

1 PRODUTOS NATURAIS ALUCINÓGENOS: ASPECTOS HISTÓRICOS, QUÍMICOS 2 E FARMACOLÓGICOS

3

4 **Alda Ernestina dos Santos^{1,3}, Alessandra Duarte², Wilton José Ferreira²**

5

6 ¹*Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da*
7 *Saúde, Av. Carlos Chagas Filho, 373, CEP 21941-902, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*8 ²*Departamento de Farmácia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco. Rua Nossa*
9 *Senhora de Fátima, 307, CEP 35595-000, Centro, Luz, Minas Gerais, Brasil.*10 ³*Autor correspondente: aldasantosufrij@gmail.com*

11

12 RESUMO

13 Os alucinógenos de origem natural constituem um interessante grupo de substâncias na
14 Química de Produtos Naturais. Reconhecendo-se a importância histórica, química e
15 farmacológica de tais substâncias, neste trabalho é apresentado e discutido, com base na
16 literatura específica, aspectos importantes sobre a história, a química e a farmacologia dos
17 alucinógenos naturais clássicos: LSA, Δ^9 -THC, DMT, harmina, mescalina, psilocina,
18 psilocibina, hiosciamina, escopolamina, ibogaína, salvinorina A e thujona.

19

20 **Palavras-chave:** alucinógenos, produtos naturais, alcaloides.

21

22 ABSTRACT

23 Natural hallucinogens constitute an interesting group of substances in the Natural Products
24 Chemistry. Recognizing the historical, chemical and pharmacological importance of natural
25 hallucinogens, in this work, based on the literature important aspects about the history,
26 chemistry and pharmacology of classical hallucinogens , LSA, Δ^9 -THC, DMT, harmine,
27 mescaline, psilocin, psilocybin, hyoscyamine, scopolamine, salvinorin A and thujone are
28 presented and discussed.

29

30 **Key-words:** hallucinogens, natural products, alkaloids.

31

32 INTRODUÇÃO

33 Desde a antiguidade, os produtos naturais são utilizados pela humanidade. Acredita-se
34 que a ingestão de ervas e folhas para o alívio e cura de doenças tenha sido uma das primeiras
35 formas de utilização dos produtos naturais pelo homem (VIEGAS-JUNIOR *et al.*, 2006).36 Foi através da experiência do uso por xamãs, bruxas, herbalistas, alquimistas e outros,
37 que foram descobertas e experimentadas as propriedades alucinógenas de diversas plantas,
38 que passaram então a fazer parte da cultura e tradição de diferentes grupos étnicos, seitas e
39 religiões, muitas das quais seu uso se faz presente até nossos dias (MCKENNA, 1996),

40 Produtos naturais alucinógenos referem-se a um grupo de substâncias de origem

41 natural cuja característica principal é a capacidade de alterar a consciência de quem os
42 consome, provocando efeitos cognitivos e sensoriais (CARLINI, 2003).

43 Os produtos naturais alucinógenos representam um importante papel no contexto
44 histórico da humanidade, sendo empregados desde tempos remotos como drogas
45 sacramentais, embora sejam atualmente utilizados como drogas recreativas por jovens e
46 adolescentes (NICHOLS, 2004).

47 Plantas alucinógenas incluindo *Atropa beladonna*, *Anandenanthera peregrina*,
48 *Canabbis sativa*, *Salvia divinorum*, dentre outras, constituem uma fonte rica de produtos
49 naturais alucinógenos (SCHULTES, 1977; KABU *et al.*, 2005; MARTINEZ; ALMEIDA;
50 PINTO, 2009).

51 Historicamente os alucinógenos são utilizados como substâncias sagradas em rituais
52 de tribos indígenas, e diferentes seitas e religiões, onde são denominados enteógenos. O
53 consumo da *ayahuasca* em rituais de diferentes tribos indígenas brasileiras é um exemplo da
54 tradição histórica de tais substâncias (NICHOLS, 2004).

55 Embora prevaleça o uso enteógeno, o crescente uso, popularidade e abuso recreacional
56 de certas ervas tem emergido como um sério problema de saúde pública (RICHARDSON *et*
57 *al.*, 2007). O surgimento e difusão do uso do LSD abriu portas para que novos alucinógenos
58 rapidamente ganhassem popularidade, entre adolescentes e jovens. O que se deve em parte
59 aos seguintes fatores: intensidade dos efeitos, facilidade de obtenção, baixo custo, uso
60 aparentemente considerado seguro e em muitos casos a falta de legislação (KABU *et al.*,
61 2005).

62 Embora seja preocupante o crescente o uso de alucinógenos como drogas de abuso,
63 vale ressaltar que tais substâncias são consideradas seguras, uma vez que seus efeitos são
64 somente sobre a consciência. Mas alguns alucinógenos mais potentes têm sido considerados
65 drogas perigosas e entrado na lista de substâncias controladas em países diversos (NICHOLS,
66 2004).

67 Os alucinógenos de origem natural constituem um interessante grupo de substâncias na
68 química de produtos naturais. Reconhecendo-se a importância histórica, química e
69 farmacológica de tais substâncias, o objetivo deste trabalho é apresentar e discutir, com base
70 na literatura específica, aspectos importantes sobre a história, a química e a farmacologia dos
71 alucinógenos naturais clássicos: LSA, Δ^9 -THC, DMT, harmina, mescalina, psilocina,
72 psilocibina, hiosciamina, escopolamina, ibogaína, salvinorina A e thujona.

73

74 **DESENVOLVIMENTO**

75

76 Abordagem histórica

77

78

79 Desde tempos remotos, as plantas são utilizadas pelo homem com finalidade medicinal
80 e como fonte de alimento. Desse modo, desempenharam um papel importante na
81 sobrevivência e desenvolvimento da humanidade (CARLINI, 2003).

81

82 Há diversos registros da presença dos alucinógenos na antiguidade. Como os que
83 descrevem o uso das espécies alucinógenas *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus musnigere* e
84 *Mandragora officinarum* em rituais de magia ou feitiçaria, onde as “bruxas” medievais
85 preparavam a chamada “fórmula de voo”, um unguento que era esfregado sobre o cabo de
86 uma vassoura que em seguida era colocado entre suas pernas. O contato de substâncias
87 alucinógenas deste unguento com as mucosas vaginal e anal proporcionava uma incrível
88 sensação de voar, surgindo daí a figura típica associada às bruxas (MARTINEZ *et al.*, 2009).

88

89 *Claviceps purpurea* (Clavicipitaceae) é um fungo parasita que ataca o centeio e de
90 onde se obtém o alcaloide LSA (amida do ácido lisérgico) substância alucinógena que
91 juntamente com outros alcaloides tóxicos provocam uma doença chamada ergotismo. No ano
92 944 d.C. uma epidemia de ergotismo provocou a morte de cerca de 40.000 europeus que
93 ingeriram centeio contaminado com *C. purpurea* (ABRAHAM *et al.*, 1996).

93

94 *Lophophora williamsii* (Cactaceae) é um cacto mexicano que fornece a mescalina,
95 alucinógeno clássico, de uso histórico e sagrado que é até hoje utilizado em rituais mágico-
96 religiosos de tribos indígenas norte americanas como a NAC (*Native American Church*). Há
97 evidências arqueológicas de que esta espécie seja utilizada como alucinógena há mais de
98 8.000 anos (SCHULTES, 1998).

98

99 Outro alucinógeno de uso histórico é o *Olioliuqui*, preparado com sementes de
100 espécies vegetais ricas em LSA, conhecidas por *Morningglory* e utilizado na religião Asteca
(SCHULTES *et al.*, 1992).

101

102 Alucinógenos naturais fazem também parte da história e cultura brasileira, sendo
103 utilizados desde a antiguidade principalmente por tribos indígenas. Como exemplo cita-se o
104 uso da *ayahuasca*, bebida alucinógena preparada a partir da mistura de duas espécies vegetais
105 da Amazônia e que deu origem às chamadas religiões ayahuasqueiras como o Santo-Daime,
106 UDV (União do Vegetal) e a Barquinha no início do século XX (CARLINI, 2003).

106

107 Conceitos e definições

108

109

110 Embora sejam bastante estudados pela ciência, os alucinógenos são substâncias cujos
conceitos lhes atribuídos ainda geram controvérsias, de forma que, ao longo do tempo,

111 diferentes termos foram propostos para designar este grupo de substâncias. Segundo Nichols
112 (2004) os principais termos são:

- 113 • Alucinógeno – primeiro termo a ser proposto, para se referir às substâncias capazes de
114 provocar alucinações;
- 115 • Psicodélico – termo proposto em 1953 pelo psiquiatra Humphrey Osmond, referindo-
116 se às substâncias capazes de provocar um estado psicodélico (estado psíquico de quem
117 está sob a ação de um alucinógeno);
- 118 • Psicomimético – refere-se às substâncias que atuam induzindo estados psicóticos
119 provocando sintomas semelhantes aos de psicoses como a esquizofrenia;
- 120 • Enteógeno – termo proposto em 1973, referindo-se às substâncias alucinógenas que
121 teriam a capacidade de permitir o contato com o mundo espiritual;
- 122 • Psicodisléptico – termo mais abrangente que caracteriza qualquer substância com
123 propriedade alucinógena.

124

125 No contexto deste trabalho o termo alucinógeno será utilizado para designar
126 substâncias cuja principal característica é a capacidade de alterar a consciência, provocando
127 alucinações que geralmente resultam em efeitos clínicos somáticos (tonturas, fraquezas,
128 náuseas, dentre outros); perceptivos (formas e cores alteradas, dificuldade de foco visual, etc.)
129 e/ou psíquicos (alterações no humor, despersonalização, dentre outros) (CARLINI, 2003).

130

131 **Ocorrência e distribuição**

132

133 Embora existam alucinógenos de origem animal como a bufotenina (*N,N*-dimetil-5-
134 hidróxitriptamina), obtida da pele de algumas espécies de sapo do gênero *Bufo* (WEIL &
135 DAVIS, 1994), bem como o LSD (amida do ácido lisérgico), substância sintética cujos efeitos
136 alucinógenos foram experimentados acidentalmente por Albert Hoffman em 1943
137 (AGHAJANIAN & MAREK, 1999), a maior parte das substâncias alucinógenas são
138 provenientes de espécies vegetais.

139 Enquanto espécies vegetais com atividade psicotrópica são encontradas em
140 praticamente todo o reino vegetal (SCHULTES, 1977), os alucinógenos apresentam
141 ocorrência quase que restrita às angiospermas. Contudo, algumas espécies de fungos como
142 *Claviceps purpurea* e *Psilocybe cubensis*, são também ricas fontes destas substâncias
143 (SCHULTES, 1976).

144 O fato de serem quase que restritos às angiospermas (plantas mais evoluídas) reforça a
145 hipótese de que os alucinógenos sejam produzidos como resultado de exigências evolutivas
146 impostas a estas plantas. Considerando-se que em muitas das vezes são substâncias tóxicas,
147 desempenhariam um papel importante na defesa do vegetal contra o ataque por herbívoros.
148 Famílias como Cactaceae, Fabaceae, Solanaceae, dentre outras, constituem as principais
149 fontes de espécies vegetais com propriedades alucinógenas (SCHULTES *et al.*, 1992).

150

151 **Alcaloides**

152

153 É impossível falar de alucinógenos naturais sem destacar a importância dos alcaloides,
154 uma vez que grande parte dos alucinógenos pertence ou são derivados desta classe de
155 metabólitos secundários (CODY, 2000). Desta forma, uma breve abordagem sobre essa
156 importante classe de substâncias torna-se essencial.

157 O termo alcaloide é derivado do árabe (*alkali* = alcalino) e descreve muito bem os
158 compostos que contém um ou mais átomos de nitrogênio em um anel heterocíclico, o que lhes
159 confere um caráter básico (BRIELMANN *et al.*, 2006).

160 Os aminoácidos são os principais precursores dos alcaloides, que de acordo com sua
161 origem biosintética e o tipo de anel heterocíclico são divididos em diferentes sub-classes.
162 Dentre os principais aminoácidos e as respectivas classes que originam tem-se: ornitina
163 (pirrolídínicos, tropânicos e pirrolizidínicos), lisina (piperidínicos, quinolizidínicos e
164 indolizidínicos), tirosina (feniletilaminas e isoquinolínicos), triptofano (indólicos simples, β -
165 carbolínicos, indólicosterpenoides, pirroloindólicos e alcaloides do tipo *ergot*), histidina
166 (imidazólicos). Há ainda alcaloides que não são derivados diretamente de aminoácidos, como
167 exemplo pode-se citar os ácidos nicotínico (piridínicos) e antranílico (quinazolínicos,
168 quinolínicos e acridínicos), bem como as purinas adenina e guanina, bases nitrogenadas
169 precursoras de alcaloides importantes como a cafeína, teobromina e teofilina (DEWICK,
170 2002). Na figura 1, são apresentados os anéis heterocíclicos das principais classes de
171 alcalóides.

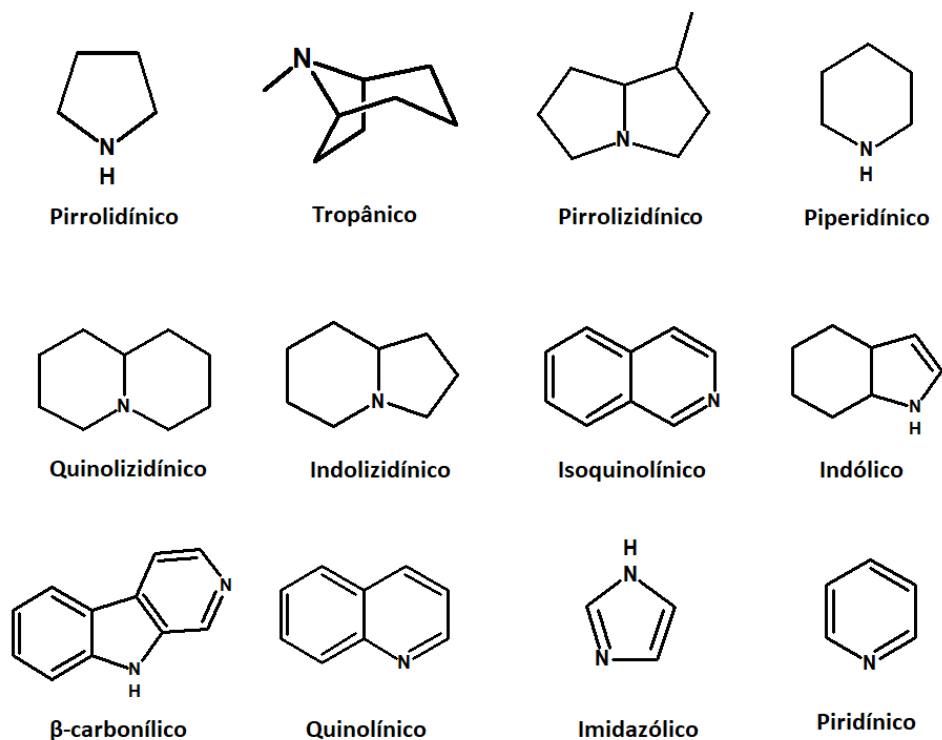


Figura 1. Anéis heterocíclicos das principais classes de alcaloides.

Embora muitos de seus representantes sejam potencialmente tóxicos, os alcaloides constituem um grupo de substâncias com grande potencial farmacológico, com diversos usos terapêuticos como: anticâncer (vincristina e vimblastina), analgésico (morfina), antimalárico (quinina e quinidina), dentre outros. Grande parte dos alcaloides apresenta ainda atividade psicotrópica sendo então classificados como psicoanalépticos (estimulantes), psicolépticos (depressores) e psicodislépticos (alucinógenos) sendo estes últimos o foco deste trabalho (BAHAR *et al.*, 2008; CARLINI, 2003).

Alucinógenos alcaloidais

Embora os produtos naturais alucinógenos englobem uma grande variedade de substâncias, alguns são considerados alucinógenos clássicos, sendo abordados e discutidos neste trabalho. Tais alucinógenos são em sua maioria alcaloides, com exceção ao THC, salvinorina A e thujona.

Quanto à classe e estrutura química, os alucinógenos alcaloidais podem ser classificados em dois grupos principais (GLENNON & ROSECRANS, 1982): indolaminas (DMT, LSA, harmina, ibogaína, psilocina e psilocibina) e fenetilaminas (mescalina), embora alcaloides tropânicos como a escopolamina e a hiosciamina tenham suas propriedades alucinógenas bastante conhecidas (SONI *et al.*, 2012).

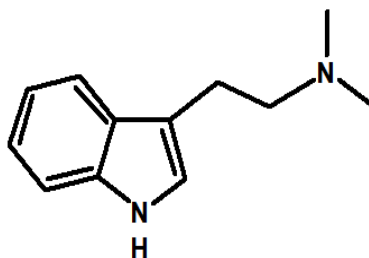
194 Quanto ao mecanismo de ação, há fortes evidências de que indolaminas e
 195 fenetilaminas ajam de maneira análoga, atuando como agonistas parciais de receptores
 196 serotoninérgicos no SNC, parte explicado por sua semelhança estrutural com a serotonina
 197 (AGHAJANIAN & MAREK, 1999). Já alucinógenos tropânicos como a escopolamina e a
 198 hiosciamina são considerados anticolinérgicos, atuando como antagonistas de receptores
 199 muscarínicos (RICARD *et al.*, 2012).

200

201 *DMT (N,N-dimetil-triptamina)*

202

203 A *N,N*-dimetil-triptamina (DMT) (Figura 2) é um alcaloide indólico pertencente à
 204 classe das triptaminas. Devido a sua estrutura bastante semelhante à serotonina, este alcaloide
 205 demonstra grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos, exercendo sua atividade
 206 alucinógena por atuar como agonista parcial de tais receptores. Velha conhecida de tribos
 207 indígenas sul-americanas esta substância foi isolada em 1946. No entanto, teve seu uso
 208 popularizado na década de 60 sob a forma sintética (RICHARDSON *et al.*, 2007).



209

210

Figura 2. Estrutura da *N,N*-dimetil-triptamina (DMT).

211

212

212 Espécies vegetais ricas em DMT fazem parte da cultura de diversas tribos indígenas,
 213 onde são usadas com finalidades espirituais e medicinais há centenas de anos. Dentre as
 214 preparações ricas em DMT cita-se o rapé indígena conhecido por Paricá ou Yopo, obtido das
 215 sementes moídas de *Anadenanthera peregrina* (Fabaceae) ou da resina das cascas do tronco
 216 de espécies do gênero *Virola* (Myristicaceae), utilizada em rituais que envolvem
 217 endocanibalismo (SCHULTES, 1976).

218

219

220

221

222

223

224

A DMT é alucinógena quando fumada, inalada ou injetada. Contudo, seu uso mais
 comum se dá pelo consumo da *ayahuasca*, bebida indígena sagrada preparada com plantas da
 Amazônia. Devido à atuação da enzima monoamino oxidase A (MAO-A) a DMT não é ativa
 por via oral. Porém, na presença de substâncias inibidoras desta enzima, torna-se ativa. A
ayahuasca é então obtida a partir da mistura de uma espécie vegetal rica em DMT, geralmente
Psychotria viridis (Rubiaceae), com plantas que contenham inibidores da MAO-A, tais como
 os alcaloides β -carbolínicos harmina e seus derivados harmano e harmalol, sendo o cipó

225 *Banisteriopsis caapi* (Malpighiaceae) a espécie mais comumente utilizada com esta finalidade
226 (HALPERN, 2004).

227 Embora a DMT pura seja muito mais ativa que na ayahuasca, apresenta menor tempo
228 de ação. Quando fumada age rapidamente após 2-5 minutos, mantendo seus efeitos por apenas
229 20-30 minutos. Enquanto que, com a ingestão da ayahuasca, pode-se conseguir de 3-4 horas
230 de ação. Além do uso como enteógeno, muitos estudiosos apontam a ayahuasca como uma
231 interessante alternativa terapêutica no tratamento da dependência química provocada por
232 álcool e outras drogas (CARLINI, 2003).

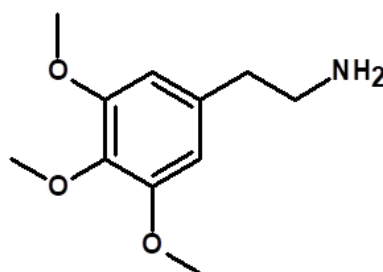
233

234 *Mescalina*

235

236 A mescalina (Figura 3) é um protoalcaloide derivado do aminoácido tirosina, cuja
237 biossíntese envolve dentre outros intermediários a dopamina, um dos neurotransmissores mais
238 abundantes e importantes do SNC (DEWICK, 2002). Embora seja estruturalmente
239 relacionada à dopamina, estudos sugerem que a mescalina atue como agonista parcial de
240 receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT₂, principalmente 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (AGHAJANIAN &
241 MAREK, 1999).

242



243

244

Figura 3. Estrutura da mescalina (3,4,5-trimetoxifenetilamina).

245

246

247 A mescalina é um alucinógeno de uso pré-histórico (EL-SEEDI *et al.*, 2005), tida
248 como substância sagrada em rituais de tribos indígenas dos EUA e México, uma vez que sua
249 principal fonte é o cacto *Lophophora williamsii* (Cactaceae), espécie encontrada em uma
250 estreita faixa de deserto ao longo da fronteira do Texas até a parte central do México, onde é
251 conhecida popularmente por Peyote. Contudo, está presente em outras espécies de Cactaceae
252 como *Trichocereus pachanoi* e *Trichocereus peruvians* (SCHULTES, 1976).

253

254 O Peyote é constituído por duas partes. A parte superior do cacto que fica acima da
255 terra, conhecida por coroa é formada por botões (quando secos chamados mescal, daí o nome
256 mescalina) que devem ser cuidadosamente cortados para não sacrificar a planta. Já a parte
inferior consiste de uma raiz tuberosa que fica abaixo da terra. Quando estes botões são

257 corretamente removidos, a raiz permanece intacta e pronta para gerar novos botões
258 (HALPERN, 2004).

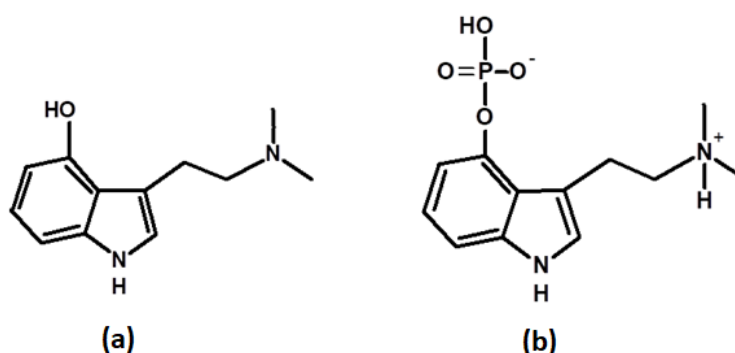
259 Embora tanto o Peyote quanto a mescalina estejam incluídas na lista de substâncias
260 controladas pelos EUA, seu uso com propósitos cerimoniais e religiosos é permitido a cerca
261 de 300.000 membros da NAC (*Native American Church*), religião indígena que pratica o
262 Peyotismo, rituais onde os botões de Peyote são ingeridos como enteógenos (RICHARDSON
263 *et al.*, 2007).

264 Comparado à ação de alucinógenos como a DMT, LSA, psilocibina, dentre outros, a
265 mescalina mostra-se menos potente, sendo a dose típica de 200-400 mg. Permitindo, no
266 entanto, um longo período de ação de 10-12 horas, onde as principais manifestações são as
267 alucinações visuais, descritas como visões caleidoscópicas (RICHARDSON *et al.*, 2007;
268 SCHULTES, 1976).

269
270 *Psilocibina e psilocina*

271

272 Psilocibina (4-fosforiloxi-*N,N*-dimetiltriptamina) e psilocina (4-hidroxi-*N,N*-
273 dimetiltriptamina) (Figura 4), assim como a DMT, são alcaloides indólicos da classe das
274 triptaminas e, conseqüentemente, de estrutura bastante semelhante à serotonina. Tais
275 alucinógenos são produzidos por diversas espécies de cogumelos, especialmente dos gêneros
276 *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Conocybe*, conhecidos popularmente por “cogumelos mágicos” devido
277 às suas propriedades alucinógenas (SCHULTES, 1976).



278

279

Figura 4. Estrutura da psilocina (a) e psilocibina (b).

280

281

282 Os cogumelos mágicos são utilizados desde a antiguidade em rituais sagrados de tribos
283 indígenas do México e América do Sul. Pelos astecas eram conhecidos
284 como *Teonanácatl* (cogumelos sagrados) e usados em rituais de profecias e adivinhações.
285 Embora atualmente tais cogumelos sejam muito utilizados como drogas recreativas, seu uso
religioso prevalece em diversas tribos, principalmente no México, e países sul-americanos

286 como Colômbia e Peru (SCHULTES *et al.*, 1992).

287 Em relação ao teor destas substâncias nos cogumelos mágicos, a psilocibina
 288 predomina, sendo usualmente acompanhada pela psilocina em quantidades traços. Entretanto,
 289 a propriedade alucinógena é geralmente atribuída à psilocina, uma vez que, após ser ingerida,
 290 a psilocibina, sob a ação de fosfatases, é rapidamente convertida à psilocina. Não havendo, no
 291 entanto, comprovação de que a psilocibina seja metabolizada antes de exercer sua ação
 292 (HALPERN, 2004).

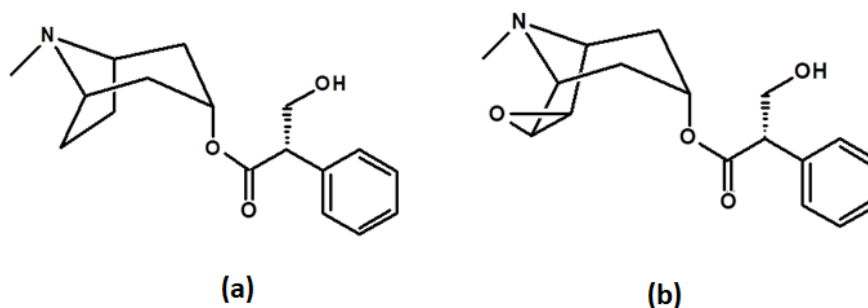
293 Psilocibina e psilocina são mais potentes que substâncias alucinógenas, como a
 294 ibogaína, harmina, mescalina, dentre outras. Sendo a dose oral típica de 4-6 mg, permitindo
 295 um período de ação de 4-6 horas (ABRAHAM *et al.*, 1996). Wolbachet *al.*, (1962) verificou
 296 que seus efeitos são semelhantes aos provocados pelo LSD e mescalina, incluindo alucinações
 297 visuais, ansiedade, euforia, alterações na percepção sensorial e dificuldade de pensamento e
 298 concentração.

299

300 *Hiosciamina e escopolamina*

301

302 Hiosciamina e escopolamina (Figura 5) são alcaloides tropânicos, encontrados em
 303 grande parte das espécies do gênero Solanaceae. Apesar de atualmente tais substâncias serem
 304 empregadas na medicina, no passado tiveram seu uso difundido como alucinógeno. *Atropa*
 305 *belladonna*(beladona), *Mandragora officinarum*(mandrágora), *Datura stramonium*
 306 (trombeteira) e *Hyoscyamus niger*(meimendo) são as principais fontes destas substâncias que
 307 eram utilizadas na Europa Medieval em rituais de magia e feitiçaria, o que fez com que
 308 ficassem conhecidas como ervas da bruxaria (MARTINEZ *et al.*, 2009).



309

310

311 **Figura 5.** Estrutura da (-) – hiosciamina (a) e escopolamina (b).

312

313

314

315

Em relação ao mecanismo de ação, hiosciamina e escopolamina são considerados anticolinérgicos ou antimuscarínicos, já que atuam bloqueando a ação da acetilcolina sobre receptores muscarínicos do sistema nervoso parassimpático (RICHARDSON *et al.*, 2007).

316 A hiosciamina ocorre sob duas formas enantioméricas. Mas apenas a forma levógira,
317 (-) – hiosciamina possui propriedades alucinógenas. A mistura racêmica da hiosciamina é
318 denominada atropina e devido ao isômero levógiro possui também propriedades alucinógenas.
319 Já a escopolamina consiste no isômero levógiro (-) – hioscina, sendo cerca de 20 vezes mais
320 potente que seu correspondente dextrógiro e o responsável pela propriedade alucinógena. A
321 mistura racêmica destes isômeros é denominada atoscina (DEWICK, 2002).

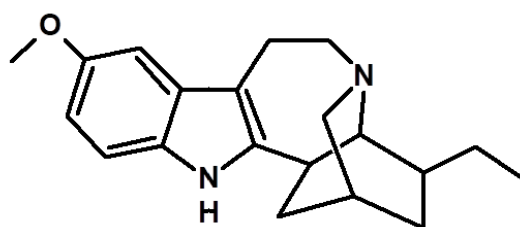
322 Hiosciamina e escopolamina, a exemplo da maioria dos alcalóidestropânicos,
323 apresentam elevada toxicidade, produzindo efeitos bastante diferentes dos alucinógenos
324 naturais usuais. A amnésia provocada por estas substâncias faz com que os usuários não se
325 lembrem da experiência vivida durante a intoxicação. Além de delírios e perda de contato
326 com a realidade, é comum o sono profundo após a intoxicação (SCHULTES *et al.*, 1992).

327

328 *Ibogaína*

329

330 A ibogaína (Figura 6) é um alcaloide indólico do tipo terpenoide, cuja principal fonte é
331 *Tabernantheiboga*(Apocinaceae), espécie nativa do Congo e Gabão, onde as raspas de suas
332 raízes são ingeridas como enteógenos por diferentes tribos indígenas africanas em rituais
333 religiosos denominados *Bwiti* (SCHULTES, 1976).



334

335

336

337

338

339

340 A ibogaína foi isolada e identificada no início do século XX. Quando consumida em
341 grandes quantidades, a ibogaína pode induzir convulsões e parada respiratória letal. Em doses
342 menores provoca um estado oneirofrênico, estado psíquico semelhante ao sonho. Em altas
343 doses atua como potente alucinógeno, provocando alucinações, ilusões, desilusões e
344 ansiedade severa (CARLINI, 2003).

344

345 Ao contrário de alucinógenos como DMT, mescalina, psilocibina, harmina e LSA, que
346 exercem atividade sobre os receptores serotoninérgicos, a ibogaína parece afetar diversos
347 sistemas neurotransmissores do SNC e embora atue como forte inibidora da
348 acetilcolinesterase (ALPER *et al.*, 2012), seus principais efeitos são observados sobre os

348 receptores dopaminérgicos, afetando inclusive a atividade de outros psicotrópicos sobre tais
349 receptores (CARLINI, 2003).

350 Desta forma, a ibogaína tem emergido como possível aliada no tratamento da
351 dependência provocada por drogas como a cocaína, opióides, morfina e álcool (CARAI *et al.*,
352 2000). Em meados dos anos 80, a ibogaína despertou bastante interesse científico, gerando
353 inclusive uma patente por tratamento na dependência de opióides (CARLINI, 2003).

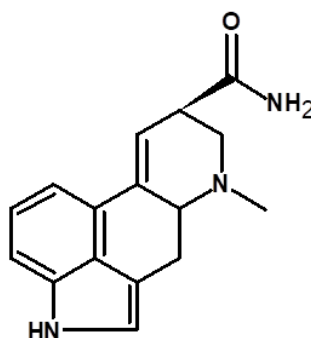
354

355

356 *LSA (amida do ácido lisérgico)*

357

358 Alcaloides do tipo ergot, constituem um grupo de alcaloides biosintetizados por
359 algumas espécies de fungos do gênero *Claviceps*, em especial *C. purpúrea*, que ataca lavouras
360 de centeio e outros cereais, tendo como principal representante a amida do ácido lisérgico
361 (LSA) (Figura 7), substância alucinógena bastante conhecida (DEWICK, 2002).



362

363

363 **Figura 7.** Estrutura do LSA.

364

365 O LSA é o principal precursor na síntese do LSD (dietilamida do ácido lisérgico)
366 alucinógeno semi-sintético mais potente de que se tem conhecimento, sendo ativo em doses
367 de microgramas. Cerca de 100 vezes menos potente que o LSD, o LSA em doses de 2-5 mg
368 promove cerca de 4-8 horas de intoxicação (HALPERN, 2004).

369 Além de espécies de *Claviceps*, o LSA pode ser encontrado em algumas espécies
370 vegetais principalmente da família Convolvulaceae como *Ipomoeaviolacea* e *Argyreia*
371 *nervosa* cujas sementes eram utilizadas como alucinógenas em rituais astecas e na década de
372 60 teve sua popularidade aumentada quando passaram a serem utilizadas como substituto do
373 LSD (RICHARDSON *et al.*, 2007).

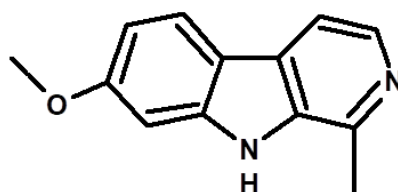
374

375 *Harmina*

376

377 A harmina (Figura 8) é um alcaloide β -carbolínico tricíclico, isolado pela primeira vez
378 das sementes de *Peganumharmala*(Nitrariaceae) em 1947, embora seja encontrada em várias
379 outras espécies vegetais, organismos marinhos, insetos e até mesmo no organismo humano. A
380 harmina e seus derivados harmalina, harmalol, harmano, dentre outros, são conhecidos por sua
381 atividade como inibidores da MAO-A, enzima responsável pela degradação de
382 neurotransmissores como a dopamina, serotonina e norepinefrina. E por este motivo tais
383 alcaloides são componentes da ayahuasca, onde atuam inibindo a MAO-A e
384 consequentemente impedindo a degradação da DMT, tornando-a ativa por via oral (PATEL *et*
385 *al.*, 2012).

386
387



388
389 **Figura 8.** Estrutura da harmina.
390

391 Embora a harmina atue principalmente na inibição da MAO-A, estudos têm revelado
392 sua afinidade por receptores serotoninérgicos dos tipos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, sugerindo que possa
393 atuar diretamente como substância alucinógena na ayahuasca e não apenas da inibição da
394 MAO-A (BRIERLEY & DAVIDSON, 2012). Entretanto, Freedland&Mansbach (1999),
395 avaliando os efeitos da administração da DMT e harmina isoladamente, DMT/harmina e
396 DMT/extrato de *B. caapi* (rico em alcalóides β -carbolínicos) sobre cobaias, verificou que a
397 ação da ayahuasca resulta exclusivamente da combinação entre DMT e harmina, já que, tanto
398 a harmina quanto o extrato de *B. caapi* não mostraram atividade, contudo a ação da DMT foi
399 potencializada pela harmina.

400 Dentre os alcaloides β -carbolínicos da ayahuasca a harmina é o alcaloide majoritário.
401 Estudos revelaram que um volume de 200 mL de ayahuasca contém cerca de 30 mg de
402 harmina e 10 mg de tetrahidroharmalina. Embora outras espécies sejam utilizadas como fonte
403 de alcaloides β -carbolínicos no preparo da ayahuasca, o cipó *Banisteriopsis caapi* é o mais
404 comumente utilizado, uma vez que a concentração destes alcaloides no cipó varia de 0,05-
405 1,95 % (MCKENNA *et al.*, 1998).

406

407 **Alucinógenos não-alcaloidais**

408

409 Apesar da grande maioria dos alucinógenos naturais clássicos serem alcaloides, há
410 diversos produtos naturais alucinógenos não-alcaloidais, dentre eles a salvinorina A, a thujona
411 e o Δ^9 -THC, os quais são abordados a seguir.

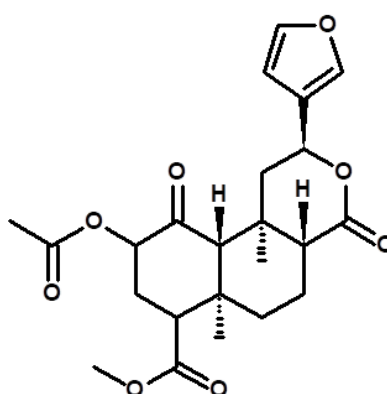
412

413 *Salvinorina A*

414

415 Salvinorina A (Figura 9) é um diterpeno do tipo neoclerodano, com atividade
416 alucinógena comparada à apresentada por alucinógenos sintéticos altamente ativos como o
417 LSD, sendo o alucinógeno natural mais potente de que se tem conhecimento. A principal
418 fonte de obtenção deste alucinógeno são as folhas de *Salviadivinorum*(Lamiaceae), espécie
419 tradicionalmente empregada com finalidades místicas ou alucinógenas por tribos Mazatecas
420 no México. O nome *S. divinorum* inclusive teve sua origem no uso em rituais de adivinhações
421 destas tribos (PRISINZANO, 2005).

422



423

424

Figura 9. Estrutura da salvinorina A.

425

426 Em relação ao mecanismo de ação, a salvinorina A parece atuar por um mecanismo
427 diferente do observado para grande parte dos alucinógenos. Pois não demonstra afinidade por
428 receptores serotoninérgicos. No entanto, atua como um potente e seletivo agonista do receptor
429 κ -opióide, sendo a primeira substância não nitrogenada a atuar neste receptor (JOHNSON *et*
430 *al.*, 2011).

431

432 Salvinorina A é um potente alucinógeno que quando fumado em sua forma pura. Age
433 rapidamente, após aproximadamente 30 segundos, sendo ativa em doses de 200-500 μ g, que
434 proporcionam cerca de 15-30 minutos de ação. Já o fumo das folhas de *S. divinorum* leva a um
435 maior tempo de ação, cerca de 30-60 minutos, porém, leva aproximadamente 15 minutos para
agir sobre o organismo (APPEL & KIM-APPEL, 2007).

436

O uso recreativo da salvinorina A tem se difundido em vários países, principalmente

437 entre a população jovem e adolescente. Já que o uso tanto da *S. divinorum* quanto da
 438 salvinorina A não é proibido, são utilizadas como alternativas aos alucinógenos ilegais e seu
 439 comércio é largamente difundido na internet. Sendo fácil a obtenção de folhas secas, extratos,
 440 sementes ou plantas inteiras, cujos valores dependendo da concentração variam de U\$ 20-50
 441 por grama (RICHARDSON *et al.*, 2007).

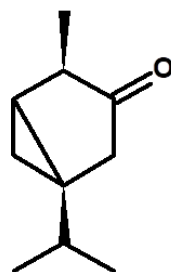
442 A difusão do uso recreativo da *S. divinorum* entre jovens e adolescentes tem
 443 preocupado governos de diversos estados dos EUA, que se utiliza de leis locais para tornar
 444 seu uso ilegal. Em 2005, o governo de Louisiana tornou ilegal o consumo e distribuição de *S.*
 445 *divinorum*. Seguindo o exemplo de países como Finlândia, Dinamarca, Itália, dentre outros,
 446 onde *S. divinorum* e seus componentes são de uso proibido (APPEL & KIM-APPEL, 2007).

447

448 *Thujona*

449

450 A thujona (Figura 10) é um monoterpreno que ocorre na natureza como uma mistura
 451 variável das formas α e β . Sendo um constituinte natural de óleos essenciais de diversas
 452 espécies vegetais aromáticas, em especial *Artemisia absinthium* (Asteraceae) cujo teor de α -
 453 thujona é elevado (PELKONEN *et al.*, 2013).



454

455

456 **Figura 10.** Estrutura da thujona.

457

458 À thujona é atribuída propriedades alucinógenas e sua principal forma de
 459 administração se dá através do consumo do absinto, bebida destilada preparada a partir de
 460 ervas como a *A. absinthium*. O Absinto foi introduzido na França em 1797 e, devido aos seus
 461 efeitos maléficos, foi banido em 1915. Esta bebida, muitas das vezes tida erroneamente como
 462 licor, apresenta alto teor alcoólico (40-85%) e é rica em thujona, principalmente a forma α -
 463 thujona, substância responsável por seus efeitos alucinógenos, que fizeram com que a bebida
 464 ficasse popularmente conhecida por *Green fairy* ou fada verde, devido às comuns alucinações
 465 visuais após seu consumo (PADOSCH *et al.*, 2006).

466

467 A thujona é neurotóxica e um potente convulsivante, sendo a forma α cerca de 2-3
 468 vezes mais potente que a forma β . Quanto ao seu mecanismo de ação, a thujona atua como

467 antagonista do receptor GABA_A (OLSEN, 2000). O uso habitual do absinto leva a uma
 468 desordem denominada absinthismo, cujos sintomas incluem alucinações, insônia, tremores e
 469 convulsões. O pintor Vicent Van Gogh era adepto do absinto e inclusive acredita-se que
 470 estava sob o efeito da bebida no episódio em que cortou sua própria orelha (SMITH, 2006).

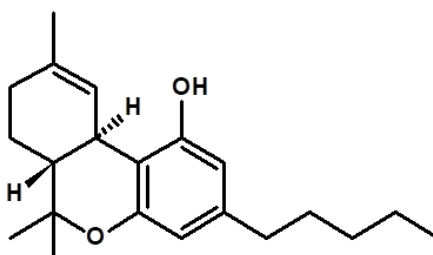
471

472 Δ^9 -THC

473

474 O Δ^9 -THC (delta-9-tetraidrocanabinol) (Figura 11) é o alucinógeno não-alcaloidal
 475 mais importante e o principal dos mais de 60 canabinoides encontrados na maconha,
 476 *Cannabis sativa* (Cannabaceae), a droga ilícita mais utilizada no mundo. E dentre os
 477 alucinógenos naturais é de longe o mais estudado. Além das propriedades alucinógenas, ao
 478 Δ^9 -THC são atribuídas atividades biológicas diversas tais como: analgésica, anti-inflamatória,
 479 antioxidante, antiemética, dentre outras (BRENNEISEN, 2007).

480



481

482

483

Figura 11. Estrutura do Δ^9 -THC.

484

485 Em relação ao mecanismo de ação, os efeitos do Δ^9 -THC se devem principalmente a
 486 sua ligação a receptores canabinoides CB-1, presentes em áreas diferentes do cérebro. O
 487 THCA é o ácido carboxílico precursor do Δ^9 -THC, cuja conversão se dá após sua
 488 descarboxilação que ocorre durante o aquecimento das folhas. Desta forma a absorção de Δ^9 -
 489 THC é aumentada através do fumo das folhas de *C. sativa*, sendo esta a forma mais comum de
 administração (HUESTIS & SMITH, 2007).

490

491 Vale ressaltar que devido à instabilidade de alguns de seus constituintes os efeitos
 492 psicoativos da maconha variam, uma vez que dependendo da idade e estágio de maturação da
 493 planta, tais componentes podem ser convertidos a compostos mais ativos ou menos
 ativos (SCHULTES, 1977).

494

495 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

496

497 Os alucinógenos constituem um interessante grupo de substâncias na química de
498 produtos naturais, e ao longo do tempo despertado o interesse da ciência. Além de
499 desempenhar um importante papel na cultura e desenvolvimento da humanidade.

500 O uso de alucinógenos naturais por diferentes grupos étnicos, seitas e religiões, fez
501 com que os mesmos se tornassem parte da cultura destes povos, sendo em muitas das vezes
502 consideradas substâncias sagradas e a tradição de seu uso mantida até nossos dias.

503 Atualmente grande parte destas substâncias vem sendo utilizada como drogas
504 recreativas e graças às facilidades no comércio e divulgação pela internet, somado ao fato de
505 não serem substâncias proibidas pela legislação, tem se popularizado cada vez mais e
506 despertado a curiosidade principalmente de jovens e adolescentes, e gerado preocupações
507 constantes devido à possibilidade de se tornarem drogas de abuso.

508 A internet tem um papel importante na divulgação e comércio de substâncias
509 alucinógenas, facilitando o acesso às substâncias que eram antes utilizadas apenas por grupos
510 específicos. Na onda dos alucinógenos, diversos produtos têm surgido, um dos mais
511 interessantes são as drogas virtuais sonoras ou *e-drugs* que vem se popularizando entre os
512 jovens de países como EUA e França e cada vez mais despertado o interesse da ciência
513 quanto aos seus possíveis efeitos.

514 Dentre os alucinógenos abordados neste trabalho, o Δ^9 -THC é de longe o mais
515 popular e estudado cientificamente. Embora alucinógenos como a mescalina, psilocibina e
516 DMT sejam desde o passado bastante utilizados principalmente em rituais religiosos.

517 Além do uso recreativo e sagrado, muitos dos alucinógenos naturais têm emergido
518 como substâncias alternativas no tratamento de diversos distúrbios, em especial, no
519 tratamento da dependência química causada por drogas como cocaína, morfina, opióides,
520 álcool, dentre outras, ainda ressaltando o fato de representarem um importante papel no
521 tratamento de problemas psíquicos como esquizofrenia, transtorno obsessivo compulsivo e
522 distúrbios da personalidade.

523 Por fim, os alucinógenos ao longo do tempo escreveram uma longa e importante
524 história, registrando para sempre sua importância na química de produtos naturais. A
525 descoberta das propriedades alucinógenas de algumas substâncias pelo homem, muito mais do
526 que química, teve uma importância evolutiva, como bem apontado pelas sábias palavras de
527 Albert Hoffman: “A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho
528 original”.

529
530

531 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

532

533 ABRAHAM, H.D.; ALDRIDGE, A.M.; GOGIA, P. The psychopharmacology of hallucinogens.

534 **Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 285-298. 1996.

535

536 AGHAJANIAN, G.K.; MAREK, G.J.; Serotonin and hallucinogens. **Neuropsychopharmacology**, v.

537 21, n. 2S, p. 16 S-23 S. 1999.

538

539 ALPER, K.; REITH, M.E.A.; SERSHEN, H. Ibogaine and the inhibition of

540 acetylcholinesterase. **Journal of Ethnopharmacology**, 139, p. 879-882. 2012.

541

542 APPEL, J.; KIM-APPEL, D. The rise of a new psychoactive agent: *Salvia divinorum*. **International**543 **Journal of Mental Health and Addiction**, 5, 248-253. 2007.

544

545 BAHAR, M.; DENG, Y.; FLETCHER, J.N.; KINGHORN, A.D. **Plant-derived natural products in**546 **drug discovery and development: an overview**, p. 17. In: IKAN, R. **Selected topics in the**547 **chemistry of natural products**. Singapore: World Scientific Publishing Co. 2008.

548

549 BRENNISEN, R. **Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other *Cannabis***550 **constituents**, p. 17-50. In: ELSOHLY, M.A. **Marijuana and the cannabinoids**. New Jersey: Humana

551 Press. 2007.

552

553 BRIERLEY, D.I.; DAVIDSON, C. Developments in harmine pharmacology – implications for

554 ayahuasca use and drug-dependence treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology &**555 **Biological Psychiatry**, 39, p. 263-272, 2012.

556

557 CARAI, M.A.M.; AGABIO, R.; BOMBARDELLI, E.; BOUROV, I.; GESSA, G.L.; LOBINA, C.;

558 MORAZZONI, P.; PANI, M.; REALI, R.; VACCA, G.; COLOMBO, G. Potential use of medicinal

559 plants in the treatment of alcoholism. **Fitoterapia**, 71, p. S38-S42. 2000.

560

561 CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**,

562 75, p. 501-512. 2003.

563

564 CODY, J.T. Hallucinogens. **Forensic Science**, v. 2, p. 143-162. 2000.

565

566 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 2a ed. Chichester: John

567 Wiley & Sons, 2002. 507p.

568

- 569 FREEDLAND, C.S.; MANSBACH, R.S. Behavioral profile of constituents in ayahuasca, an
570 Amazonian psychoactive plant mixture. **Drug and Alcohol Dependence**, 54, p. 183-194. 1999.
- 571
- 572 HALPERN, B.L. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United
573 States. **Pharmacology & Therapeutics**, 102, p. 131-138. 2004
- 574
- 575 HUESTIS, M.A.; SMITH, M.L. **Human cannabinoid pharmacokinetics and interpretation of**
576 **cannabinoid concentrations in biological fluids and tissues**, p. 205-236. In: ELSOHL, M.A.
577 **Marijuana and the cannabinoids**. New Jersey: Humana Press. 2007.
- 578
- 579 JOHNSON, M.W.; MACLEAN, K.A.; REISSIG, C.J.; PRISINZANO, T.E.; GRIFFITHS, R.R.
580 Human psychopharmacology and dose-effects of Salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen
581 present in the plant *Salvia divinorum*. **Drug and Alcohol Dependence**, 115, p. 150-155. 2011.
- 582
- 583 MARTINEZ, S.T.; ALMEIDA, M.R.; PINTO, A.C. Alucinógenos naturais: um voo da Europa
584 medieval ao Brasil. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2501-2507. 2009.
- 585
- 586 MCKENNA, D.J. Plant hallucinogens: springboards for psychotherapeutic drug discovery.
587 **Behavioural Brain Research**, 73, p. 109-115. 1996.
- 588
- 589 MCKENNA, D.J.; CALLAWAY, J.C.; GROB, C.S. The scientific investigation of ayahuasca: a
590 review of past and current research. **The Heffer Review of Psychedelic Research**, v. 1. 1998.
- 591
- 592 NICHOLS, D.E. Hallucinogens. **Pharmacology & Therapeutics**, 101, p. 131-181. 2004.
- 593
- 594 OLSEN, R.W. Absinthe and γ -aminobutyric acid receptors. **PNAS**, v. 97, n. 9, p. 4417-4418. 2000.
- 595 PADOSCH, S.A.; LACHENMEIER, D.W.; KRONER, L.U. Absinthism: a fictitious 19th century
596 syndrome with present impact. **Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy**, v. 1, n. 14,
597 14p. 2006.
- 598
- 599 PATEL, K.; GADEWAR, M.; TRIPATHI, R.; PRASAD, S.K.; PATEL, D.K. A review on medicinal
600 importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid
601 "Harmine". **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 660-664. 2012.
- 602
- 603 PELKONEN, O.; ABASS, K.; WIESNER, J. Thujone and thujone-containing herbal medicinal and
604 botanical products: toxicological assessment. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 65, 100-
605 107. 2013.
- 606
- 607 PRISINZANO, T.E. Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. **Life Sciences**,

- 608 78, p. 527-531. 2005.
- 609
- 610 RICHARDSON, W.H.; SLONE, C.M.; MICHELS, J.E. Herbal drugs of abuse: an emerging problem.
- 611 **Emergency Medicine Clinics of North America**, 25, p. 435-457. 2007.
- 612
- 613 SCHULTES, R.E. Antiquity of the use of new world hallucinogens.**The Heffter Review of**
- 614 **Psychedelic Research**, v. 1, 7p. 1998.
- 615
- 616 SCHULTES, R.E. **Hallucinogenic plants: a golden guide**. New York: Golden Press, 1976. 160p.
- 617
- 618 SCHULTES, R.E. The botanical and chemical distribution of hallucinogens.**Journal of Psychedelic**
- 619 **Drugs**, v. 9, n. 3, p. 247-263. 1977.
- 620
- 621 SCHULTES, R.E.; HOFMANN, A.; RATSCH, C. **Plants of the Gods: their sacred, healing and**
- 622 **hallucinogenic powers**. Revised and expanded edition. Rochester: Healing Arts Press, 1992. 209p.
- 623
- 624 SMITH, P.E.M. Absinthe attacks. **Practical Neurology**, 6, p. 376-381. 2006.
- 625
- 626 SONI, P.; SIDDIQUI, A.A.; DWIVEDI, J.; SONI, V. Pharmacological properties of *Datura*
- 627 *stramonium* as a potential medicinal tree: an overview. **Asian Pacific Journal of Tropical**
- 628 **Biomedicine**, v. 2, n. 12, p. 1002-1008. 2012.
- 629
- 630 WEIL, A.T.; DAVIS, W. *Bufo alvaris*: a potent hallucinogen of animal origin. **Journal of**
- 631 **Ethnopharmacology**, 41, p. 1-8. 1994.
- 632
- 633 WOLBACH, A.B.; MINER, E.J.; ISBELL, H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and
- 634 LSD. **Psychopharmacologia**, 3, p. 219-223. 1962.