, p. 106620, abr. 2023.

MCKENNA, D.; RIBA, J. New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of Ayahuasca. Em: HALBERSTADT, A.L., VOLLENWEIDER, F.X., NICHOLS, D.E. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 36. Heidelberg: Springer. p. 283–311. 2016.

MERLIN, M. D. Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the Old World. **Economic Botany**, Nova Iorque, v. 57, n. 3, p. 295–323, 2003.

MESHKAT, S. *et al.* Oral ketamine for depression: An updated systematic review. **The World Journal of Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 24, n. 7, p. 545–557, 9 ago. 2023.

MEUNIER, C. N. J. *et al.* 5-HT_{1A} receptors direct the orientation of plasticity in layer 5 pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 71, p. 37–45, ago. 2013.

MILLER, M. J. *et al.* Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 116, n. 23, p. 11207–11212, 4 jun. 2019.

MITCHELL, J. M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1025–1033, 10 jun. 2021.

MITCHELL, J. M. *et al.* MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 29, out. 2023.

MOLINER, R. *et al.* Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 1032–1041, 5 jun. 2023.

MORALES-GARCÍA, J. A. *et al.* The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis *in vitro*. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 5309, 13 jul. 2017.

MOREIRA, L. A. *et al.* Concise synthesis of *N,N*-dimethyltryptamine and 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine starting with bufotenine from Brazilian *Anadenanthera* ssp. **Natural Product Communications**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 1934578X1501000, 1 abr. 2015.

MORETTI, C. *et al.* Identification of 5-hydroxy-tryptamine (bufotenine) in takini (*Brosimum acutifolium* Huber subsp. *acutifolium* C.C. Berg, Moraceae), a shamanic potion used in the Guiana Plateau. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 106, n. 2, p. 198–202, jun. 2006.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [S. l.], v. 65, n. 1–2, p. 55–63, dez. 1983.

- MURROUGH, J. W. *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 170, n. 10, p. 1134–1142, out. 2013.
- MURROUGH, J. W. *et al.* Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 1084–1090, 6 abr. 2015.
- NEGRI, S. *et al.* The case of tryptamine and serotonin in plants: a mysterious precursor for an illustrious metabolite. **Journal of Experimental Botany**, [S. l.], v. 72, n. 15, p. 5336–5355, 28 jul. 2021.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 83, n. 3, p. 770–803, 27 mar. 2020.
- NICHOLS, D. E. Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling**, Weinheim, v. 1, n. 5, p. 559–579, 28 set. 2012.
- NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 264–355, abr. 2016.
- NICHOLS, D. E. Chemistry and structure–activity relationships of psychedelics. Em: HALBERSTADT, A.L., VOLLENWEIDER, F.X., NICHOLS, D.E. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs. Current Topics in Behavioral Neurosciences**, Heidelberg: Springer, v. 36, p. 1–43, 2016.
- NICHOLS, D. E. Dark classics in chemical neuroscience: lysergic acid diethylamide (LSD). **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2331–2343, 17 out. 2018.
- NICHOLS, D. E. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. **The Journal of Antibiotics**, [S. l.], v. 73, n. 10, p. 679–686, 12 out. 2020.
- NOGUEIRA, M. *et al.* Serotonergic psychedelic 5-MeO-DMT alters plasticity-related gene expression and generates anxiolytic effects in stressed mice. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 50–60, 5 jan. 2025.
- NOTHIAS, L.-F. *et al.* Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. **Nature Methods**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. 905–908, 24 set. 2020.
- NUTT, D. J.; KING, L. A.; NICHOLS, D. E. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 14, n. 8, p. 577–585, 12 ago. 2013.
- NUTT, D.; SPRIGGS, M.; ERRITZOE, D. Psychedelics therapeutics: what we know, what we think, and what we need to research. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 223, p. 109257, fev. 2023.
- OLIVER, S. Systematic functional analysis of the yeast genome. **Trends in Biotechnology**,

[S. l.], v. 16, n. 9, p. 373–378, 1 set. 1998.

OLSON, D. E. Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. **Journal of Experimental Neuroscience**, [S. l.], v. 12, p. 117906951880050, 19 jan. 2018.

OMS – Organização Mundial Da Saúde. **Suicide**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Acesso em: 10 jun. 2024.

OMS – Organização Mundial Da Saúde. **Dementia**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em 23 apr. 2025.

OMS – Organização Mundial Da Saúde. **World mental health report: transforming mental health for all**. Geneva. 2022.

ORNELAS, I. M. *et al.* Nootropic effects of LSD: Behavioral, molecular and computational evidence. **Experimental Neurology**, [S. l.], v. 356, p. 114148, out. 2022.

OTT, J. Pharmañopo—Psychonautics: Human Intranasal, Sublingual, Intrarectal, Pulmonary and Oral Pharmacology of Bufotenine. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 273–281, 6 set. 2001a.

OTT, J. Pharmepéna-Psychonautics: human intranasal, sublingual and oral pharmacology of 5-methoxy-*N,N*-dimethyl-tryptamine. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 403–407, dez. 2001b.

PACHTER, I. J.; ZACHARIAS, D. E.; RIBEIRO, O. Indole alkaloids of *Acer saccharinum* (the silver maple), *Dictyoloma incanescens*, *Piptadenia colubrina*, and *Mimosa hostilis*. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 24, n. 9, p. 1285–1287, 1 set. 1959.

PANG, Z. *et al.* MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation. **Nucleic Acids Research**, [S. l.], v. 52, n. W1, p. W398–W406, 5 jul. 2024.

PAULKE, A. *et al.* Studies on the alkaloid composition of the Hawaiian Baby Woodrose *Argyrea nervosa*, a common legal high. **Forensic Science International**, [S. l.], v. 249, p. 281–293, abr. 2015.

PAZINATTO AGUIAR, R. **The contribution of 5-HT1A receptors in improving plasticity and function of the brain**. Maastricht. Universidade de Maastricht, 2020.

PEREZ DE SOUZA, L.; FERNIE, A. R. Computational methods for processing and interpreting mass spectrometry-based metabolomics. **Essays in Biochemistry**, [S. l.], 24 nov. 2023.

PERKINS, D. *et al.* Psychotherapeutic and neurobiological processes associated with Ayahuasca: A proposed model and implications for therapeutic use. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 16, 31 jan. 2023.

PHILLIPS, J. L. *et al.* Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-

- resistant depression: a randomized controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 176, n. 5, p. 401–409, maio 2019.
- PILON, A. *et al.* Metabolômica de plantas: métodos e desafios. **Química Nova**, [S. l.], v. 43, n. 3, 2020.
- PILOZZI, A. *et al.* A brief review on the potential of psychedelics for treating alzheimer's disease and related depression. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 15, p. 12513, 7 ago. 2023.
- POCHETTINO, M. L.; CORTELLA, A. R.; RUIZ, M. Hallucinogenic snuff from Northwestern Argentina: microscopical identification of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (Fabaceae) in powdered archaeological material. **Economy Botany**, Nova Iorque, v. 53, n. 2, p. 127–132, 1999.
- POULIE, C. B. M. *et al.* Dark classics in chemical neuroscience: NBOMes. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. 23, p. 3860–3869, 2 dez. 2020.
- PUIGSESLLOSES, P. *et al.* Structure-activity relationships of serotonergic 5-MeO-DMT derivatives: insights into psychoactive and thermoregulatory properties. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 2346–2358, 14 ago. 2024.
- QIU, S. *et al.* Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 132, 20 mar. 2023.
- QUINTERO-VILLEGAS, A.; VALDÉS-FERRER, S. I. Role of 5-HT₇ receptors in the immune system in health and disease. **Molecular Medicine**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 2, 31 dez. 2020.
- RANSTAM, J. Repeated measurements, bilateral observations and pseudoreplicates, why does it matter? **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 473–475, jun. 2012.
- RAY, T. S. Psychedelics and the Human Receptorome. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. e9019, 2 fev. 2010.
- RECKWEG, J. T. *et al.* The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 162, n. 1, p. 128–146, 8 jul. 2022.
- RECKWEG, J. T. *et al.* A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 14, 20 jun. 2023.
- REEKIE, T. A.; SCOTT, M. P.; KASSIOU, M. The evolving science of phytocannabinoids. **Nature Reviews Chemistry**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 0101, 20 dez. 2017.
- RIBEIRO, R. V. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 205, p. 69–102, jun. 2017.

RIVERA-ILLANES, D.; RECARREN-GAJARDO, G. Classics in chemical neuroscience: muscimol. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 18, p. 3257–3269, 18 set. 2024.

RODD, R. Snuff synergy: preparation, use and pharmacology of *Yopo* and *Banisteriopsis Caapi* among the Piaroa of Southern Venezuela. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 273–279, set. 2002.

RODRÍGUEZ, C. *et al.* Toxins and pharmacologically active compounds from species of the family Bufonidae (Amphibia, Anura). **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 198, p. 235–254, fev. 2017.

ROSSI, G. N. *et al.* Internet method for the extraction of *N,N*-dimethyltryptamine from *Mimosa hostilis* roots: Does it really extract dimethyltryptamine? **Journal of Psychedelic Studies**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1–6, mar. 2019.

ROTH, B. L. *et al.* Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 99, n. 18, p. 11934–11939, 3 set. 2002.

RUCK, C. A. P. *et al.* Entheogens. **Journal of Psychedelic Drugs**, [S. l.], v. 11, n. 1–2, p. 145–146, 18 jan. 1979.

RUFFELL, S. G. D. *et al.* Ayahuasca: a review of historical, pharmacological, and therapeutic aspects. **Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports**, [S. l.], v. 2, n. 4, 2 dez. 2023.

SAFFORD, W. E. Identity of cohoba, the narcotic snuff of ancient Haiti. **Journal of the Washington Academy of Sciences**, Whashington, v. 6, n. 15, p. 547–562, 1916.

SALERNO, J. A.; REHEN, S. Human pluripotent stem cells as a translational toolkit in psychedelic research *in vitro*. **iScience**, [S. l.], v. 27, n. 5, p. 109631, maio 2024.

SAMORINI, G. The oldest archeological data evidencing the relationship of *Homo sapiens* with psychoactive plants: A worldwide overview. **Journal of Psychedelic Studies**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 63–80, 29 mar. 2019.

SANTOS, B. W. L. *et al.* Biodiversity of β -carboline profile of *Banisteriopsis caapi* and Ayahuasca, a plant and a brew with neuropharmacological potential. **Plants**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 870, 9 jul. 2020.

SANTOS, B. W. L. *et al.* Components of *Banisteriopsis caapi*, a plant used in the preparation of the psychoactive Ayahuasca, induce anti-inflammatory effects in microglial cells. **Molecules**, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 2500, 13 abr. 2022.

SAPIENZA, J. The key role of intracellular 5-HT_{2A} receptors: a turning point in psychedelic research? **Psychoactives**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 287–293, 13 out. 2023.

SCHIMMELPFENNIG, J.; JANKOWIAK-SIUDA, K. Exploring DMT: endogenous role and therapeutic potential. **Neuropharmacology**, [S. l.], p. 110314, jan. 2025.

SCHMID, R. *et al.* Integrative analysis of multimodal mass spectrometry data in MZmine 3.

Nature Biotechnology, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 447–449, 1 abr. 2023.

SCHULTES, R. E. Peyote and plants used in the Peyote ceremony. **Botanical Museum Leaflets, Harvard University**, Cambridge, Massachusetts, v. 4, n. 8, p. 129–143, 1937.

SCHULTES, R. E. The appeal of Peyote (*Lophophora Williamsii*) as a medicine. **American Anthropologist**, [S. l.], v. 40, n. 4, p. 698–715, 1938.

SCHULTES, R. E. A new narcotic snuff from the northwest Amazonia. **Botanical Museum Leaflets, Harvard University**, Cambridge, Massachusetts, v. 16, n. 9, p. 241–260, 1954.

SCHULTES, R. E. Hallucinogens of plant origin. **Science**, [S. l.], v. 163, n. 3864, p. 245–254, 1969.

SCHULTES, R. E. The botanical and chemical distribution of hallucinogens. **Annual Review of Plant Physiology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 571–598, jun. 1970.

SCHULTES, R. E. *et al.* De plantis toxicariis e mundo novo tropicale commentationes XVIII: phytochemical examination of Spruce's ethnobotanical collection of *Anadenanthera peregrina*. **Botanical Museum leaflets, Harvard University**, Cambridge, Massachusetts, v. 25, n. 10, p. 273–287, 30 dez. 1977.

SCHULTES, R. E. Evolution of the identification of the myristicaceous hallucinogens of South America. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 211–239, out. 1979.

SCHULTES, R. E. Fifteen years of study of psychoactive snuffs of South America: 1967–1982- a review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 17–32, jun. 1984.

SCHULTES, R. E.; FARNSWORTH, N. R. Ethnomedical, botanical and phytochemical aspects of natural hallucinogens. **Botanical Museum Leaflets, Harvard University**, Cambridge, Massachusetts, v. 28, n. 2, p. 123–214, 1980.

SCHULTES, R. E.; HOFMANN, A.; RÄTSCH, C. **Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers**. 2nd. ed., Rochester: Healing Arts Press, 2001.

SCHWELM, H. M. *et al.* Qualitative and quantitative analysis of tryptamines in the poison of *Incilius alvarius* (Amphibia: Bufonidae). **Journal of Analytical Toxicology**, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 540–548, 20 maio 2022.

SCHYMANSKI, E. L. *et al.* Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. **Environmental Science & Technology**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 2097–2098, 18 fev. 2014.

SESSA, B. The 21st century psychedelic renaissance: heroic steps forward on the back of an elephant. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 235, n. 2, p. 551–560, 23 fev. 2018.

SHAHAR, O. *et al.* Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], 20 fev. 2024.

SHERWOOD, A. M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of tryptamines found in hallucinogenic mushrooms: norbaeocystin, baecocystin, norpsilocin, and aeruginascin. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 83, n. 2, p. 461–467, 28 fev. 2020.

SHULGIN, A.; SHULGIN, A. **PIHKAL, A Chemical Love Story**. Berkeley: Transform Press, 1991.

SHULGIN, A.; SHULGIN, A. **TIHKAL, The Continuation**. Berkeley: Transform Press, 1997.

SIEBERT, D. J. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 53–56, jun. 1994.

SILVA, E. O. *et al.* Phytopharmacological aspects of *Mimosa tenuiflora* (Willd.) poir.: a systematic review of preclinical data. **Phytochemistry Reviews**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 1183–1203, 20 ago. 2024.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. New York: Wiley & Sons, Inc., 2005.

SOUZA, A. C. *et al.* 5-MeO-DMT induces sleep-like LFP spectral signatures in the hippocampus and prefrontal cortex of awake rats. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 11281, 17 maio 2024.

SOUZA, R. S. O. *et al.* Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [S. l.], v. 51, n. 5, p. 937–947, out. 2008.

SPICER, R. *et al.* Navigating freely-available software tools for metabolomics analysis. **Metabolomics**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 106, 9 set. 2017.

SPICER, R. A.; SALEK, R.; STEINBECK, C. Compliance with minimum information guidelines in public metabolomics repositories. **Scientific Data**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 170137, 26 set. 2017.

STEINER, U.; LEISTNER, E. ergot alkaloids and their hallucinogenic potential in morning glories. **Planta Medica**, v. 84, n. 11, p. 751–758, 2 jul. 2018.

STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 43, n. 14, p. 2923–2925, 1 jul. 1978.

STRASSMAN, R. J. Dose-response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 98, 1 fev. 1994a.

STRASSMAN, R. J. Dose-response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 85, 1 fev. 1994b.

STROMBERG, V. L. The Isolation of bufotenine from *Piptadenia peregrina*. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 1707–1707, 1 mar. 1954.

SUMNER, L. W. *et al.* Proposed minimum reporting standards for chemical analysis. **Metabolomics**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 211–221, 19 set. 2007.

TAHIR, M. N. *et al.* The biosynthesis of the cannabinoids. **Journal of Cannabis Research**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 7, 15 mar. 2021.

TAN, D. *et al.* On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: comparisons across species. **Journal of Pineal Research**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 27–40, 22 ago. 2016.

TAP, S. C. The potential of 5-methoxy- *N,N*-dimethyltryptamine in the treatment of alcohol use disorder: A first look at therapeutic mechanisms of action. **Addiction Biology**, [S. l.], v. 29, n. 4, 10 abr. 2024.

TASKER, N. R.; WIPF, P. Biosynthesis, total synthesis, and biological profiles of Ergot alkaloids. Em: **The Alkaloids: Chemistry and Biology**, v. 85, p. 1–112. San Diego: Academic Press. 2021.

THEODORIDIS, G. *et al.* Ensuring fact-based metabolite identification in liquid chromatography–mass spectrometry-based metabolomics. **Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 3909–3916, 28 fev. 2023.

TSUGAWA, H. *et al.* MS-DIAL: data-independent MS/MS deconvolution for comprehensive metabolome analysis. **Nature Methods**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 523–526, 4 jun. 2015.

TSUGAWA, H. *et al.* A lipidome atlas in MS-DIAL 4. **Nature Biotechnology**, [S. l.], v. 38, n. 10, p. 1159–1163, 15 out. 2020.

UNDERWOOD, M. S.; BRIGHT, S. J.; LES LANCASTER, B. A narrative review of the pharmacological, cultural and psychological literature on ibogaine. **Journal of Psychedelic Studies**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 44–54, 11 maio 2021.

UTHAUG, M. V. *et al.* A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 236, n. 9, p. 2653–2666, 13 set. 2019.

UTHAUG, M. V. *et al.* Prospective examination of synthetic 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 237, n. 3, p. 773–785, 10 mar. 2020.

VAMVAKOPOULOU, I. A. *et al.* Mescaline: The forgotten psychedelic. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 222, p. 109294, jan. 2023.

VAN DER LAAN, T. *et al.* Data-independent acquisition for the quantification and identification of metabolites in plasma. **Metabolites**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 514, 18 dez. 2020.

VARGAS, M. V. *et al.* Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of

intracellular 5-HT_{2A} receptors. **Science**, [S. l.], v. 379, n. 6633, p. 700–706, 17 fev. 2023.

VERPOORTE, R. Secondary Metabolism. Em: **Metabolic Engineering of Plant Secondary Metabolism**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2000. p. 1–29.

VIGERELLI, H. *et al.* Bufotenine is able to block rabies virus infection in BHK-21 cells. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 45, 2014.

VILLA, R. A. Toad in the road: biocultural history and conservation challenges of the Sonoran Desert Toad. **Journal of Psychedelic Studies**, [S. l.], v. 7, n. S1, p. 68–79, 29 dez. 2023.

VOLKOW, N. D.; GORDON, J. A.; WARGO, E. M. Psychedelics as Therapeutics—Potential and Challenges. **JAMA Psychiatry**, [S. l.], v. 97, n. 80, 26 jul. 2023.

VOLLENWEIDER, F. X. *et al.* Psilocybin induces schizoparminania-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. **NeuroReport**, [S. l.], v. 9, n. 17, p. 3897–3902, dez. 1998.

VOLLENWEIDER, F. X.; PRELLER, K. H. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 611–624, 14 nov. 2020.

WACKER, D. *et al.* Crystal structure of an LSD-bound human serotonin receptor. **Cell**, [S. l.], v. 168, n. 3, p. 377–389.e12, jan. 2017.

WAN, M. *et al.* Serotonin: a potent immune cell modulator in autoimmune diseases. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 11, 11 fev. 2020.

WANG, M. *et al.* Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, [S. l.], v. 34, n. 8, p. 828–837, 9 ago. 2016.

WARREN, A. L. *et al.* Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. **Nature**, [S. l.], v. 630, n. 8015, p. 237–2468, maio 2024.

WASKO, M. J.; WITT-ENDERBY, P. A.; SURRETT, C. K. Dark classics in chemical neuroscience: ibogaine. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2475–2483, 17 out. 2018.

WATKINS, J. L. *et al.* Elucidation of the mescaline biosynthetic pathway in peyote (*Lophophora williamsii*). **The Plant Journal**, [S. l.], v. 116, n. 3, p. 635–649, 7 nov. 2023.

WEIL, A. T.; DAVIS, W. *Bufo alvarius*: a potent hallucinogen of animal origin. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 41, n. 1–2, p. 1–8, jan. 1994.

WELLS, M.; HAMBYE, S.; BLANKERT, B. Preliminary insight into the potential antiplasmodial activity and cytotoxicity of *Bufo bufo* and *Incilius alvarius* poison. **Toxicon**, [S. l.], v. 227, p. 107092, maio 2023.

WINKELMAN, M. Introduction: evidence for entheogen use in prehistory and world religions. **Journal of Psychedelic Studies**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 43–62, 13 set. 2019.

WINKELMAN, M. J.; SZABO, A.; FRECSKA, E. The potential of psychedelics for the treatment of Alzheimer's disease and related dementias. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 76, p. 3–16, nov. 2023.

WOLFENDER, J.-L. *et al.* Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 1382, p. 136–164, fev. 2015.

WOLFENDER, J.-L. *et al.* Accelerating metabolite identification in natural product research: toward an ideal combination of liquid chromatography–high-resolution tandem mass spectrometry and nmr profiling, *in silico* databases, and chemometrics. **Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 91, n. 1, p. 704–742, 2 jan. 2019.

WOLFENDER, J.-L.; MARTI, G.; FERREIRA QUEIROZ, E. Advances in techniques for profiling crude extracts and for the rapid identification of natural products: dereplication, quality control and metabolomics. **Current Organic Chemistry**, [S. l.], v. 14, n. 16, p. 1808–1832, 1 out. 2010.

YI, L. *et al.* Chemometric methods in data processing of mass spectrometry-based metabolomics: A review. **Analytica Chimica Acta**, [S. l.], v. 914, p. 17–34, mar. 2016.

YULIANA, N. D. *et al.* Metabolomics for bioactivity assessment of natural products. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 157–169, fev. 2011.

YULIANA, N. D. *et al.* Metabolomics for the rapid dereplication of bioactive compounds from natural sources. **Phytochemistry Reviews**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 293–304, 25 jun. 2013.

ZANDONADI, F. S. *et al.* Understanding Ayahuasca effects in major depressive disorder treatment through *in vitro* metabolomics and bioinformatics. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [S. l.], v. 415, n. 18, p. 4367–4384, 30 jul. 2023.

ZANG, X.; MONGE, M. E.; FERNÁNDEZ, F. M. Mass spectrometry-based non-targeted metabolic profiling for disease detection: recent developments. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, [S. l.], v. 118, p. 158–169, set. 2019.

ZHANG, F. *et al.* Data-independent acquisition mass spectrometry-based proteomics and software tools: a glimpse in 2020. **PROTEOMICS**, [S. l.], v. 20, n. 17–18, p. 1900276, 19 set. 2020.

ZHANG, Q.-W.; LIN, L.-G.; YE, W.-C. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. **Chinese Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 20, 17 dez. 2018.

ZHAO, H. *et al.* The molecular basis for the intramolecular migration (NIH shift) of the carboxyl group during *para*-hydroxybenzoate catabolism. **Molecular Microbiology**, [S. l.], v. 110, n. 3, p. 411–424, 15 nov. 2018.