

CONSULENZA TECNICA DI PARTE

Qualità, sicurezza ed efficacia dell'Ayahuasca e dei suoi componenti.

Qualità: Descrizione dell'Ayahuasca

L'Ayahuasca viene definita nel DECRETO 23 febbraio 2022 come una preparazione che “può essere costituita da un estratto, da un macinato, o da polvere, ottenuto principalmente dalle piante *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis*, contenente DMT e uno o entrambi dei seguenti componenti attivi: armalina, armina”.

L'Ayahuasca è una medicina erboristica psicoattiva tradizionale con una lunga storia di utilizzo in Sud America, specialmente nel bacino amazzonico (Miller et al., 2019; Ogalde et al., 2009), e con un promettente potenziale farmaceutico nel moderno contesto biomedico (Chi & Gold, 2020; Domínguez-Clavé et al., 2016; Frecska et al., 2016; Hamill et al., 2018; McKenna, 2004a).

Il nome Ayahuasca può riferirsi ad un'unica specie vegetale, la liana *Banisteriopsis caapi* (Abete ex Griseb.) Morton (Malpighiaceae), ricca di alcaloidi β -carbolinici (Brierley & Davidson, 2012), ma è solitamente associato ad una miscela di *B. caapi* e *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. (Rubiaceae), quest'ultima contenente l'alcaloide DMT (N,N-dimetiltriptamina) (Rodrigues et al., 2019). Tuttavia, a questa miscela possono essere aggiunte anche molte altre piante, ma i nomi più comuni tra cui Ayahuasca, Yage, Hoasca, rimangono sempre gli stessi (Beyer, 2011; Pinkley, 1969; Politi et al., 2020; Rivier & Lindgren, 1972). Di recente, soprattutto nel contesto dell'internazionalizzazione dell'Ayahuasca, altre piante non tradizionali vengono utilizzate per creare i cosiddetti “analoghi dell'Ayahuasca”, comprese altre specie *Banisteriopsis* e *Psychotria* (Gaujac et al., 2012; Nagamine-Pinheiro et al., 2021) o, in generale, altre specie vegetali fonti di β -carbolina e DMT (DeKorne et al., 1996; Kaasik et al., 2021; Ott, 1994); questi alcaloidi sono infatti considerati responsabili della principale attività farmacologica dell'Ayahuasca (McKenna et al., 1984; Ott, 1999). Gli alcaloidi β -carbolinici tra cui armina, armalina e tetra-idroarmina di *B. caapi*, insieme al DMT di *P. viridis* sono tutti composti alcaloidi ben noti nell'Ayahuasca e la maggior parte dei metodi di chimica analitica si concentrano sulla loro determinazione qualitativa e quantitativa (Lesiak & Musah, 2016; Lo Faro et al., 2020; Souza et al., 2019); metodologie dedicate per queste diverse classi di alcaloidi sono talvolta implementate separatamente (Chambers et al., 2020; Wang et al., 2010), così come la loro rilevazione nei biofluidi umani (Silveira et al., 2020; Yritia et al., 2002). Sono state studiate variazioni quantitative di tali alcaloidi nel materiale vegetale, a seconda dell'origine geografica o del tempo di raccolta (Callaway et al., 2005).

Dalla relazione tecnica del dott. Fabio Calligaris¹ si evincono i valori indicati in Tabella 1 ottenuti dalla dott.ssa Licata² relativi alla quantità di DMT e Armina nei reperti sequestrati di Ayahuasca (denominato in questo caso Santo Daime):

Tabella 1.

Reperto	DMT		Armina	
	%	Totale (g)	%	Totale (g)
reperto 1 (96,0 g)	0,073%	0,070	0,16%	0,160
reperto 2 (540,0 g)	0,013%	0,022	0,004%	0,013
reperto 1 (670,0 g)	0,057%	0,400	0,4%	0,382

I dati seguenti riportati in Tabella 2, riferiti alle piante al naturale, sono tratti dalla letteratura.

Tabella 2

Riferimento Bibliografico	<i>Psycotria viridis</i> DMT (N,N-dimetiltriptamina)		<i>Banisteriopsis caapi</i> Beta-carboline totali (harmalina, harmina e tetraidroarmalina)	
	Media	Max	Media	Max
(Der Marderosian, 1970)	0.19% (4)	0.22%		
(Rivier & Lindgren, 1972)	0.33% (3)	0.66%	0.35% (15)	0.83%
(McKenna et al., 1984)	0.10% (4)	0.16%	0.78% (6)	1.36%
(Callaway et al., 1999)	0.75% (37)	1.77%	0.63% (33)	1.22%

Nota: tra parentesi il numero di campioni per ciascuna analisi.

¹ RELAZIONE PERITALE DIFENSIVA COLLEGATA AL PROCEDIMENTO PENALE 6204/07 - Tribunale di Reggio Emilia", prodotta da: Chimico dott. Fabio Calligaris - Ordine dei Chimici del Piemonte e della Valle d'Aosta n. 1612/96

² Consulenza chimico-tossicologica collegata al procedimento n. 1320/2005, presso il Tribunale di Reggio Emilia e conferita in data 16 marzo 2005

La letteratura antropologica e quella informale di tipo “New Age” (vedasi a solo scopo esemplificativo il sito web: www.plot55.com), riporta che per la preparazione di “ayahuasca” consumata durante una cerimonia da una persona si utilizzano (con una certa approssimazione) 500 g di liana (*Banisteriopsis caapi*) e circa 80-85 g di foglie (*Psychotria viridis*). Queste sono le quantità di “liana” e di “foglia” generalmente utilizzate per preparare una dose individuale di ayahuasca corrispondente a 2ml/Kg negli studi clinici (circa 140 ml in un soggetto di 70 Kg) (Callaway et al., 1999). Tale quantità di liana dovrebbe corrispondere ad una quantità di alcalodi beta-carbolinici compresa tra 1,5 g e 3,9 g. La quantità di DMT dovrebbe essere invece compresa tra 0,136 g e 0,561 g. In realtà gli studi clinici che hanno analizzato il contenuto di beta-carboline e di DMT nella dose di ayahuasca consumata individualmente durante i rituali hanno riportato valori notevolmente inferiori come indicato in Tabella 3:

Tabella 3

Riferimento Bibliografico	Beta-carboline	DMT
(Der Marderosian, 1970)	20 mg	30 mg
(Rivier & Lindgren, 1972)	40 mg	25 mg
(McKenna et al., 1984)	401 mg	36 mg
(Liwszyc et al., 1992)	144 mg	26 mg

Confrontando i valori di concentrazione dei principi attivi tra i 3 reperti analizzati e i dati sulle piante al naturale tratti da letteratura scientifica, in nessun caso si verifica che i primi siano superiori ai secondi. In questa prospettiva la preparazione della “ayahuasca” non può in alcuna maniera essere vista come un processo di concentrazione, quanto piuttosto come un processo di semplice estrazione empirica con solvente acquoso. L'estrazione, nel complesso, risulta abbastanza inefficiente, determinando di fatto una notevole diluizione.

Se poi andiamo a vedere il confronto tra il livello di alcaloidi presenti in una dose di ayahuasca e il livello di alcaloidi presenti nelle corrispondenti quantità di piante al naturale necessarie per avere quella dose di ayahuasca (vedi paragrafo 2.2.1.2), arriviamo a considerazioni assolutamente sovrapponibili. Il processo di estrazione tramite decozione degli alcaloidi risulta un processo di estrazione assai imperfetto. La concentrazione di alcalodi beta-carbolinici estratta corrisponde solamente all'1,3-10% degli alcaloidi presenti nella pianta (perdita in alcaloidi nel processo di estrazione compresa tra il 90 e il 98,7% rispetto la pianta fresca). Quella della DMT corrisponde all'6-18% della DMT totale contenuta nelle foglie della *Psychotria viridis* (perdita in alcaloidi nel processo di estrazione compresa tra l'82-94% rispetto alla fonte naturale).

In seguito a tali considerazioni pare che il decotto ayahuasca sia senza dubbio un (assai) semplice processo derivativo da piante naturali.

Dal “Protocollo delle procedure di partecipazione e di somministrazione del Sacramento nelle cerimonie dell'ICEFLU in Italia”³ si evince quanto segue:

³ ICEFLU ITALIA (2022), Protocollo delle procedure di partecipazione e di somministrazione del Sacramento nelle cerimonie dell'ICEFLU in Italia. Documento ufficiale dell'ICEFLU Italia allegato al presente Ricorso.

[...] Il Santo Daime preparato in Brasile dall'ICEFLU Brasiliana e consumato durante le cerimonie dell'ICEFLU Italia presenta il seguente range massimo di alcaloidi psicoattivi:

- DMT tra lo 0,02% e lo 0,1%
- Beta-carboline tra lo 0,1% e lo 0,2%

Nella sezione "Dosaggio" sarà utilizzata come riferimento la presenza media di alcaloidi pari a 0,05% di DMT e 0,15% di Beta-carboline.

[...] Prendendo come base di calcolo un campione standard di Santo Daime con la seguente presenza di alcaloidi:

- DMT allo 0,05%
- Beta-carboline allo 0,15%

Il responsabile del Sacramento somministrerà per la prima dose al massimo 0,5 ml per kg di peso corporeo (qualora l'etichetta presenti un valore massimo del range di alcaloidi differente dal campione standard, allora la quantità dovrà essere calcolata in proporzione al valore del campione standard).

Il dosaggio di 0,5 ml/kg con le quantità di alcaloidi indicate nel Protocollo corrisponde mediamente a 0,5 (max 1,0) mg/kg di β -carboline, e 0,2 (max 0,40) mg/kg di DMT.

La dose intossicante di armina, assunta per via orale, indicata dal parere dell'ISS, deve essere di almeno 4 mg/kg, ossia molto lontana dalle dosi normalmente assunte in una sessione di Santo Daime.

Efficacia e Sicurezza: uso tradizionale e di lunga data

Gli indigeni del Sud America usano l'Ayahuasca da secoli e la cerimonia associata al suo consumo è diventata comune tra le popolazioni meticce nelle aree urbane dell'Amazzonia (Luna, 2011; Prue & Voss, 2014). In Perù, il rituale praticato dalle comunità native associato all'uso dell'Ayahuasca è stato riconosciuto come patrimonio culturale nazionale⁴. Inoltre, da alcuni decenni il rituale dell'Ayahuasca è diventato importante in diverse aree amazzoniche anche come cura per le tossicodipendenze (Loizaga-Velder & Verres, 2014; Politi et al., 2018, 2019; Talin & Sanabria, 2017). Più recentemente, sta guadagnando ulteriore attenzione come trattamento per altri disturbi della salute mentale (da Silva et al., 2021; R. dos Santos et al., 2018; R. G. dos Santos et al., 2016; Jiménez-Garrido et al., 2020; Orsolini et al., 2020). Questa tendenza è passata dal consumo locale nel bacino amazzonico a un fenomeno globale, con un continuo aumento delle pubblicazioni scientifiche negli ultimi anni; negli ultimi 10 anni infatti, dal 2012 al 2022, sono stati pubblicati 347 articoli scientifici sottoposti a revisione paritaria riguardanti l'Ayahuasca⁵.

⁴ Resolución Directoral Nacional N° :836 / INC. Lima, 24 JUN. 2008

⁵ Dato ottenuto in data 23 Aprile 2022 da <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> inserendo la parola chiave "ayahuasca".

La controversa classe di sostanze conosciute come psichedeliche di cui l'Ayahuasca fa parte, deriva da una storia diversificata di usi sciamanici, terapeutici, religiosi, e ricreativi tra i popoli di tutto il mondo. Il suo uso in un contesto più ampio ha influenzato le pratiche cliniche emergenti della terapia psichedelica, ma rappresenta anche un vasto regno di approcci alternativi. In contesti clinici, alle sostanze psichedeliche è grammaticalmente assegnato un ruolo aggiuntivo nella comune terminologia allopatrica delle "terapie psichedeliche assistite" (Gardner et al., 2019; Luoma et al., 2020; Reiff et al., 2020; Trope et al., 2019). L'enfasi umanistica sulle sostanze psichedeliche che aiutano le terapie convenzionali riflette l'esigenza cliniche di qualità, sicurezza ed efficienza. Tuttavia, in altri contesti sociali e culturali, alle sostanze psichedeliche non è necessariamente assegnato il modesto ruolo di assistente. Tra i contesti alternativi alla clinica, come illustrato in diversi articoli raggruppati in un recente editoriale (Gearin et al., 2021), la grammatica è spesso invertita con la sostanza psichedelica che incarna un valore trascendente ed è assistita da pratiche rituali e incontri intersoggettivi. Il primo piano della centralità degli aspetti speciali delle esperienze psichedeliche corrisponde alle prospettive indigene, religiose e spirituali. Sia ponendo la sostanza e le esperienze psichedeliche al centro del processo di guarigione – in senso sciamanico, religioso e spirituale – o confinandole a un ruolo aggiuntivo – in senso clinico – i diversi approcci riconoscono il ruolo indispensabile del contesto d'uso, o altrimenti detto contesto extra-farmacologico, nel plasmare le esperienze desiderate e gli esiti del consumo di tali sostanze psichedeliche. In altre parole, non è una sostanza come l'Ayahuasca a poter essere classificabile come tossica, ma tossiche (o intossicate) sono le persone che la usano in modo sbagliato causando rischi potenziali individuali e collettivi, così come potrebbero fare per qualsiasi altra sostanza disponibile (ad esempio l'alcool). Ispirate in tal senso sono state recentemente redatte delle linee guida di buone pratiche per il corretto utilizzo dell'Ayahuasca in contesti non tradizionali⁶, a testimonianza del fatto di quanto tale fenomeno sia diffuso in contesti moderni e quanto questo si discosti dall'uso meramente ricreativo tipico di altri psichedelici del passato; l'Ayahuasca diviene invece un importante strumento di introspezione e crescita personale, nonché in alcuni casi di vera e propria cura medicinale (Rush et al., 2021).

E' stato osservato come i concetti di qualità, sicurezza ed efficacia per un medicinale non siano ascrivibili solamente al modello bio-medico moderno, ma appartengono di fatto ad ogni sistema di cura (Tresca et al., 2020); ciò che varia sono i parametri usati per definire tali concetti, ad esempio spettri molecolari da un lato, regole cerimoniali dall'altro. Nel caso dei farmaci vegetali tradizionali come l'Ayahuasca sembra dunque naturale e doveroso seguire le indicazioni derivanti dal suo uso di lunga data, in ascolto di quelle tradizioni che hanno sperimentato da tempo e ben conoscono le modalità per ottenere un medicinale a base di Ayahuasca di buona qualità, e che sia dunque sicuro ed efficace. Tutto ciò è in linea con la stessa definizione di medicina tradizionale usata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che la descrive come "[...] *la somma*

⁶ https://www.iceers.org/wp-content/uploads/2020/05/Guia-ayahuasca_italiano.pdf ultimo accesso 24 Aprile 2022

*totale delle conoscenze, abilità e pratiche basate su teorie, credenze ed esperienze indigene di culture diverse, spiegabili o meno, utilizzate nel mantenimento della salute così come nella prevenzione, diagnosi, miglioramento o trattamento di malattie fisiche e mentali*⁷. Applicando l'impianto regolatorio e gli standard della bio-medicina moderna, certe pratiche rituali e cerimoniali associate all'utilizzo di Ayahuasca non potrebbero rientrare come 'buone pratiche' nei protocolli moderni di produzione e somministrazione di tale farmaco vegetale tradizionale, e ciò andrebbe a discapito della qualità, sicurezza ed efficacia del rimedio stesso.

Efficacia e Sicurezza: dati pre-clinici e clinici

Gli effetti acuti dell'Ayahuasca iniziano circa 30-40 minuti dopo l'assunzione orale e durano fino a 4 h. Le risposte autonome comprendono l'aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, della pressione sanguigna, della temperatura e del diametro della pupilla (Callaway et al., 1996; Riba, 2003). Gli effetti dell'Ayahuasca includono anche cambiamenti nella percezione, ridimensionamento spaziotemporale alterato, immagini visive migliorate (soprattutto con gli occhi chiusi), maggiore introspezione, cambiamenti nell'umore e ricordi con un'elevata rilevanza emotiva (Shanon, 2003).

Il primo studio EEG con l'Ayahuasca è stato condotto in 11 membri della chiesa di Santo Daime in un ambiente rituale. È stato osservato un aumento della potenza gamma negli elettrodi occipitale-temporali-parietali sinistri, durante la condizione di occhi chiusi. Con gli occhi aperti, un aumento significativo della potenza gamma è stato limitato agli elettrodi occipitali (Don et al., 1998).

Uno studio SPECT che utilizzava Ayahuasca liofilizzata in un disegno controllato con placebo ha valutato volontari maschi sani (n = 15) con precedente esperienza psichedelica, scansionati 100-110 minuti dopo la somministrazione di Ayahuasca. È stato osservato un aumento significativo del flusso sanguigno cerebrale (CBF) bilateralmente nell'insula anteriore, asimmetrico rispetto all'emisfero destro, nella corteccia cingolata anteriore destra (ACC)/corteccia frontomediale e nell'amigdala sinistra/giro paraippocampale (Riba & Barbanj, 2006).

La fMRI è stata utilizzata anche per studiare gli effetti acuti dell'Ayahuasca (De Araujo et al., 2012; Palhano-Fontes et al., 2015). La fMRI è stata acquisita prima e dopo (40 min) il consumo di Ayahuasca, da nove membri della chiesa di Santo Daime, che hanno eseguito una percezione visiva e un compito di immaginazione mentale. Questo studio suggerisce che l'Ayahuasca aumenta selettivamente l'attività delle cortecce visive primarie e superiori (BA17, 18 e 19), del giro paraippocampale (BA30) e del giro fusiforme destro (BA37). Una modulazione positiva è stata trovata anche nella corteccia frontopolare (BA10) (De Araujo et al., 2012). In un altro studio fMRI, l'Ayahuasca ha ridotto significativamente

⁷ https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1 ultimo accesso 24 Aprile 2022.

l'attività in molte regioni della Default Mode Network (DMN), in particolare nella corteccia cingolata posteriore (PCC)/precuneus (Pasquini et al., 2020).

Gli alcaloidi di *B. caapi*, la fonte vegetale dell'allucinogeno amazzonico Ayahuasca, stimolano la neurogenesi degli adulti in vitro (Morales-García et al., 2017). Questo è il primo studio a fornire la prova che l'armina, la tetraidroarmina e l'armalina, i tre principali alcaloidi presenti in *B. caapi*, e il metabolita dell'armina detto armolo, stimolano la neurogenesi dell'adulto in vitro. Questi risultati suggeriscono che la modulazione della plasticità cerebrale potrebbe essere un importante contributo agli effetti antidepressivi dell'Ayahuasca. Nel loro studio espongono anche la potenziale applicazione degli alcaloidi di *B. caapi* ad altri disturbi cerebrali che possono trarre vantaggio dalla stimolazione di nicchie di precursori neurali endogene. Gli autori hanno concluso che la versatilità e la piena capacità neurogena delle β -carboline di *B. caapi* giustificano ulteriori indagini su questi composti. La loro capacità di modulazione della plasticità cerebrale indica il loro potenziale terapeutico per un'ampia gamma di disturbi psichiatrici e neurologici. In un aggiornamento di questo primo studio *in vitro*, viene dimostrato *in vivo* che il trattamento con DMT attiva la nicchia neurogena subgranulare che regola la proliferazione delle cellule staminali neurali, la migrazione dei neuroblasti e promuove la generazione di nuovi neuroni nell'ippocampo, migliorando così la neurogenesi degli adulti e migliorando l'apprendimento spaziale e le attività di memoria (Morales-Garcia et al., 2020).

In una revisione sistematica di studi preclinici sugli effetti dell'alcaloide β -carbolinico armina (R. G. dos Santos et al., 2016), viene discusso il ruolo che l'armina può avere sugli effetti neuroprotettivi e di miglioramento cognitivo. Indagini retrospettive osservazionali sulla salute mentale di consumatori di Ayahuasca a lungo termine suggeriscono che l'uso prolungato di questo allucinogeno ricco di armina è associato a un migliore funzionamento neuropsicologico. Gli autori hanno identificato due studi che coinvolgono colture cellulari dell'ippocampo e nove studi che utilizzano modelli animali. La somministrazione di armina è stata associata a effetti neuroprotettivi come riduzione dell'eccitotossicità, infiammazione e stress ossidativo e aumento dei livelli di fattore neurotrofico cerebrale (BDNF).

Più recentemente sono stati analizzati i cambiamenti a breve termine nel proteoma degli organoidi del cervello umano trattati con armina utilizzando la spettrometria di massa (Karmirian et al., 2021). I cambiamenti proteomici indotti dall'armina negli organoidi del cervello umano rivelano vie di segnalazione legate alla neuroprotezione. Gli autori hanno dimostrato che l'armina sovraregola le proteine correlate al ciclo delle vescicole sinaptiche, al trasporto intracellulare dipendente dal citoscheletro, al ciclo cellulare, alla traslocazione del trasportatore del glucosio-4 e alla via di segnalazione della neurotrofina. Inoltre, i livelli di espressione proteica di Akt e CREB fosforilato sono aumentati dopo 24 ore di trattamento. Questi risultati fanno luce sui potenziali meccanismi che potrebbero essere alla base degli effetti neuroprotettivi indotti dall'armina.

Nel 2021 ICEERS (International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service) ha scritto una relazione tecnica sull'Ayahuasca⁸ e ha menzionato un breve riassunto su "effetti avversi e sicurezza". Sono stati segnalati alcuni effetti avversi associati alla somministrazione di Ayahuasca in contesti di laboratorio, sebbene si trattasse di casi rari e isolati che sono stati risolti senza bisogno di intervento (Riba & Barbanoj, 2005). Ci sono alcuni casi che descrivono la sintomatologia psichiatrica in contesti rituali (R. G. dos Santos & Strassman, 2011; Durante et al., 2020; Lima & Tófoli, 2011), sebbene questi casi siano rari e la loro insorgenza sembra essere al di sotto della prevalenza di problemi psichiatrici nella popolazione generale. In ogni caso, questi dati suggeriscono che l'Ayahuasca è, in linea di principio, controindicata per le persone con gravi disturbi psichiatrici, in particolare per quegli individui inclini alla psicosi. Inoltre sono prevedibili interazioni farmacologiche tra Ayahuasca e farmaci che dovrebbero interagire con gli inibitori delle monoaminossidasi, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (Ruffell et al., 2020).

Sebbene l'Ayahuasca sia psicoattiva, ciò non significa che le dosi che di solito vengono ingerite durante le sessioni producano tossicità organica o cerebrale. In questo senso, e secondo la scienza della tossicologia, la dose minima psicoattiva non dovrebbe essere equivalente alla dose tossica, se per tossicità si intende la capacità di una sostanza di indurre un danno ad un organismo attraverso le sue proprietà chimiche dopo essere stata a contatto con il organismo (Baños & Farré, 2012).

Per quanto riguarda gli effetti dell'Ayahuasca nell'organismo, studi condotti con volontari sia in laboratorio (R. G. Dos Santos et al., 2011; Riba et al., 2001) che in contesti naturali (McKenna, 2004b) dimostrano che l'Ayahuasca è fisiologicamente sicura. L'impatto dell'Ayahuasca sul sistema cardiovascolare è minimo, producendo solo lievi aumenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca che non hanno implicazioni cliniche (R. G. Dos Santos et al., 2012; Riba, 2003; Riba et al., 2003).

È stato anche osservato che l'Ayahuasca induce aumenti transitori dei livelli degli ormoni prolattina, cortisolo e ormone della crescita e per quanto riguarda il sistema immunitario, l'Ayahuasca riduce in modo dipendente dal tempo le sottopopolazioni di CD4 e linfociti CD3 e aumenta le cellule natural killer (NK) (R. G. Dos Santos et al., 2011, 2012). Questi effetti fisiologici transitori non sembrano avere conseguenze negative: negli studi in cui sono state eseguite analisi del sangue generali su soggetti prima e dopo la partecipazione alle sessioni di Ayahuasca, non sono state riscontrate alterazioni ematologiche o biochimiche (Riba et al., 2001; Riba & Barbanoj, 2005). Un recente studio che ha valutato la funzione epatica in consumatori regolari di Ayahuasca (due volte al mese o più per almeno un anno) non è riuscito a trovare alterazioni nei marcatori epatici e nella funzione (Mello et al., 2019).

⁸ https://www.iceers.org/wp-content/uploads/2020/05/Ayahuasca_Technical_Report_ICEERS_2021_ENG.pdf ultimo accesso 24 Aprile 2022

E' stata studiato la tossicità dell'Ayahuasca dopo somministrazione orale a ratti Wistar femmine (Pic-Taylor et al., 2015). La dose letale (corrispondente a 15,1 mg/kg DMT) è risultata 50 volte superiore alla dose comunemente usata durante le cerimonie religiose. Sulla base dell'applicazione di test comportamentali (campo aperto, labirinto elevato e nuoto forzato) sullo stesso modello animale, è stato inoltre suggerito che, sebbene una maggiore attivazione serotoninergica abbia portato a una certa degenerazione neurale, non sembra verificarsi alcun danno cerebrale permanente (Pic-Taylor et al., 2015). Altri studi sui roditori hanno permesso di stimare che i valori di DL50 per l'uomo siano circa di 1,6 mg/kg per DMT i.v. somministrazione (una dose totale di 112 mg per un individuo tipico di 70 kg) e 8 mg/kg per DMT orale (una dose di 560 mg) (Gable, 2007), che è significativamente superiore alla dose cerimoniale media di DMT (27 mg), dando a DMT/Ayahuasca un margine di sicurezza di circa 20 volte. In quanto tale, una dose tossica di Ayahuasca consisterebbe in circa 7,28 L per un individuo di 70 kg, il che è altamente improbabile che si verifichi (Hamill et al., 2018). Infatti, non risultano rapporti su decessi direttamente attribuiti all'Ayahuasca (Bauer, 2018).

In un recente studio (Colaço et al., 2020), ratti Wistar sono stati sottoposti a un trattamento cronico di 28 giorni utilizzando gli stessi campioni di Ayahuasca di uno studio precedente (Pic-Taylor et al., 2015) a dosi 2 volte superiori (corrispondenti a 4,28 ml/kg di Ayahuasca, 0,52 mg/kg di DMT, 5,16 mg/kg di Armina, 0,342 mg/kg di Armalina e 0,66 mg/kg di THH) rispetto alla dose rituale comune di Ayahuasca. Analisi ematologiche (es. emoglobina, ematocrito totale, eritrogramma, leucogramma, volumi corpuscolari) e analisi biochimiche per la funzione epatica (aspartato transaminasi, alanina transaminasi e fosfatasi alcalina), funzione renale (urea e creatinemia) e danno tissutale (lattato deidrogenasi) sono stati eseguiti, senza segnalazioni di effetti tossici (Colaço et al., 2020).

Inoltre, sono stati analizzati cinque studi sugli animali (utilizzando Armalina, Armina o Ayahuasca) e cinque studi osservazionali su consumatori regolari di Ayahuasca (Nunes et al., 2016). Tutti gli studi sugli animali hanno mostrato un miglioramento dei parametri biochimici o comportamentali relativi ai disturbi indotti da farmaci. Dei cinque studi sull'uomo, quattro hanno riportato riduzioni significative dei sintomi di dipendenza o dell'uso di sostanze, mentre uno non ha riportato risultati significativi. I meccanismi responsabili delle proprietà anti-dipendenza dell'Ayahuasca e dei suoi alcaloidi non sono chiariti, apparentemente coinvolgendo sia l'inibizione periferica delle MAO-A da parte delle β -carboline che l'agonismo centrale della DMT ai recettori 5-HT_{2A} espressi nelle regioni cerebrali legate alla regolazione dell'umore ed emozioni (Nunes et al., 2016).

Per l'Ayahuasca o i suoi alcaloidi individualmente vengono segnalati effetti avversi psichedelici da lievi a raramente gravi, ma l'abuso non porta a dipendenza o tolleranza; inoltre, l'evidenza ha indicato potenziali benefici psicoterapeutici nel trattamento della depressione, dell'ansia e dei disturbi da abuso di sostanze (Brito-da-costa et al., 2020).

Uno studio che ha confrontato i consumatori regolari di Ayahuasca con i controlli (Bouso et al., 2012), non ha mostrato alcuna indicazione che l'uso a lungo termine di Ayahuasca possa indurre disadattamento psicologico, deterioramento della salute mentale o deterioramento cognitivo. Nessuna funzione cognitiva ridotta né aumento di problemi di salute mentale sono stati associati alle popolazioni che fanno un uso a vita di queste sostanze che alterano la mente, in particolare nell'ambito delle cerimonie religiose (Bouso et al., 2012; Halpern et al., 2005). Nell'uomo non è stata segnalata alcuna ricerca compulsiva di droghe accelerata dal consumo di DMT o Ayahuasca (Gable, 2007). Gli psichedelici, tra cui DMT e Ayahuasca, sono infatti considerate sostanze più sicure della cocaina, degli oppiacei o anche della nicotina e dell'alcol ampiamente utilizzati, con il vantaggio di non avere il potenziale di abuso, caratteristico di queste sostanze (Gable, 2007).

Il consumo di Ayahuasca risulta sicuro negli individui sani, provocando solo alcuni comuni effetti avversi spiacevoli e transitori: vomito, diarrea, nausea ed esaurimento (Brito-da-costa et al., 2020). Gravi effetti avversi e tossici, potenzialmente fatali, sono stati segnalati solo per soggetti con uso concomitante di altri farmaci e con storia personale o familiare di disturbi psichiatrici. Sia il consumo di Ayahuasca che di DMT non portano alla dipendenza e dopo il consumo ripetuto è stata segnalata poca o nessuna tolleranza. Tutti questi comprovati benefici e la mancanza di gravi effetti sulla salute non sono coerenti con l'attuale status giuridico dell'Ayahuasca e dei suoi componenti, incluso il DMT (Brito-da-costa et al., 2020); infatti, gli studi con la somministrazione ripetuta di DMT a volontari hanno visto poca o nessuna tolleranza a tale sostanza (Gillin et al., 1976; Strassman et al., 1996). Al contrario, risulta sempre più chiaro dalla letteratura scientifica come l'effetto visionario onirico non debba essere considerato tossico ma bensì terapeutico, possedendo tali sostanze con effetti onirici un potenziale enorme nel trattamento di problematiche relative alla salute mentale se utilizzate in contesti ordinati come quelli tradizionali e di lunga data o nell'ambito della psicoterapie assistite con psichedelici (Gardner et al., 2019; Reiff et al., 2020; Rush et al., 2021; Schenberg, 2018; Trope et al., 2019). In questi ambiti, le esperienze vissute nelle sessioni di Ayahuasca vengono "integrate"; un concetto questo dell'integrazione di esperienze psichedeliche ritenuto fondamentale per la buona riuscita dell'intera esperienza stessa, e largamente diffuso negli ambienti in cui esiste un'esperienza di lunga data sull'utilizzo di Ayahuasca^{9,10}. Nel Centro Takiwasi in Perù, l'integrazione delle esperienze con Ayahuasca e altre pratiche di medicina tradizionale Amazzonica attraverso il supporto psicoterapeutico viene praticata con successo da 30 anni come parte fondamentale del protocollo di trattamento delle tossicodipendenze (Cervi et al., 2019). È stato osservato come l'uso cerimoniale di Ayahuasca secondo la tradizione indigena dell'etnia Shipibo migliori il benessere a lungo termine e la qualità della vita degli Occidentali (Gonzalez et al., 2021). Egualmente, anche nel contesto del Santo Daime, il ruolo del cosiddetto "set and setting" che anche in questo caso è un contesto cerimoniale non-clinico, è

⁹ <https://templeofthewayoflight.org/integrating-ayahuasca/integration/>

¹⁰ <https://chacrana.net/world-best-practices-integrating-ayahuasca/>

ritenuto fondamentale per la buona riuscita dell'esperienza con Ayahuasca (Hartogsohn, 2021). In questi contesti gli stati non-ordinari di coscienza vissuti durante l'esperienza di Ayahuasca nel suo complesso risultano essere un utile materiale su cui lavorare nel processo di integrazione. Alcuni Autori hanno già proposto vari termini per definire la peculiarità dell'effetto dell'Ayahuasca differenziandolo da quello delle sostanze allucinogeniche e paragonandolo piuttosto a un'azione che permette di rendere manifesti i meccanismi che regolano normalmente il controllo tra stato di veglia e sogno. I dati neurofisiologici e clinici sottolineano una differenza rispetto alle sostanze normalmente classificate come allucinogene (Don et al., 1998; Riba et al., 2003). Il concetto classico di sostanza allucinogena risulta dunque superato; gli stati psichedelici sono infatti considerati più vicini al sogno lucido, caratterizzato da uno stato misto di coscienza onirica e di veglia, risultando dunque essere materiale fondamentale per l'integrazione psicoterapeutica (Kraehenmann, 2017). In tale contesto, anziché allucinogeno, il termine "enteogeno", ovvero sostanza psichedelica ad uso sacramentale che può indurre esperienze mistiche e spirituali (Tupper, 2002), risulta più adatto per tali tipi di sostanze come l'Ayahuasca (Griffiths et al., 2019).

Per dare un ulteriore esempio, risulta essere noto da tempo che il Tabacco, dunque un'altra pianta psicoattiva proveniente dalle Americhe ben nota in Occidente, può indurre non solo dipendenza ma anche allucinazioni (Elferink, 1983; Oscar & Dobkin de Rios, 1973). Se usata scorrettamente è causa di ben noti e gravi danni per la salute, mentre un suo uso corretto la trasforma in un potente medicinale (Berlowitz et al., 2020). Ciò dimostra come sia fondamentale il contesto d'uso di certe sostanze come il Tabacco e la stessa Ayahuasca, e per non ripetere eventuali errori come quelli commessi con l'introduzione del Tabacco in Occidente, è auspicabile l'ascolto di quelle culture e comunità che utilizzano l'Ayahuasca da tempo in tutta sicurezza, per favorire una sua corretta integrazione nel contesto culturale moderno, di modo da beneficiare al massimo delle sue potenzialità terapeutiche ormai ampiamente riconosciute anche dalla comunità scientifica.

Inoltre, è noto che anche l'alcol può causare allucinazioni (Jordaan & Emsley, 2014; Soyka, 1996); non per questo tuttavia risulta essere incluso nelle Tabelle Ministeriali sugli stupefacenti, ne tantomeno le piante e le preparazioni da cui possa essere ricavato. Nuovamente, più che criminalizzare le sostanze psicoattive come l'Ayahuasca, il Tabacco e i derivati alcolici, sarebbe conveniente intervenire sul loro contesto d'uso.

Infine, altri effetti a volte considerati avversi prodotti dall'Ayahuasca riguardano la nausea e il vomito (Callaway et al., 1999; R. G. Dos Santos et al., 2011, 2012; Riba et al., 2001, 2003; Riba & Barbanoj, 2005). L'azione emetica dell'Ayahuasca è correlata in primo luogo alle proprietà organolettiche della miscela, e in secondo luogo alla sua azione serotoninergica (Callaway et al., 1999). Gli effetti emetici e a volte anche lassativi tuttavia non sono tuttavia considerati una reazione avversa importante dai partecipanti nelle sessioni, dove sono intese anzi come potenziali effetti terapeutici; non a caso infatti in molti contesti indigeni l'Ayahuasca viene chiamata "la purga" (Luna, 2011). Nei contesti tradizionali, "la purga" è intesa come una pulizia fisica e psicologica che può

liberare da conflitti interni che possono angosciare il partecipante ed è considerata una parte essenziale dei benefici terapeutici (Fotiou & Gearin, 2019; Politi et al., 2021). Da notare inoltre che l'uso della sola *B. caapi*, dunque un preparato ricco anche di Armina e Armalina ma privo di DMT dai forti effetti purganti, sia una pratica comune in certe comunità indigene del Perù come gli Awajun, ed è parte integrante del trattamento delle tossicodipendenza praticato a Takiwasi (Politi et al., 2020). Gli effetti "purga" dell'Ayahuasca sono, inoltre, uno dei motivi principali per cui ha un ridotto potenziale per l'uso ricreativo.

Differenza d'effetti tra assunzione di alcaloidi puri (DMT, Armina) e assunzione di Ayahuasca

Non è possibile identificare l'azione farmacologica e psicoattiva dell'Ayahuasca con quella della DMT pura assunta per altre vie rispetto a quella orale (Callaway et al., 1999; Grob et al., 1996): la farmacocinetica della DMT contenuta nell'Ayahuasca risulta completamente diversa dall'assunzione di una dose allucinogena (50 mg) della stessa per via nasale o iniettata. L'imperfetto assorbimento della DMT per via intestinale, infatti, arriva a un range di concentrazione nel plasma umano di DMT estremamente inferiore ai valori ottenibili per iniezione (Callaway et al., 1996; Yritia et al., 2002).

Ayahuasca, DMT e Armina/Armalina non generano dipendenza.

E' stato riferito che quasi nessun consumatore di allucinogeni ha avuto difficoltà a ridurre o controllare l'uso, a differenza di molte altre droghe (Morgenstern et al., 1994). Dalla letteratura risulta inoltre che l'Ayahuasca non provoca alcuna forma di dipendenza fisica o psicologica, o sindrome d'astinenza (Callaway et al., 1999; Grob et al., 1996).

Casi di intossicazioni fatali

In letteratura non si trovano segnalazioni di decessi direttamente attribuibili all'uso dell'Ayahuasca intesa come preparato di *B. caapi* e *P. viridis* (Hamill et al., 2018). Sono stati segnalati alcuni decessi associati a preparazioni a base di miscele di erbe simili all'Ayahuasca, ma in questi casi sembra che la colpa sia della co-ingestione con altre sostanze; per esempio, un maschio di 25 anni aveva ingerito 5-MeO-DMT oltre alle beta-carboline e solo tracce di DMT e una donna diabetica di 71 anni ha preso una bevanda contenente nicotina come clistere per evitare di fumare, e morì per intossicazione da nicotina (Gable, 2007; Sklerov et al., 2005; Warren, 2004).

Conclusioni

I dati di letteratura sin qui citati testimoniano il forte interesse per l'Ayahuasca da parte della comunità scientifica, che nel suo complesso sembra indicarne l'efficacia e la sicurezza d'uso sia in contesti cerimoniali e tradizionali sia in contesti clinici.

Il dottor Jacques Mabit gestisce Takiwasi in Perù, una clinica per il recupero dalle tossicodipendenze e usa l'Ayahuasca come parte del trattamento. Riferisce molti effetti positivi: che l'Ayahuasca aumenta la capacità intellettuale e la concentrazione, riduce l'ansia, aumenta la tolleranza alla frustrazione, migliora l'autostima, facilita i processi di individuazione, consente agli utenti di vedere oltre la propria visione del mondo e aumenta l'apertura a nuove prospettive. I rapporti dei suoi pazienti indicano che l'ayahuasca facilita l'introspezione e la scoperta di sé, il perdono senza colpa, il riconoscimento degli errori, una migliore capacità decisionale, la motivazione al cambiamento, una maggiore qualità e quantità dei sogni, riflessioni sulla vita come parte della natura e scoperta di precedenti dimensioni sconosciute della vita. Inoltre, gli utenti sembrano beneficiare di un modo di utilizzo strutturato, spirituale, religioso e rituale (Hamill et al., 2018).

Inoltre, analizzando i dati sulle assunzioni di Santo Daime in Italia nelle cerimonie dell'ICEFLU¹¹, risulta notevole come nelle oltre 50mila assunzioni registrate in trentadue anni di attività in Italia, non si sia mai registrato un singolo caso di problema di salute o di ordine pubblico tenendo conto che:

- Coloro che partecipano per le prime volte devono permanere nella struttura della cerimonia fino alla mattina del giorno dopo della cerimonia,
- tutti gli altri partecipanti devono permanere presso la struttura della cerimonia almeno per 4 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose (con dosaggio ridotto),
- coloro che partecipano per le prime volte vengono ricontattati telefonicamente per follow-up nei primi giorni dopo le cerimonie,
- le persone che hanno già avuto almeno alcune esperienze sanno che possono rivolgersi ai contatti dell'ICEFLU in caso di effetti avversi o qualunque tipo di chiarimento sull'esperienza vissuta.

Al contrario, si registrano almeno 10-12 casi di guarigioni spontanee da dipendenze patologiche, in particolare eroina (oltre a tutte le testimonianze di benefici per il benessere in generale delle persone che frequentano i lavori spirituali); da notare che l'utilizzo di Ayahuasca nel contesto riabilitativo delle tossicodipendenze è una pratica clinica consolidata da 30 anni presso il Centro Takiwasi in Perù¹². Esistono inoltre tutte le testimonianze di benefici per il benessere in generale delle persone che frequentano i lavori spirituali del Santo Daime in Italia; testimonianze che saranno raccolte attraverso un progetto di ricerca in collaborazione con l'Università di Maastricht in Olanda che inizierà a Maggio 2022 sulla comunità daimista italiana (il progetto, dal titolo "Funzioni cognitive e salute mentale degli utilizzatori di ayahuasca in contesti cerimoniali", è stato approvato dal comitato etico di tale Università con protocollo: 242_125_09_2021).

¹¹ "ICEFLU - Report delle attività fino al 2021". Documentazione allegata al presente fascicolo

¹² www.takiwasi.com

Toccanti alcune testimonianze tra quelle raccolte da persone che sono guarite da dipendenza da eroina/cocaina, guarigioni consolidate ormai da diversi anni, e che poi almeno in due casi hanno generato frutti di conversione religiosa tali da portare i soggetti in questione a intraprendere la vita monastica, tra cui un monaco benedettino del Monastero di Camaldoli¹³.

Dalla documentazione fornita da ICEFLU, anche dal punto di vista dell'ordine pubblico, emerge il profilo di un gruppo di persone molto ben integrato nei territori locali di appartenenza, impegnate in attività di volontariato di servizio sociale, conosciute da istituzioni pubbliche, istituzioni religiose e forze dell'ordine.

Effettivamente, tutt'altro che essere un'esperienza di tipo centrifugo, tendente a radicalizzare l'isolamento e la lotta al sistema, l'uso controllato nel contesto religioso del Santo Daime appare essere un forte "richiamo all'ordine", alla disciplina e in particolare all'autodisciplina, al servizio della società in cui si è inseriti e in cui si trova più facilmente il proprio posto, anche grazie proprio al percorso di crescita personale che l'esperienza spirituale col Santo Daime propizia.

Il caso del Santo Daime in Italia, con i suoi numeri e statistiche rilevanti, rappresenta un ennesimo esempio concreto e vivente di quello che la ricerca scientifica ha descritto negli ultimi decenni sull'Ayahuasca: l'uso controllato anche in un contesto religioso come nel caso del Santo Daime, non solo sembra non presentare rischi per la salute e l'ordine pubblico, ma addirittura può favorire miglioramenti nel benessere generale delle persone che frequentano queste cerimonie. Ciò va persino oltre i benefici per la salute riscontrati nelle singole testimonianze. Infatti, chi pratica il Santo Daime spesso approda a qualcosa di più profondo e duraturo come la serenità nell'affrontare la vita quotidiana, una condizione alla base di tutti quei valori considerati universali e fondanti la cultura occidentale Europea.

Matteo Politi
Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
PhD in Chimica e Tecnologia delle Sostanze Bioattive
Direttore Scientifico del Centro Takiwasi



Michèle Anne Barocchi
Laurea in Biochimica
PhD in Malattie Infettive & Immunologia – UC Berkeley



¹³ "ICEFLU - RACCOLTADI N. 9 TESTIMONIANZE DI GUARIGIONI SPONTANEE DA DIPENDENZE PATOLOGICHE GRAZIE ALLA FREQUENTAZIONE DELLE CERIMONIE RELIGIOSE DELL'ICEFLU ITALIA". Documentazione allegata al presente fascicolo

Bibliografia

- Baños, J. A., & Farré, M. (2012). *Principios de farmacología clínica*. Masson.
- Bauer, I. L. (2018). Ayahuasca: A risk for travellers? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 21, 74–76.
- Berlowitz, I., Torres, E. G., Walt, H., Wolf, U., Maake, C., & Martin-Soelch, C. (2020). “Tobacco Is the Chief Medicinal Plant in My Work”: Therapeutic Uses of Tobacco in Peruvian Amazonian Medicine Exemplified by the Work of a Maestro Tabaquero. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 594591.
- Beyer, S. V. (2011). *Singing to the plants: A guide to mestizo shamanism in the upper Amazon*.
- Bouso, J. C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Ribeiro Barbosa, P. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., Araújo, W. S., Barbanoj, M. J., Fábregas, J. M., & Riba, J. (2012). Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: A Longitudinal Study. *PLOS ONE*, 7(8), e42421.
- Brierley, D. I., & Davidson, C. (2012). Developments in harmine pharmacology - Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39, 263–272.
- Brito-da-costa, A. M., Dias-da-silva, D., Gomes, N. G. M., Dinis-oliveira, R. J., & Madureira-carvalho, Á. (2020). Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals*, 13(11), 334.
- Callaway, J. C., Brito, G. S., & Neves, E. S. (2005). Phytochemical analyses of *banisteriopsis caapi* and *psychotria viridis*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 145–150.
- Callaway, J. C., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G. S., Raymon, L. P., Poland, R. E., Andrade, E. N., Andrade, E. O., & Mash, D. C. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 65(3), 243–256.
- Callaway, J. C., Raymon, L. P., Hearn, W. L., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G. S., & Mash, D. C. (1996). Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *Journal of Analytical Toxicology*, 20(6), 492–497.
- Cervi, F., Friso, F., Saucedo, G., Biolcati, R., Torres, J., & Politi, M. (2019). La experiencia de la comunidad terapéutica Centro Takiwasi en el contexto de la medicina natural e integrativa. *Medicina Naturista*, 13(2), 12–19.
- Chambers, M. I., Appley, M. G., Longo, C. M., & Musah, R. A. (2020). Detection and quantification of psychoactive N,N-dimethyltryptamine in ayahuasca brews by ambient ionization high-resolution mass spectrometry. *ACS Omega*, 5(44), 28547–28554.
- Chi, T., & Gold, J. A. (2020). A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *Journal of the Neurological Sciences*, 411, 116715.
- Colaço, C. S., Alves, S. S., Nolli, L. M., Pinheiro, W. O., de Oliveira, D. G. R., Santos, B. W. L., Pic-Taylor, A., Mortari, M. R., & Caldas, E. D. (2020). Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metabolic*

- Brain Disease*, 35(5), 739–751.
- da Silva, M. G., Daros, G. C., & de Bitencourt, R. M. (2021). Anti-inflammatory activity of ayahuasca: therapeutical implications in neurological and psychiatric diseases. *Behavioural Brain Research*, 400, 113003.
- De Araujo, D. B., Ribeiro, S., Cecchi, G. A., Carvalho, F. M., Sanchez, T. A., Pinto, J. P., de Martinis, B. S., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., & Santos, A. C. (2012). Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. *Human Brain Mapping*, 33(11), 2550–2560.
- DeKorne, J., Aardvark, D., & Trout, K. (1996). *Ayahuasca analogues and plant-based tryptamines*.
- Der Marderosian, A. (1970). The use and hallucinatory principles of a psychoactive beverage of the Cashinahua tribe (Amazon Basin). *Drug Dependence*, 5, 7–14.
- Domínguez-Clavé, E., Soler, J., Elices, M., Pascual, J. C., Álvarez, E., de la Fuente Revenga, M., Friedlander, P., Feilding, A., & Riba, J. (2016). Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*, 126, 89–101.
- Don, N. S., McDonough, B. E., Moura, G., Warren, C. A., Kawanishi, K., Tomita, H., Tachibana, Y., Böhlke, M., & Farnsworth, N. R. (1998). Effects of Ayahuasca on the human EEG. *Phytomedicine*, 5(2), 87–96.
- dos Santos, R., Bouso, J., Hallak, J., & Alcazar-Corcoles, M. (2018). Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(9), 889–902.
- Dos Santos, R. G., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M. R., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Homs, R., Barbanoj, M. J., & Riba, J. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219(4), 1039–1053.
- dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: A systematic literature review of animal and human studies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(1), 65–72.
- dos Santos, R. G., & Strassman, R. (2011). Ayahuasca and psychosis. In R. G. dos Santos (Ed.), *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Transworld Research Network.
- Dos Santos, R. G., Valle, M., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Rodríguez-Espinosa, J., McIlhenny, E. H., Barker, S. A., Barbanoj, M. J., & Riba, J. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: A comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(6), 717–726.
- Durante, L., Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. (2020). Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(4), 362–369.
- Elferink, J. (1983). The narcotic and hallucinogenic use of tobacco in Pre-Columbian Central America. *J Ethnopharmacol.*, 7(1), 111–122.
- Fotiou, E., & Gearin, A. K. (2019). Purging and the body in the therapeutic use of ayahuasca. *Social Science and Medicine*, 239, 112532.
- Frecka, E., Bokor, P., & Winkelman, M. (2016). The therapeutic potentials of ayahuasca: Possible effects against various diseases of civilization. *Frontiers*

- in *Pharmacology*, 7, 35.
- Gable, R. S. (2007). Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*, 102(1), 24–34.
- Gardner, J., Carter, A., O'Brien, K., & Seear, K. (2019). Psychedelic-assisted therapies: The past, and the need to move forward responsibly. *The International Journal on Drug Policy*, 70, 94–98.
- Gaujac, A., Navickiene, S., Collins, M. I., Brandt, S. D., & de Andrade, J. B. (2012). Analytical techniques for the determination of tryptamines and β -carbolines in plant matrices and in psychoactive beverages consumed during religious ceremonies and neo-shamanic urban practices. *Drug Testing and Analysis*, 4(7–8), 636–648.
- Gearin, A. K., Luna, L. E., Mendive, F., Leonti, M., Ferrante, C., Menghini, L., & Politi, M. (2021). Beyond the Pharmacology of Psychoactive Plant Medicines and Drugs: Pros and Cons of the Role of Rituals and Set and Setting. *Frontiers in Pharmacology*, 22, 804254.
- Gillin, J. C., Kaplan, J., Stillman, R., & Wyatt, R. J. (1976). The psychedelic model of schizophrenia: the case of N,N- dimethyltryptamine. *Am J Psychiatry*, 133(2), 203–208.
- Gonzalez, D., Cantillo, J., Perez, I., Carvalho, M., Aronovich, A., Farre, M., Feilding, A., Obiols, J. E., & Bouso, J. C. (2021). The Shipibo Ceremonial Use of Ayahuasca to Promote Well-Being: An Observational Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1059.
- Griffiths, R. R., Hurwitz, E. S., Davis, A. K., Johnson, M. W., & Jesse, R. (2019). Survey of subjective “God encounter experiences”: Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS ONE*, 14(4), e0214377.
- Grob, C. S., McKenna, D. J., Callaway, J. C., Brito, G. S., Neves, E. S., Oberlaender, G., Saide, O. L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C. T., Strassman, R. J., & Boone, K. B. (1996). Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 86–94.
- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Hudson, J. I., Yurgelun-Todd, D., & Pope, H. G. (2005). Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biological Psychiatry*, 58(8), 624–631.
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2018). Ayahuasca: Psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Current Neuropharmacology*, 17, 108128.
- Hartogsohn, I. (2021). Set and Setting in the Santo Daime. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 610.
- Jiménez-Garrido, D. F., Gómez-Sousa, M., Ona, G., Dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Bouso, J. C. (2020). Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Scientific Reports*, 10(1), 4075.
- Jordaan, G., & Emsley, R. (2014). Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis.*, 29(2), 231–243.
- Kaasik, H., Souza, R. C. Z., Zandonadi, F. S., Tófoli, L. F., & Sussulini, A. (2021). Chemical composition of traditional and analog ayahuasca. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(1), 65–75.

- Karmirian, K., Goto-Silva, L., Nascimento, J. M., Costa, M. N., Salerno, J. A., Ornelas, I. M., Vanderborght, B., Martins-de-Souza, D., & Rehen, S. (2021). Proteomic changes induced by harmine in human brain organoids reveal signaling pathways related to neuroprotection. *BioRxiv*, pre-print.
- Kraehenmann, R. (2017). Dreams and Psychedelics: Neurophenomenological Comparison and Therapeutic Implications. *Current Neuropharmacology*, 15(7), 1032.
- Lesiak, A. D., & Musah, R. A. (2016). Application of ambient ionization high resolution mass spectrometry to determination of the botanical provenance of the constituents of psychoactive drug mixtures. *Forensic Science International*, 266, 271–280.
- Lima, F. A. S., & Tófoli, L. F. (2011). An epidemiological surveillance system by the UDV: Mental health recommendations concerning the religious use of Hoasca. In B. C. Labate & H. Jungaberle (Eds.), *The Internationalization of Ayahuasca*. LIT Verlag.
- Liwszyc, G., Vouri, E., Rasanen, I., & Issakainen, J. (1992). Daimé – a ritual herbal potion. *Journal of Ethnopharmacology*, 36, 91–92.
- Lo Faro, A. F., Di Trana, A., La Maida, N., Tagliabracci, A., Giorgetti, R., & Busardò, F. P. (2020). Biomedical analysis of new psychoactive substances (NPS) of natural origin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 179, 112945.
- Loizaga-Velder, A., & Verres, R. (2014). Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence-Qualitative results. *Journal of Psychoactive Drugs*, 46(1), 63–72.
- Luna, L. E. (2011). Indigenous and mestizo use of ayahuasca. An overview. In *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*.
- Luoma, J. B., Chwyl, C., Bathje, G. J., Davis, A. K., & Lancelotta, R. (2020). A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(4), 289–299.
- McKenna, D. J. (2004a). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. *Pharmacology and Therapeutics*, 102, 111–129.
- McKenna, D. J. (2004b). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, 102(2), 111–129.
- McKenna, D. J., Towers, G. H. N., & Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10(2), 195–223.
- Mello, S. M., Soubhia, P. C., Silveira, G., Corrêa-Neto, N. F., Lanaro, R., Costa, J. L., & Linardi, A. (2019). Effect of Ritualistic Consumption of Ayahuasca on Hepatic Function in Chronic Users. *J Psychoactive Drugs.*, 51(1), 3–11.
- Miller, M. J., Albarracin-Jordan, J., Moore, C., & Capriles, J. M. (2019). 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 of the United States of America*, 116(23), 11207–11212.
- Morales-Garcia, J. A., Calleja-Conde, J., Lopez-Moreno, J. A., Alonso-Gil, S., Sanz-SanCristobal, M., Riba, J., & Perez-Castillo, A. (2020). N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca,

- regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1–14.
- Morales-García, J. A., De La Fuente Revenga, M., Alonso-Gil, S., Rodríguez-Franco, M. I., Feilding, A., Perez-Castillo, A., & Riba, J. (2017). The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13.
- Morgenstern, J., Langenbucher, J., & Labouvie, E. W. (1994). The generalizability of the dependence syndrome across substances: an examination of some properties of the proposed DSM-IV dependence criteria. *Addiction*, 89(9), 1105–1113.
- Nagamine-Pinheiro, N., Fagg, C. W., Gomes, S. M., Oliveira, R. C., & Sonsin-Oliveira, J. (2021). Vegetative anatomy, morphology and histochemistry of three species of Malpighiaceae used in analogues of the Amazonian psychoactive beverage ayahuasca. *Flora: Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 275, 151760.
- Nunes, A. A., dos Santos, R. G., Osório, F. L., Sanches, R. F., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (2016). Effects of Ayahuasca and its Alkaloids on Drug Dependence: A Systematic Literature Review of Quantitative Studies in Animals and Humans. *J Psychoactive Drugs*, 48(3), 195–205.
- Ogalde, J. P., Arriaza, B. T., & Soto, E. C. (2009). Identification of psychoactive alkaloids in ancient Andean human hair by gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Archaeological Science*, 36, 467–472.
- Orsolini, L., Chiappini, S., Papanti, D., Latini, R., Volpe, U., Fornaro, M., Tomasetti, C., Vellante, F., & De Berardis, D. (2020). How does ayahuasca work from a psychiatric perspective? Pros and cons of the entheogenic therapy. *Human Psychopharmacology*, 35(3), e2728.
- Oscar, J., & Dobkin de Rios, M. (1973). Suggestive Hallucinogenic Properties of Tobacco. *Medical Anthropology Newsletter*, 4(4), 6–11.
- Ott, J. (1994). *Ayahuasca analogs*.
- Ott, J. (1999). Pharmahuasca: Human pharmacology of oral DMT plus harmine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 31(2), 171–177.
- Palhano-Fontes, F., Andrade, K. C., Tofoli, L. F., Jose, A. C. S., Crippa, A. S., Hallak, J. E. C., Ribeiro, S., & De Araujo, D. B. (2015). The Psychedelic State Induced by Ayahuasca Modulates the Activity and Connectivity of the Default Mode Network. *PLOS ONE*, 10(2), e0118143.
- Pasquini, L., Palhano-Fontes, F., & Araujo, D. B. (2020). Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *Journal of Psychopharmacology*, 34(6), 623–635.
- Pic-Taylor, A., da Motta, L. G., de Moraes, J. A., Junior, W. M., Santos, A. de F. A., Campos, L. A., Mortari, M. R., von Zuben, M. V., & Caldas, E. D. (2015). Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*, 118, 102–110.
- Pinkley, H. V. (1969). Plant admixtures to ayahuasca, the South American hallucinogenic drink. *Lloydia*, 32(3), 305–314.
- Politi, M., Friso, F., & Mabit, J. (2018). Plant based assisted therapy for the treatment of substance use disorders - part 1. The case of Takiwasi center and other similar experiences. *Revista Cultura y Droga*, 23(26), 99–126.

- Politi, M., Friso, F., & Mabit, J. (2019). Plant based assisted therapy for the treatment of substance use disorders - part 2. Beyond blurred boundaries. *Revista Cultura y Droga*, 24(28), 19–42.
- Politi, M., Friso, F., Saucedo, G., & Torres, J. (2020). Traditional use of *Banisteriopsis caapi* alone and its application in a context of drug addiction therapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(1), 76–84.
- Politi, M., Tresca, G., Menghini, L., & Ferrante, C. (2021). Beyond the Psychoactive Effects of Ayahuasca: Cultural and Pharmacological Relevance of Its Emetic and Purging Properties. *Planta Med.*, doi: 10.10.
- Prue, R., & Voss, R. W. (2014). Indigenous healing practice: ayahuasca. Opening a discussion. *The Journal of Pastoral Care & Counseling : JPCC*, 68(1–2), 6.
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., & McDonald, W. M. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391–410.
- Riba, J. (2003). *Human pharmacology of ayahuasca (Doctoral dissertation)* [Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain]. <http://www.tdx.cat/handle/10803/5378>
- Riba, J., & Barbanoj, M. J. (2005). Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 219–230.
- Riba, J., & Barbanoj, M. J. (2006). Ayahuasca. In J. C. Peris, J. C. Zurián, G. C. Martínez, & G. R. Valladolid (Eds.), *Tratado SET de Transtornos Adictivos*. Médica Panamericana.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J. C., & Barbanoj, M. J. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154(1), 85–95.
- Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., & Barbanoj, M. J. (2003). Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(1), 73–83.
- Rivier, L., & Lindgren, J. E. (1972). “Ayahuasca,” the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. *Economic Botany*, 26, 101–129.
- Rodrigues, A. V. S. L., Almeida, F. J., & Vieira-Coelho, M. A. (2019). Dimethyltryptamine: Endogenous role and therapeutic potential. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(4), 299–310.
- Ruffell, S., Netzband, N., Bird, C., Young, A. H., & Juruena, M. F. (2020). The pharmacological interaction of compounds in ayahuasca: a systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 42(6), 646–656.
- Rush, B., Marcus, O., García, S., Loizaga-Velder, A., Loewinger, G., Spitalier, A., & Mendive, F. (2021). Protocol for Outcome Evaluation of Ayahuasca-Assisted Addiction Treatment: The Case of Takiwasi Center. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 659644.
- Schenberg, E. E. (2018). Psychedelic-assisted psychotherapy: A paradigm shift in psychiatric research and development. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 733.
- Shanon, B. (2003). Altered States and the Study of Consciousness — The Case of Ayahuasca. *The Journal of Mind and Behavior*, 24(2), 125–153.

- Silveira, G. de O., Lourenço, F. R., Bruno, V., & Yonamine, M. (2020). Fast hollow fiber liquid-phase microextraction as a greener alternative for the determination of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human urine. *Frontiers in Chemistry*, *8*, 558501.
- Sklerov, J., Levine, B., Moore, K. A., King, T., & Fowler, D. (2005). A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *Journal of Analytical Toxicology*, *29*(8), 838–841.
- Souza, R. C. Z., Zandonadi, F. S., Freitas, D. P., Tófoli, L. F. F., & Sussulini, A. (2019). Validation of an analytical method for the determination of the main ayahuasca active compounds and application to real ayahuasca samples from Brazil. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *1124*, 197–203.
- Soyka, M. (1996). Die Alkoholhalluzinose. Klinik, Pathophysiologie und Therapie [Alcohol-induced hallucinosis. Clinical aspects, pathophysiology and therapy]. *Nervenarzt*, *67*(11), 891–895.
- Strassman, R. J., Qualls, C. R., & Berg, L. M. (1996). Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry*, *39*(9), 784–795.
- Talin, P., & Sanabria, E. (2017). Ayahuasca's entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from 'addiction.' *International Journal of Drug Policy*, *44*(23–30).
- Tresca, G., Marcus, O., & Politi, M. (2020). Evaluating herbal medicine preparation from a traditional perspective: insights from an ethnopharmaceutical survey in the Peruvian Amazon. *Anthropology and Medicine*, *27*(3), 268–284.
- Trope, A., Anderson, B. T., Hooker, A. R., Glick, G., Stauffer, C., & Woolley, J. D. (2019). Psychedelic-Assisted Group Therapy: A Systematic Review. *Journal of Psychoactive Drugs*, *51*(2), 174–188.
- Tupper, K. W. (2002). Entheogens and existential intelligence: The use of plant teachers as cognitive tools. *Canadian Journal of Education*, *27*(4), 499–516.
- Wang, Y. H., Samoylenko, V., Tekwani, B. L., Khan, I. A., Miller, L. S., Chaurasiya, N. D., Rahman, M. M., Tripathi, L. M., Khan, S. I., Joshi, V. C., Wigger, F. T., & Muhammad, I. (2010). Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology*, *128*(3), 662–671.
- Warren, R. J. (2004). Fatal nicotine intoxication resulting from the ingestion of "ayahuasca." *J. Anal. Toxicol.*, *28*, 287.
- Yritia, M., Riba, J., Ortuño, J., Ramirez, A., Castillo, A., Alfaro, Y., de la Torre, R., & Barbanoj, M. J. (2002). Determination of N,N-dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in human plasma following oral administration of ayahuasca. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *779*(2), 271–281.