Um Panorama de Alcaloides Derivados do Triptofano e Sua Potencial Ação Antidepressiva

An Overview of Alkaloids Derived from Tryptophan and Their Potential Antidepressant Action

Maria Emanuelle Damazio Lima,^a Isian Santos da Silva,^a Mariana de Oliveira Leal Desmarais,^a Thais Cardoso de Oliveira,^a Davyson de Lima Moreira,^{b,*} Alessandra Leda Valverde^{a,†}

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório de Produtos Naturais, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

^b Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Departamento de Produtos Naturais, CEP 22775-903, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

*E-mail: davysonmoreira@hotmail.com

†E-mail: alessandravalverde@id.uff.br

Recebido: 22 de Março de 2021

Aceito: 22 de Março de 2021

Publicado online: 17 de Junho de 2021

Most of the new developed drugs are natural or analogous products, including those that act on the Central Nervous System. The search for new drugs for the treatment of depression is increasing, in view of the high worldwide incidence of this mental disorder. In this context, tryptophan derivatives have an antidepressant effect due to the presence of indole rings, which give them a similarity to serotonin. Thus, this work presents a panorama based on 88 scientific articles on alkaloids derived from tryptophan with antidepressant action. In this research, evidence was gathered about the activity and obtaining of 37 alkaloids derived from tryptophan, including psilocin, Lysergic acid diethylamide and ibogaine. These compounds are potential candidates for the treatment of depressive disorders and studies suggest that the mechanism of action is in the serotonin receptor agonist and / or inhibition of the monoaminoxidase enzyme.

Keywords: Alkaloids; antidepressants; tryptophan derivatives.

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2020, mais de 260 milhões de pessoas tiveram depressão.¹ Embora existam tratamentos, cerca de 80% da população de países de média e baixa renda não recebem acompanhamento para esse transtorno mental.¹ O Brasil possui o segundo maior índice do continente americano com 5,8% dos habitantes apresentando quadros depressivos.²

À vista disso, a busca por novos fármacos de baixo custo, eficazes e com baixa toxicidade tem se intensificado.³ Nesse contexto, os produtos naturais se destacam, pois 67,9% dos medicamentos desenvolvidos são de origem natural ou análogos. Na área específica dos antidepressivos, também se observa esse alinhamento, já que 71,4% dos medicamentos indicados para o tratamento de transtornos depressivos são análogos de produtos naturais.⁴

Os produtos naturais são em sua maioria enantiomericamente puros, diferentemente dos antidepressivos sintéticos como por exemplo o medicamento Parnate®. Essa característica das substâncias obtidas por extração natural é vantajosa, pois a purificação de misturas racêmicas possui um elevado custo e diversas evidências sugerem que os processos serotoninérgicos (principal mecanismo de ação dos antidepressivos) são estereosseletivos.⁵

Diversas classes de produtos naturais possuem atividades biológicas, dentre estas destaca-se os alcaloides, os quais são bases nitrogenadas com elevado registro de atividades no sistema nervoso, dentre outras. Com possível aplicação antidepressiva se destaca a subclasse dos derivados do aminoácido L-triptofano (**1**) (Figura 1).⁶

Nesse contexto, a psilocibina (**4**), um psicodélico clássico, já utilizada no tratamento de transtornos mentais em diversos rituais, são indicados como possíveis fitoterápicos com ação antidepressiva. No entanto, essa linha de pesquisa tem sido desconsiderada por se tratar de uma droga de abuso, embora esse alcaloide derivado do L-triptofano (**1**) não provoque dependência.^{7,8}

As substâncias provenientes da mesma rota biossintética apresentam cadeia semelhante e, consequentemente, podem ter atividades biológicas em comum. Conforme observado na Figura 1, os alcaloides derivados do L-triptofano (**1**) possuem estruturas similares à serotonina (**5**), que é um dos neurotransmissores responsáveis pela regulação do humor. Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito de alcaloides derivados do L-triptofano (**1**) com potencial ação antidepressiva, a fim de se ter um panorama sobre essa classe de produtos naturais.⁶

Figura 1. Esquema biossintético resumido de alguns derivados do L-triptofano (1)

2. Depressão

A depressão consiste em um transtorno mental que, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge 4,4% da população no mundo. Os casos mais graves de depressão podem levar ao suicídio que é responsável por 1,5% dos óbitos, sendo a segunda principal causa de morte entre os jovens entre 15-29 anos.²

O termo “depressão” pode ser utilizado para definir um estado afetivo, como sinônimo de tristeza, um sintoma, uma síndrome ou doença.⁹ Como estado afetivo normal, é uma experiência comum para todos em algum momento durante a vida.³ Já quando se manifesta como um sintoma, surge em resposta a situações de adversidade ou quadros clínicos como alcoolismo, esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático. Para os quadros patológicos, como síndrome ou doença, ocorrem as alterações de humor em conjunto com alterações cognitivas e psicomotoras.⁸

No diagnóstico da depressão são considerados os sintomas psíquicos, como humor depressivo, fadiga, diminuição da capacidade de pensar, concentração ou tomar decisões, além da capacidade de sentir prazer nas atividades antes consideradas agradáveis. Os sintomas fisiológicos incluem, alterações do sono, do apetite e redução do interesse sexual; e evidências comportamentais, como retraimento social, crises de choro, comportamentos suicidas e retardo psicomotor.⁹

O uso de medicamentos antidepressivos é recomendado por profissionais da área da saúde em casos de depressão severa ou resistente à psicoterapia. Existem diversas classes de antidepressivos, cada qual com um mecanismo de ação, de modo que os efeitos colaterais são variados de acordo com o organismo de cada paciente e o tempo necessário para o início dos efeitos terapêuticos pode ser longo, geralmente, duas semanas.^{10,11}

As primeiras classes, predominantes até os anos 80, eram de tricíclicos (ADTs) e inibidores da enzima monoaminooxidase (MAO), tendo imipramina (6) como exemplo de ADT e a iproniazida (7) inibidora da MAO. Já atualmente, a classe mais usada é a de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), tendo como exemplos de antidepressivos a fluoxetina (8), fluvoxamina (9) e citalopram (10). Outras classes muito utilizadas são: inibidores seletivos de recaptura de noradrenalina (ISRN), inibidores seletivos de recaptura de dopamina (ISRD) e antagonistas de α -2-adrenorreceptores.¹² Por último, destacam-se os antidepressivos multifuncionais ou multimodais, os quais têm o desenvolvimento mais recente e combinam dois ou mais mecanismos de ação, como a vortioxetina (11) (Figura 2).¹¹

Apesar do avanço dos estudos sobre antidepressivos, 60% dos pacientes não conseguem ter acesso ao tratamento adequado. Além disso, essas substâncias podem ser responsáveis por efeitos colaterais como alterações no sono, ganho de peso e disfunção sexual. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos com uma maior especificidade medicamentosa e menores índices de efeitos colaterais é a principal abordagem para minimizar o impacto desse transtorno conhecido como “mal do Século”.^{8,13}

3. Psicodélicos

Os psicodélicos são substâncias psicoativas que alteram a percepção, humor e variados processos cognitivos. Na realidade, a prática de promover estados alterados de consciência por meio de substâncias psicoativas existe de um período anterior à própria escrita, com um viés ritualístico. Os xamãs astecas utilizavam cogumelos alucinógenos para tratamentos e em rituais divinos.⁷ Os psicodélicos clássicos, classe de psicoativos que interagem com receptores de serotonina, como Ayahuasca, 4 e a dietilamida do ácido

Figura 2. Principais antidepressivos comercializados

lisérgico, mais conhecido pela sigla LSD (**12**) (Figura 3) se popularizaram como possíveis agentes terapêuticos contra a depressão, alcoolismo e outras desordens psiquiátricas.^{7,8}

Figura 3. Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) (**12**)

Durante as décadas de 1950 e 1960 ocorreram extensos estudos sobre o uso de psicodélicos aplicados à psiquiatria. Foram mais de 1000 artigos científicos discutindo sobre cerca de 40.000 pacientes, dezenas de livros publicados e 6 conferências internacionais sobre terapias com substâncias psicodélicas. Todos os estudos tiveram de ser interrompidos após a Convenção de 1971, que implementou internacionalmente um sistema de controle de drogas de abuso.^{7,14} Porém, atualmente, apesar de uma flexibilidade maior dessas Leis para o estudo dessas substâncias, existe um estranhamento por parte da sociedade quanto ao seu uso medicinal. Para quantificar os riscos causados pelos mais variados tipos de drogas, incluído álcool, tabaco, cogumelos alucinógenos e LSD (**12**), Nutt *et al.* (2010) desenvolveram inúmeras métricas que consideravam o risco do uso de cada uma dessas drogas tanto para o usuário quanto para outros indivíduos. Alguns exemplos de métricas utilizadas nesse estudo foram: dependência, comprometimento do funcionamento mental, aumento do volume da criminalidade e prejuízos ao país. Nos resultados o álcool apresentou a maior pontuação de danos (72 pontos),

enquanto psicodélicos como **12** e cogumelos obtiveram 7 e 6 pontos, respectivamente, de um total de 80 pontos.¹⁵

Um outro benefício relacionado aos psicodélicos é que não causam dependência, pois sua administração repetida leva ao desenvolvimento rápido de um tipo de tolerância denominada taquifilaxia.^{7,8} Também podem proporcionar alívio dos sintomas da depressão em um dia, o que é uma grande vantagem quando comparado aos antidepressivos tradicionais com os seus efeitos iniciais a partir de duas semanas. Além disso, as respostas positivas e estabilidade após a ingestão dessas substâncias podem ser observadas por meses, de modo que a administração seja em uma menor frequência.⁸ Ainda, alguns pesquisadores sugerem que o uso de psicodélicos clássicos podem ser promissores na prevenção do suicídio.⁷

O estigma relacionado a essas substâncias é proveniente dos anos 60, em que foram enquadrados na categoria mais restritiva das drogas por sua imagem conectada a um movimento considerado subversivo na época e pelo uso abusivo de **12**. Isso fez com que as pesquisas acerca desse tema desacelerassem, sendo retomadas apenas nos anos 1990.^{7,16}

Desde de então não se observou evidências de desajuste psicológico, comprometimento cognitivo ou deterioração da saúde mental em participantes de experimentos com Ayahuasca. Ressalta-se que os efeitos produzidos na ingestão dependem do estado da mente do usuário e do seu ambiente. Ambientes com muitos sons e movimentações, ansiedade ou estresse, por exemplo, provocam experiências mais desagradáveis. Enquanto ambientes tranquilos e um estado de calma tornam a experiência agradável e proveitosa.⁷ Os efeitos adversos mais comuns causados por todos os psicodélicos foram o aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, enquanto dor de cabeça e náuseas também foram observados. O LSD (**12**) foi o único

psicodélico clássico a causar ilusões e calafrios e teve o maior risco de provocar paranoias e transtorno de percepção persistente de alucinógenos.^{7,16}

4. Alcaloides: Psilocibina (4) e Derivados do L-Triptofano (1) com Atividade Antidepressiva

Em geral, os maiores responsáveis pela atividade das substâncias mencionadas acima são os alcaloides, uma das principais classes em produtos naturais.¹⁷ Os alcaloides indólicos estão entre os metabólitos mais importantes das plantas e são originados a partir do L-triptofano (1), um aminoácido aromático, com consequente conversão em triptamina (2) através da catálise da enzima triptofano descarboxilase.^{18,19} A classe das triptaminas incluem a serotonina (5) e os alucinógenos já mencionados como os princípio ativos dos “cogumelos mágicos”, onde destaca-se psilocibina (4).^{20,21}

Nos cogumelos alucinógenos, o alcaloide mais relevante é a psilocibina (4), que após a ingestão logo é convertida em psilocina (3) no corpo humano. Seus efeitos duram horas, até ser eliminada pelo processo de *O*-glucuronilação e pela formação de 4-hidroxiindol-3-acetaldeído (13) (Figura 4), produzido por meio da catálise da isoenzima monoamino oxidase A (MAO-A). A MAO-A também é responsável pela desaminação oxidativa da serotonina (5) e de outras aminas neuroativas e biogênicas. A inibição de MAO-A aumenta os efeitos farmacológicos dessas aminas.²²

13 - 4-Hidróxiindol-3-acetaldeído

Figura 4. Produto da metabolização da psilocina (3)

Gartz, Allen e Merlin (1994) estudaram, na Tailândia, o cogumelo *P. samuiensis* que mostrou que as concentrações de alcaloides eram muito similares para a síntese *in vitro* e para o cultivo na natureza. As concentrações de 3 e 4 encontradas foram altas, na faixa de 0,23% a 0,90% do peso seco.²³

Ecologicamente, acredita-se que os cogumelos produzem 4 para alterar o comportamento de micófagos e insetos que habitam madeira e compartilham o habitat com esses fungos.²⁴ No mundo são encontrados cogumelos alucinógenos nos seguintes gêneros: *Psilocybe* (116 espécies), *Gimnopilus* (14 espécies), *Panaeolus* (13 espécies), *Copelandia* (12 espécies), *Hypholoma* (6 espécies), *Pluteus* (6 espécies), *Inocybe* (6 espécies), *Conocybe* (4 espécies), *Panaeolina* (4 espécies), *Gerronema* (2 espécies) e *Agrocybe*, *Mycena* e *Galerina* (1 espécie

cada).⁹ As espécies mais estudadas são do gênero *Psilocybe*, tais como *P. cubensis*, *P. cyanescens*, *P. semilanceata*, *P. medullosa*, *P. silvatica*, *P. weraroa*, *P. atrobrunnea* e *P. laetissima*.²⁵ Espécies mais relevantes de outros gêneros são *Copelandia cyanescens*, *C. tropicalis*, *C. anomala*, *C. bispora*, *C. cambodiniensis*, *Panaeolus subbalteatus* e *Amanita muscaria*.²⁶ Interessantemente, Boyce *et al.* (2019) relataram que mais duas espécies de fungos patogênicos do gênero *Massospora*, do filo Zygomycota, produzem a substância 4 e que só havia sido encontrada em cogumelos do filo Basidiomycota.²⁷

Milne *et al.* (2020) realizaram diversos testes e reconheceram 4 como potencial candidata em tratamentos de doenças psicológicas e neurológicas.²⁸ Muttoni, Ardissimo e John (2019) aplicaram 4 em tratamentos contra a depressão e ansiedade, e o seu efeito ansiolítico teve duração de até 6 meses. Esses resultados ainda precisam ser replicados em testes de maior escala e com mais participantes, porém é notável que são promissores.⁸ Nichols (2016) observou que doses com altas concentrações de 4 tiveram efeitos estatisticamente mais significativos contra depressão e ansiedade comparadas às doses em baixas concentrações. Além disso, concluiu que apenas uma única dose moderada ou alta de 4 pode reduzir a ansiedade em pacientes com diagnóstico de câncer com risco de vida, desde que se tenha condições de suporte a participantes devidamente preparados para essa experiência.⁷ Em termos de efeito adverso, Johnson *et al.* (2012) observaram que a administração de 4 causou o surgimento de dores de cabeça, que tiveram curta duração, de no máximo 1 dia após a ingestão. A incidência, período de duração e severidade foram maiores conforme o aumento da dose.²⁹

Petri *et al.* (2014), em um estudo com administração de 4 em um grupo de voluntários e de placebo em outro grupo, obtiveram imagens das conexões cerebrais desses voluntários durante a ingestão do placebo e de 4. Os voluntários que ingeriram a substância tiveram uma reestruturação temporária das suas conexões, com o aparecimento de estruturas transitórias de baixa estabilidade e algumas poucas estruturas persistentes. A ingestão de 4, então, interrompe a organização normal do cérebro e faz surgirem conexões estruturais fortes que não são comuns em um estado normal.³⁰

Já para o L-tritofano (1), Friedman (2018) através de seus estudos demonstrou que uma dieta com altas quantidades desse aminoácido durante 4 dias resultou em benefícios para a depressão, comparada à dieta com restrição do mesmo. Os resultados dessa pesquisa sugerem que o consumo de 1 reduz os sintomas de depressão e ansiedade e que o seu catabolismo tem uma relação direta com o sistema imunológico, referente à proteção contra infecções.³¹ Acredita-se que esse efeito tenha relação com a produção de serotonina (5), pois nos neurônios por exemplo, 1 é metabolizado em uma rota de síntese de 5.³² No Reino Fungi isso também ocorre, visto que a adição de 1 e triptamina (2)

em culturas da espécie *P. harmala* aumentou os níveis de **5** encontrados nas análises.^{31,33}

O 5-hidroxitriptofano (**14**), antecessor direto de **5**, também foi utilizado para testes clínicos em uma pesquisa desenvolvida por Nakajima, Kudo e Kaneko (1978) com 59 pacientes de diferentes sexos com diferentes níveis e sintomas da depressão (como bipolaridade e esquizofrenia, por exemplo). As doses foram administradas de 150 a 300 mg três vezes ao dia durante três semanas. A substância, apresentada na Figura 5, auxiliou nos sintomas de depressão unipolar, bipolar e senil, enquanto para os outros casos não foi possível chegar a uma conclusão. Dos 59 pacientes, 40 tiveram resposta positiva e destes, 13 tiveram melhora acentuada. Os voluntários apresentaram alguns efeitos colaterais associados a problemas gastrointestinais, mas que poderiam ser amenizados com medicamentos adequados utilizados em conjunto. O uso de **14** aumentou a concentração de serotonina (**5**) no organismo dos pacientes.³⁴

14 - 5-Hidróxi-triptofano

Figura 5. Precursor da serotonina (**5**)

4.1. Mecanismo de Ação nos Receptores 5-HT

A ação fisiológica da psilocibina (**4**) em seres humanos tem justificativa pela sua ligação primária como agonista nos receptores serotoninérgicos. Essa ligação altera os processos cognitivos de maneira fisiologicamente segura sem causar algum tipo de dependência e promove a maior absorção de serotonina (**5**).¹⁶ Da mesma forma, o L-triptofano (**1**) também interage com esses receptores, já que **5** é sintetizada a partir dele em uma reação catalisada pelas enzimas triptofano hidroxilase e L-aminoácido aromático descarboxilase.³⁵

Essa interação com os receptores de **5** é uma característica da classe dos alcaloides, da qual **4** faz parte. Os receptores serotoninérgicos (5-HT) podem ser divididos em 7 grupos e 16 subtipos. Com exceção do grupo 5-HT₃ (5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}), que são receptores ionotrópicos, todos os grupos 5-HT são parte da família de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G.³⁶ Os receptores 5-HT_{2A} são os principais alvos de substâncias alucinógenas, como as indolaminas **12** e **4**.^{37,38} Ambas as substâncias causam mudança na percepção, humor e cognição, com efeitos subjetivos similares e indução de tolerância cruzada. As indolaminas são agonistas não-seletivos, e evidências sugerem que outros receptores também contribuem para

os efeitos psicofarmacológicos e comportamentais das indolaminas.³⁷

Porém, outras substâncias com estrutura similar, afinidade e atividade comparável, também agonistas desse mesmo receptor, não exibem atividade psicoativa. Segundo Karaki *et al.* (2014), isso ocorre por conta de uma fosforilação diferenciada do receptor 5-HT_{2A} em resposta aos agonistas alucinógenos e não alucinógenos, de modo que os alucinógenos provocam uma dessensibilização do receptor.³⁸

Os receptores 5-HT_{2A} também estão envolvidos na patogênese da esquizofrenia. Quednow *et al.* (2012) utilizaram **4** em testes como uma forma de simular alguns comportamentos causados por esse transtorno, como a inibição de respostas e o *sensorimotor gating* para melhor entender o que proporciona essa mudança nos receptores de quem possui esquizofrenia.³⁹ Segundo Nichols (2016), o uso de altas doses de psicodélicos pode ocasionar problemas vasculares, pois os receptores 5-HT_{2A} estão associados à contração do músculo liso vascular e agregação plaquetária.⁷

Os receptores 5-HT_{1A} estão entre os mais estudados atualmente e a comunidade científica cogita que estejam envolvidos em distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão.³⁶ Acredita-se que a disfunção serotoninérgica esteja ligada também ao transtorno obsessivo-compulsivo, de modo que inibidores potentes de recaptação de **5** apresentam efetividade em pacientes com esse transtorno.⁴⁰ A neurotransmissão serotoninérgica é encerrada pela recaptação de **5** extracelular, transportador de **5** de alta afinidade. Os inibidores seletivos de recaptação de **5** inibem essa recaptação e são os principais fármacos atualmente utilizados para o tratamento da depressão e da ansiedade.⁴¹

Outro ponto interessante sobre as substâncias que interagem com receptores 5-HT é a possibilidade de serem utilizadas para o tratamento de dependência. Pesquisas mostraram que o consumo do álcool em excesso e abstinência de estimulantes como a cocaína estão ambos associados à deficiência de **5**. Dados apontaram que a dependência de cocaína e depressão estão associados a um aumento da função do autoreceptor 5-HT_{1A}. A administração do precursor **1** aumenta a síntese e liberação de **5** no Sistema Nervoso Central (SNC) e diminui a auto-administração de cocaína e anfetamina em animais.⁴²

Foi descrito na literatura que os efeitos não estimulantes da ativação do receptor 5-HT_{2C} envolvem ao menos dois mecanismos separados: um mecanismo na área tegmental ventral e outro no córtex pré-frontal.⁴³ Acredita-se a partir de muitas evidências em estudos com animais e humanos, que os efeitos alucinógenos são mediados por interações com o receptor 5-HT_{2A}, porém existem evidências que interações com outros receptores também contribuem para os efeitos psicofarmacológicos e comportamentais de triptaminas alucinógenas.³⁷

Os alucinógenos da classe das triptaminas ligam-se a diferentes receptores 5-HT com afinidade moderada a alta e por isso essas substâncias podem ser uma alternativa

promissora para o tratamento da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de déficit de atenção.⁴³

5. Demais Alcaloides Derivados do L-Triptofano (1) com Ação Antidepressiva

Além dos alucinógenos descritos, os demais alcaloides derivados do triptofano também apresentam em sua cadeia os indóis, os quais são sistemas de anéis heterocíclicos amplamente estudados e com uma gama de aplicações em condições fisiopatológicas, usados inclusive para possíveis tratamentos da depressão.⁴⁴ Esses alcaloides indólicos atuam no SNC, portanto, foram estudados como candidatos terapêuticos para tratamento de quadros de depressão.⁴⁵ Alguns alcaloides que apresentaram resultados positivos para essa atividade biológica foram reunidos, de acordo com a sua subclasse estrutural, descritos a seguir:

5.1. Triptaminas

Além das triptaminas **3** e **4** abordadas anteriormente, essa classe apresenta diversas outras substâncias com potencial atividade antidepressiva (Figura 6), com diferentes mecanismos de ação, muitas vezes presentes em espécies já utilizadas para outras finalidades farmacológicas. Dentre estas substâncias cita-se a mitraginina (**15**) obtida da *Mitragyna speciosa*, espécie vegetal que é utilizada para o tratamento de diabetes e melhoramento da circulação sanguínea e teve a ação antidepressiva verificada por estudos com ratos e explicada

pela interação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no sistema neuroendócrino.⁴⁶

A partir da *Tabernanthe iboga*, encontrada em floresta tropical da África Central, obtêm-se a ibogaína (**16**). Estudos demonstraram que **16** é um estimulante do SNC, além de poder atuar contra a dependência causada por drogas, como a heroína, inibindo a MAO. Este é o mecanismo de ação de vários alcaloides antidepressivos pois, a MAO metaboliza aminas e neurotransmissores xenobióticos e endógenos, e suas isoenzimas MAO-A e MAO-B atuam no SNC e em órgãos periféricos. A enzima MAO-B está relacionada com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus inibidores podem ser usados como neuroprotetores, enquanto a MAO-A tem papel em doenças psiquiátricas e depressão. O mecanismo de ação de **16** ainda não é completamente entendido, sendo o mais aceito a inibição da recaptação da monoamina.⁴⁷

Dentre os alcaloides com ação nos receptores serotoninérgicos destaca-se, também, o 5,6-dibromo-*N,N*-dimetiltriptamina (**17**) extraído da espécie marinha *Smenospongia aurea*. Esse alcaloide tem a ação antidepressiva comprovada por teste de nado forçado (*forced swimming test*), onde ratos são mantidos em um cilindro feito de vidro com água. Os animais foram expostos a essa condição por alguns minutos e após, colocados em suas respectivas gaiolas. O tempo em que o rato permaneceu imóvel foi avaliado, caso fosse um período de 5 min ou mais considerou-se que essa cobaia apresentou um comportamento semelhante ao da depressão. Outro teste realizado foi a suspensão pela cauda (*tail suspension test*) no qual é medido o tempo em que os animais ficam imóveis,

Figura 6. Demais triptaminas com potencial ação antidepressiva

após serem suspensos pela cauda. Não tentar escapar dessa situação representa sintomas de depressão.⁴⁴ A substância **17** provou ser antidepressiva nos dois testes.

Com esse mesmo mecanismo de ação cita-se a *N,N*-dimetiltriptamina (**18**), que é produzida naturalmente em plantas como *Diplopterys cabrerana* e *Psychotria viridis*, usadas na preparação de bebidas psicoativas e sacramentais como Yage e Ayahuasca.^{37,44,48} O alcaloide **18**, também é obtido do extrato da casca da raiz de *Mimosa hostilis*. A partir desta raiz é produzida uma bebida alucinógena conhecida como vinho da Jurema, usado em rituais no Nordeste brasileiro. Em estudos com administração de **18** por vaporização, os pacientes relataram “estar em paz, um estado calmo de bem-estar e clareza” e por mapeamento de redes cerebrais identificou-se que de fato **18** foi capaz de alterar a atividade do SNC.^{49,50}

Além de **18** cita-se seus análogos sintéticos ativos *N,N*-dietiltriptamina (**19**), *N,N*-dipropiltriptamina (**20**), *N,N*-diisopropiltriptamina (**21**), que exemplificam como o conhecimento acerca dos produtos naturais em conjunto com reações de semi-síntese podem ampliar o número de moléculas candidatas para o tratamento de transtornos depressivos.^{20,21} A triptamina 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina (**22**) é semelhante à **18**, diferenciando apenas por uma metoxila na posição 5, também é ativa e de ocorrência natural em *Dictyoloma incanescens*.⁵¹ A literatura também descreve atividade antidepressiva de seus análogos sintéticos, 5-metoxi-*N,N*-dietiltriptamina (**23**), 5-metoxi-*N,N*-dipropiltriptamina (**24**), 5-metoxi-*N,N*-diisopropiltriptamina (**25**).^{37,44,48}

5.2. β -Carbonilas

As β -carbonilas foram isoladas pela primeira vez, em 1962, a partir da planta *Peganum harmala*, e essa espécie também é capaz de produzir a própria serotonina (**5**).⁵² Em estudos recentes, esses alcaloides e seus derivados mostraram que essas substâncias possuem grande potencial em pacientes com depressão, pois apresentam uma atividade neuroativa no corpo humano, podendo funcionar como neuromoduladores, devido ao seu efeito em relação à MAO, e possíveis efeitos antioxidantes.⁵³ O potencial antioxidante dessas substâncias é interessante, pois potencializa a ação antidepressiva tendo em vista que

conjuntamente com quadro depressivo ocorre a desregulação do estresse oxidativo, diminuindo a capacidade antioxidante do organismo o que leva à formação de radicais livres e produtos de resposta autoimune.⁵⁴

Foi possível observar a relação entre os níveis de alcaloides presentes na planta com as diferentes formas de cultivos da mesma. Em *Peganum harmala* foram encontradas as seguintes β -carbonilas: harmina (**26**), harmane (**27**), harmol (**28**), norharmane (**29**), cordisinina C (**30**), cordisinina D (**31**) perlolirina (**32**), harmalol (**33**) e harmalina (**34**) (Figura 7). Há hipóteses que a enzima triptofano descarboxilase (TDC) esteja envolvida na biossíntese da serotonina (**5**), uma vez que foi observado que uma maior quantidade de TDC na planta, resulta em uma maior quantidade de alcaloides e de **5**.⁵²

A presença de β -carbolineas em quatro espécies do gênero *Psilocybe* (*P. mexicana*, *P. cubensis*, *P. cyanescens* e *P. semilanceata*) foi estudada por Blei *et al.* (2020) por análises com cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS), onde observou-se a presença de 6 substâncias: **26**, **27**, **29**-**32** (Figura 6). Os autores concluíram que as β -carbolineas são produtos intrínsecos do gênero *Psilocybe*, sintetizadas a partir do L-triptofano (**1**). Situação similar ocorre para a Ayahuasca, que apresenta substâncias dessa subclasse capaz de inibir as enzimas MAO-A, desacelerando a degradação da substância responsável pelos efeitos psicotrópicos, somáticos e endócrinos.²²

A planta *Passiflora incarnata* e outras espécies são utilizadas como sedativos, a partir dela são isolados alcaloides já vistos, como **26**, **27** e **28**, e há uma hipótese de que a ação farmacológica da planta seja semelhante aos benzodiazepínicos por interação com o receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA).⁴⁶

Pesquisas mostraram que o café de chicória (*Cichorium intybus*) possui quantidade significativa de β -carbolineas. Esses estudos que evidenciam que um consumo regular de café de chicória pode ter relação com efeito no metabolismo da MAO e assim proteger contra o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, devido a presença de **27** e **29**.⁵⁵

Além da extração direta das β -carbolineas é possível aumentar a sua produção por engenharia genética em *Peganum harmala*, com um clone da triptofano descarboxilase cDNA, que é crucial para a produção de **5**

Figura 7. β -Carbolinas com potencial ação antidepressiva

e β -carbolinas,^{56,57} proveniente da *Catharanthus roseus*.^{52,58} Isto resultou em uma maior concentração de **2** nas folhas da planta,⁵⁸ que é a precursor de todos os alcaloides indólicos,⁵⁹ gerando um aumento na produção dos alcaloides, quando na fase exponencial.⁶⁰ Esse achado é muito interessante, pois aumentaria os níveis de **26**, por exemplo, que tem atividade inibitória da MAO-A e ação antidepressiva comprovada em ratos.^{49,61} Além disso, culturas de *Pegamum harmala* geneticamente modificadas, em um meio com baixos níveis de íons amônio, contribuem para uma maior produção de substâncias como **26**, **27**, além da detecção de **29** e **32**.^{22,62}

5.3. Tetra-hidro- β -carbolinas

Tetra-hidro- β -carbolinas (TH β Cs) são alcaloides derivados do triptofano potencialmente neuroativos, pois atuam como neuromoduladores. As TH β Cs inibem a MAO e consequentemente diminuem a degradação de monoaminas, além disso essas substâncias tem a capacidade de se ligar a receptores de benzodiazepínicos o que lhe conferem efeito ansiolítico. A Figura 8 mostra alguns exemplos de TH β Cs.⁶³

A ioimbina (**35**) é obtida a partir da planta *Corynanthe yohimbe* e comercializada para o tratamento de disfunções sexuais masculinas por atuar no sistema vascular periférico. Foi observado que **35**, administrada em doses baixas, pode causar um estado de ansiedade no homem com boa saúde mental, mas a administração repetida de doses baixas em indivíduos esquizofrênicos pode causar um surto de sintomas psicóticos. A ioimbina (**35**) tem a capacidade de inibir a atividade do L-triptofano (**1**) *in vitro* e retarda a oxidação de **1** *in vivo* em ratos. Essa substância aumenta a concentração de **5** no cérebro de ratos, e isso pode ser explicado devido ao fato de **35** inibir a enzima triptofano-pirrolase do fígado, um fator que poderia ser responsável pelo aumento da disponibilidade de **1** para síntese de **5** no cérebro, além de um efeito da substância

nos receptores de **5**. Tendo em vista as propriedades de **35**, seria uma boa alternativa testar os efeitos antidepressivos da substância em seres humanos.⁶⁴

Outra TH β C ativa é o éter metílico de geissoschizina (**36**), que é isolado partir da *Uncaria sinensis*, planta usada como analgésico, calmante e sedativo. Ademais **36** contribui para essa ação farmacológica uma vez que inibe a resposta de contração da cabeça, bloqueando os receptores 5-HT.⁶⁵

Além das TH β Cs extraídas de plantas também há exemplos de análogos ativos obtidos por síntese. Estes são produzidos a partir de indolaminas e aldeídos ou podem ser obtidos também a partir de α -cetoácidos por condensação de Pictet-Spengler. A síntese do ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-ácido-carboxílico (**37**) ocorre por reação de **1** com acetaldeído, onde o produto majoritário possui estereoquímica definida (1*S*,3*S*). O ácido 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (**38**) e o ácido 1-etil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (**39**) também foram obtidos a partir de síntese e são potenciais antidepressivos.⁶⁶

Uma curiosidade interessante é que foi observado que a quantidade dessas substâncias nos chocolates/cacau foi comparada a que se é observada em bebidas alcoólicas. A ingestão contínua de alimentos contendo essas TH β Cs aumentaria a taxa dessas substâncias no corpo, mesmo que a concentração nos alimentos não seja alta. Além disso, TH β Cs podem dar origem a possíveis fármacos.⁶⁶

5.4. Aplisinopsinas

As aplisinopsinas mostradas na Figura 9 também são derivadas do L-triptofano (**1**) e são isoladas a partir de animais marinhos (esponjas, corais, moluscos e anêmonas do mar), e possuem ação antitumoral, antimalárica, antimicrobiana e antidepressiva.⁶⁷ O alcaloide metilaplisinopsina (**40**) foi isolado da *Aplysinopsis reticulata* e além de ser um inibidor de MAO, tem a capacidade de deslocar **5** de seus receptores.⁶⁸

Figura 8. TH β Cs com potencial ação antidepressiva

Figura 9. Aplsínopsinas com potencial ação antidepressiva

As substâncias N-3'-etilaplisinopsina (**41**) e 6-bromoaplisinopsina (**42**), que foram isoladas a partir da espécie *Smenospongia aurea*, apresentam grande afinidade com os receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C}. Além disso, possuem efeitos significativos como inibidores da MAO, por isso são potenciais neuromoduladores. Foi relatado que as aplisinopsinas apresentam uma alta seletividade para MAO-A sobre MAO-B. Sua ação antidepressiva vem a partir da modulação do receptor da serotonina (**5**), sendo assim possuem grande potencial para o desenvolvimento de medicamentos para depressão.

No trabalho desenvolvido por Lewellyn *et al.* (2013), foi descrito que um grupo de aplisinopsinas isoladas da esponja jamaicana *Smenospongia aurea*, demonstrou uma afinidade com o receptor da serotonina 5-HT₂, de subtipos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}.⁶⁸ Esses receptores de serotonina eram de interesse como possíveis alvos no tratamento da depressão. Essas estruturas consistem em uma fração do indol, acoplado com sua imidazolidinona correspondente. A maior parte das estratégias para obtenção de análogos da aplisinopsina envolve a síntese do indol aldeído desejado, seguido de uma condensação com imidazolidinonas apropriadas. A bromação da porção indol aumentou a afinidade de ligação para a subfamília de receptores 5-HT_{2C}. Foi visto que a substância denominada (Z)-2-amino-5-((5-bromo-1H-indol-3-il)metileno)-1H-imidazol-4(5H)-ona (**43**) apresentou, de maneira modesta, efeitos antidepressivos.⁶⁷

5.5. Derivados da serotonina (**5**)

Os derivados da serotonina (**5**) com a feruloilserotonina (**44**), 4-coumaroilserotonina (**45**), cafeoilserotonina (**46**) (Figura 10), que são amidas de fenilpropanoides, apresentam propriedades terapêuticas como forte ação antioxidante e anti-inflamatória devido a isso, podem ter grande potencial para tratamentos e profilaxia de quadros depressivos. Esses derivados possuem afinidade com os receptores de **5** além de características antioxidante, podem estar envolvidos na redução da ansiedade. Essa classe de metabólitos secundários está presente em diversas espécies nas famílias Araceae, Asteraceae, Chrysanthimum, Convolvulaceae, Cruciferae, Liliaceae, Poaceae e Solanaceae.⁶⁹

Figura 10. Derivados da serotonina (**5**) com potencial ação antidepressiva

5.6. Alcaloides do Ergot

Os alcaloides do Ergot (Figura 11) possuem um núcleo derivado do L-triptofano (**1**) e suas atividades são mediadas pelas interações com os receptores α -adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos. Com isso são considerados possíveis candidatos a antidepressivos, entretanto são necessários mais estudos que comprovem sua eficácia.⁷⁰ Os alcaloides do Ergot apresentam o núcleo básico da ergolina (**47**) em suas estruturas. A contaminação por esses alcaloides pode causar efeitos deletérios no SNC acarretando em doenças como o ergotismo gangrenoso e ergotismo convulsivo, entretanto os alcaloides do Ergot têm diversas aplicações na terapia de distúrbios do SNC humano. Esses alcaloides são produzidos pelo fungo *Claviceps purpurea* e os alcaloides ficam contidos nos chamados escleródios formados em flores de grama infectadas. A diidroergotamina (**48**) é usada no tratamento da enxaqueca e encontra aplicação como um agente anti-hipertensivo. Algumas ergolinas podem possuir atividade como agonistas ou antagonistas contra os locais importantes dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, onde provavelmente estão envolvidos em distúrbios psiquiátricos como depressão e esquizofrenia. Uma substância obtida por semi-síntese dessa classe é a ergometrina (**49**), que mostra forte ação anti-serotoninérgica devido à elevada afinidade para receptores de **5** (5-HT). Os alcaloides do Ergot têm relevância biotecnológica devido

Figura 11. Alcaloides do Ergot com potencial ação antidepressiva

ao seu uso como agentes medicinais e ao seu papel como toxinas na indústria agrícola.⁷¹

5.7. Isoprenil indol

Estudos anteriores mostraram que a neoeccinulina A (**50**) (Figura 12) protegeu as células neuronais e apresentaram atividade antioxidante. Após testes pré-clínicos realizados em camundongos, foi possível observar que a substância proporcionou uma melhora na memória. Entretanto, possíveis efeitos neuropsicofarmacológicos ainda não foram estudados. Os resultados de testes de nado forçado e elevação pela cauda demonstraram que a substância pode atuar com efeitos parecidos a de antidepressivos e foi constatado que esses possíveis efeitos não têm relação com a melhora na memória. Mesmo com esses resultados, ainda são necessários mais estudos sobre real eficiência de **50** como antidepressivo.⁷²

Figura 12. Isoprenil indol com potencial ação antidepressiva

6. Alcaloides Citados e Extratos

A Tabela 1, resume as subclasses de alcaloides derivados do L-triptofano (**1**), citadas no decorrer deste levantamento.

Em alguns casos a atividade antidepressiva não está relacionada a uma substância, mas a um extrato complexo de uma espécie e a ação sinérgica de seus componentes. A seguir são apresentados alguns exemplos.^{73,74,75}

Os extratos da *Griffonia simplicifolia* podem ser usados para tratar a depressão, além de outras doenças relacionadas ao desequilíbrio de **5**. Uma maneira de avaliar a qualidade da planta é analisar a quantidade de alcaloides presentes. Nessa planta é possível encontrar derivados da classe β -carbolinas e **14** que é capaz de intensificar a atividade de **5** no cérebro por ser um precursor da mesma.⁷⁶

Além das plantas citadas nesse artigo, outras também possuem alcaloides que podem ser usados futuramente para o desenvolvimento de fármacos para tratamento de depressão e distúrbios neurológicos, entre elas *Piper methysticum* e *Valeriana officinalis*.⁴⁶

7. Identificação, Quantificação e Purificação

Os métodos de identificação, quantificação e purificação são essenciais para a produção e o estudo de fármacos derivados de substâncias naturais, visto que a maior parte dos medicamentos à base de plantas indicados para o tratamento de doenças psiquiátricas eram grosseiros ou semipurificados.⁴⁶

No caso da psilocibina (**4**) por exemplo, foi visto que ela pode ser extraída de maneira mais eficaz com ácido acético a 1% em metanol atingindo um rendimento de 90% e, além disso, pode-se utilizar Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com essa solução como fase móvel e coluna de C_{18} como fase estacionária, para promover a separação em relação às outras substâncias presentes no extrato.⁷⁷ Já por cromatografia em camada delgada (CCD), pôde-se notar que a maior concentração de **4** está presente no píleo do cogumelo, enquanto encontra-se em maior quantidade de **14** na haste do mesmo.⁷⁸ Esse estudo ainda afirma que cogumelos de menor massa apresentam maior concentração de **4**.

Uma estratégia que se mostrou eficaz para identificação de alcaloides cujos padrões estão disponíveis é a junção da eletroforese com *microchip* (que apresenta um grande potencial para análises rápidas com consumo mínimo de reagentes e emerge como uma técnica de separação), detecção de absorvância (que é utilizada em eletroforese capilar, mas tem a sensibilidade limitada quando é utilizada em métodos com *chip*) e a detecção com fluorescência (que oferece uma maior sensibilidade e seletividade, sendo muitas vezes aplicada em microfluidos).⁷⁹ Contudo, geralmente são necessárias etapas de marcação para os analitos, o que é trabalhoso e altera as propriedades químicas das substâncias de interesse. Pode-se evitar os procedimentos de marcação com o uso de luz ultravioleta profunda e espectroscopia de absorção de dois-fótons.⁸⁰ O estudo em questão juntou todos esses métodos para

Tabela 1. Classes de alcaloides e seus mecanismos de ação para possível tratamento de depressão

Classe	Alcaloide	Origem	Principal método de ação	Referências
Triptaminas	3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	Fungos do gênero <i>Psilocibe</i> , <i>Tabernanthe iboga</i> , <i>Smenospongia aurea</i> , <i>Diplopterys cabrerana</i> , <i>Psychotria viridis</i> e síntese	Interação com receptores 5HT	Nichols <i>et al.</i> (2016) ⁷ , Muttoni <i>et al.</i> (2019) ⁸ , Sanches <i>et al.</i> (2021) ¹¹ , Tittarelli <i>et al.</i> (2015) ²⁰ , Halberstadt <i>et al.</i> (2011) ³⁷ , Chadha <i>et al.</i> (2017) ⁴⁴ , Hamid <i>et al.</i> (2017) ⁴⁶ , Nakamoto <i>et al.</i> (2007) ⁴⁸
β -carbolinas	26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34	Fungos do gênero <i>Psilocibe</i> , <i>Peganum harmala</i>	Inibição da MAO	Blei <i>et al.</i> (2020) ²² , Hamid <i>et al.</i> (2017) ⁴⁶ , Acosta-Urquidí (2015) ⁴⁹ , Berlin <i>et al.</i> (1993) ⁵² , Wojtowicz <i>et al.</i> (2015) ⁵⁵ , Piechowska <i>et al.</i> (2019) ⁶¹ , Berlin <i>et al.</i> (1992) ⁶²
Tetra-hidro- β -carbolinas	35, 36, 37, 38, 39	<i>Himatanthus lancifolius</i> , <i>Uncaria sinensis</i> , <i>Theobroma cacao</i> , síntese.	Inibição da MAO	Papeschi <i>et al.</i> (1971) ⁶⁴ , Pengsuparp <i>et al.</i> (2002) ⁶⁵ , Herraiz (2000) ⁶⁶
Aplisinopsinas	40, 41, 42 e 43	<i>Aplysinopsis reticulata</i> , <i>Smenospongia aurea</i> e síntese	Inibição da MAO	Chadha <i>et al.</i> (2017) ⁴⁴ , Lewellyn <i>et al.</i> (2013) ⁶⁷
Derivados da Serotonina	44, 45, 46	<i>Lycopersicon esculentum</i> , <i>Carthamus tinctorius</i> , <i>Lycium chinense</i>	Interação com receptores 5HT	Kang <i>et al.</i> (2009) ⁶⁹
Alcaloides do Ergot	47, 48, 49	<i>Claviceps purpurea</i> e síntese	Interação com receptores 5HT	Dellafiora <i>et al.</i> (2015) ⁷⁰ , Tudzynsk <i>et al.</i> (2001) ⁷¹
Isoprenil indol	50	<i>Aspergillus amstelodami</i>	Antioxidante	Sasaki-Hamada <i>et al.</i> (2016) ⁷²

identificar uma mistura de padrões contendo **2, 26, 27, 29, 33 e 34**. Em seguida, a partir dos resultados obtidos com os padrões as técnicas foram aplicadas em conjunto para a análise de extratos das folhas da planta *Peganum harmala*, no qual os resultados mostraram a presença de **26 e 34**. Assim, foi possível demonstrar um método de detecção de aromáticos pequenos, com o uso de materiais econômicos e com identificação em menos de um minuto. Anteriormente, as indolaminas substituídas na posição 5 eram identificadas por cromatografia em papel e colorimetria.⁸¹

A β -carbolina majoritária do micélio e do esporocarpo da *P. cubensis* é a substância **27**, quantificada através da cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas (LC-MS). O micélio apresentou uma concentração de 21 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de biomassa seca, com uma concentração 100 vezes menor nos esporocarpos (0,2 $\mu\text{g.g}^{-1}$). Já o esclerócio da *P. mexicana* apresentou 1,4 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de **27** e 1,6 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de **26**. Por último, foi usada espectrometria de massas de imagem MALDI para verificar a distribuição espacial de **27** no micélio. Uma cultura de *P. cubensis* com crescimento ativo mostrou os sinais de maior intensidade da substância nas pontas da hifa, enquanto áreas mais maduras tiveram pouca abundância de **27**.²²

8. Estudos Clínicos

Diversos alcaloides derivados de **1** foram submetidos a estudos clínicos e pré-clínicos para diversas atividades biológicas. Para ação antidepressiva e tratamento para dependência química se destacam, tanto por número de estudos quanto por seus resultados, os alcaloides **3, 12 e 16**. A Tabela 2 resume alguns estudos encontrados na literatura.

Estudos clínicos vêm demonstrando a segurança da administração de **4** em diversas situações e validam resultados já apresentados por meio de neuroimagens, eletrofisiologia e testes neuropsicológicos.⁹⁰ No trabalho de Vargas *et al.* (2020) avaliou-se os efeitos terapêuticos da **3** em pacientes com depressão e ansiedade associados a doenças terminais. Nesse estudo clínico, 92 pacientes receberam doses de 0,2 a 0,4mg. kg^{-1} e preencheram questionários de períodos curtos, como poucos dias após a administração, até períodos mais longos, como 3 meses. Os questionários utilizados foram o Inventário de Depressão de Beck e Inventário de Ansiedade Traço-Estado, que medem os efeitos da depressão e da ansiedade, respectivamente. O grupo de intervenção apresentou melhoras significativas comparado ao grupo de controle, com efeitos na depressão entre 38 e 189 dias e na ansiedade entre 14 a 189 dias após a ingestão da dose.⁸²

Já Schindler *et al.* (2020) investigaram a atuação da **3** em 10 indivíduos com enxaqueca crônica em uma pesquisa duplo-cego com controle de placebo e estudo cruzado. Os voluntários participaram de duas sessões e receberam placebo na primeira sessão e **3** na segunda. Os efeitos psicológicos e fisiológicos da droga foram monitorados durante as sessões e os resultados obtidos por análise de diários onde os pacientes relatavam a quantidade de enxaquecas desde de 2 semanas antes da ingestão até 2 semanas após a ingestão. Houve uma redução significativa e duradoura da recorrência semanal de enxaquecas dos pacientes depois da ingestão de **3** e nenhum dos voluntários apresentou efeitos adversos inesperados ou severos.⁸⁴

Roseman, Nutt e Carhart-Harris (2018) buscaram compreender a relação da experiência psicodélica com os efeitos terapêuticos em 20 indivíduos com depressão resistente a tratamentos. Os pesquisadores utilizaram o questionário

Tabela 2. Estudos clínicos de alcaloides derivados do triptofano

Alcaloide	Fase do estudo clínico	Referência
Psilocina (3)	Fase 1	Vargas <i>et al.</i> (2020) ⁸²
	Fase 1	Roseman <i>et al.</i> (2017) ⁸³
	Fase 1	Schindler <i>et al.</i> (2020) ⁸⁴
	Fase 3	Anderson <i>et al.</i> (2019) ⁸⁵
LSD (12)	Fase 1	Kuhs <i>et al.</i> (1998) ⁸⁶
	Fase 3	Rosenbaum <i>et al.</i> (2020) ⁸⁷
Ibogaina (16)	Fase 1	Wasko <i>et al.</i> (2018) ⁸⁸
	Fase 2	Mash <i>et al.</i> (2018) ⁸⁹

Altered States of Consciousness para avaliar as experiências alucinógenas, e trabalharam mais especificamente com duas categorias deste questionário: “Sentimento Oceânico”, relacionada à sensação de pertencimento ao universo em experiências místicas, e “Dissolução do Ego”, relacionada à ansiedade. Isso porque para eles, altas pontuações na primeira categoria e baixas pontuações na segunda categoria seriam capazes de prever uma atividade mais efetiva da **3** a longo prazo. Foram administradas duas doses de **3**, uma de 10 e outra de 25mg, em duas sessões de terapia que ocorreram com 1 semana de diferença. Os resultados obtidos estavam de acordo com o esperado pelos pesquisadores, o que sugere que os efeitos terapêuticos de **3** não dependem apenas da sua ação farmacológica, mas também da experiência psicodélica durante a ingestão.⁸³

Estudos clínicos e pré-clínicos utilizando **12** são conhecidos e tiveram grande abrangência, principalmente na década de 1970, explicitando seus efeitos no SNC e os benefícios para pacientes depressivos, ansiosos, alcólatras e fumantes. Mas também, alguns pacientes relatavam péssimas experiências, ao utilizarem **12** em doses terapêuticas.^{85,91}

Porém, hoje existe uma tendência de estudo que se mostrou muito promissora, utilizando as chamadas microdoses. Estudos anteriores já haviam reportado essa forma de dosagem, como no de Kuhs *et al.* (1998), onde foi analisado, em um estudo clínico, o comportamento dos pacientes com a administração de microdoses duplas e singulares de **12**, no qual observou-se efeito antidepressivo e ansiolítico leves. Em conclusão, o artigo cita que não houve nenhuma diferença entre as doses duplas e as doses singulares. Esses resultados incentivaram outros pesquisadores a investigar as microdoses.⁸⁶

Nos trabalhos de Anderson *et al.* (2019) e Rosenbaum *et al.* (2020), foram realizados ensaios clínicos utilizando microdoses de **12**, que correspondem à 10% da dose total que teria efeitos psicoativos. Nele, foram reunidos centenas de participantes pela *internet*, onde a maior parte ingeriu uma dose com o espaçamento de dois dias até a próxima dose. O estudo levou em consideração essas informações e avaliou as taxas de diagnósticos psiquiátricos, uso de substâncias recreativas no ano anterior e a utilização de teste exploratório da razão de possibilidades em variáveis demográficas. Os estudos descreveram melhora de humor,

foco, criatividade e diminuição de sintomas de depressão e ansiedade. Vale ressaltar que a utilização de microdoses é bem mais rentável, tendo em vista que seria utilizada uma menor massa de psicodélicos e não seria necessária uma supervisão clínica após o uso da substância, como é feito em psicoterapias psicodélicas, que apresentam alto custo.^{85,87}

O alcaloide **16**, tem sido foco de muitos estudos farmacológicos devido ao seu potencial para tratamentos de dependência em opiáceos, cocaína, anfetamina e nicotina, podendo ser eficaz para a transição de indivíduos dependentes para a sobriedade.^{88,89} Além disso, seus análogos também são possíveis promissores para tratar ansiedade e depressão a partir da técnica de “terapia psicodélica assistida”, onde são utilizados alucinógenos, como **4** no tratamento. Uma provável explicação para essa propriedade de **16** é por meio de suas ações no receptor nicotínico de acetilcolina.⁸⁸

As propriedades alucinógenas de **16** não podem ser atribuídas à ativação do receptor 5-HT_{2A}, como acontece com **3** e **12**. Estudos pré-clínicos em animais utilizando **16** e a noribogaina (**51**, Figura 13) em ratos dependentes de morfina foram eficazes na redução da autoadministração da droga e tiveram resultados positivos. Após a ingestão de **16**, ela é metabolizada no fígado e no intestino e convertendo-se a **51**. Foi registrado o desenvolvimento de tremores com **16**, não vistos com **51**.⁸⁸

51 - Noribogaina**Figura 13.** Produto da metabolização da ibogaina (**16**)

Um estudo clínico de Fase 1, dos autores Wasko, M. J.; Witt-Enderby, P. A.; Surratt (2018), com 36 homens que tomaram **51**, relatou cefaleia e sangramento nasal como efeitos colaterais, sendo convulsões descritas em doses muito altas de **16**. Experimentos utilizando microsomas hepáticos humanos mostraram que **16** perde a metila em C-12. Isso foi confirmado em um estudo clínico de **16** administrada por via oral (20 mg) em voluntários saudáveis.⁸⁸ Não se obteve registro de nenhum ensaio clínico que demonstrasse a verdadeira

eficácia de **16** para o tratamento da dependência de opioides. No estudo clínico realizado por Mash *et al.* (2018), os indivíduos foram internados por 12 dias para determinar a segurança e a eficácia de **16** como sendo um tratamento farmacológico no controle de abstinência. Eles receberam doses orais de **16** (8–12 mg.kg⁻¹) em cápsulas de gel e foram submetidos a questionários em relação à abstinência após a dose. Os resultados demonstraram que **16** reduziu a gravidade da abstinência e sintomas depressivos após a interrupção do uso de opioides e mais de 90% dos indivíduos consideraram o uso de **16** útil para tratamento de drogas de abuso.⁸⁹

Nos Estados Unidos o uso terapêutico da **16** e de seus análogos estão sendo pesquisados, essa substância não é regulamentada na maioria dos países, entretanto destaca-se que foi legalizada com prescrição médica na Nova Zelândia e no Brasil.⁸⁸

9. Conclusão

O uso de produtos naturais para fins medicinais é vasto, incluindo o tratamento de depressão. Os alcaloides derivados do L-triptofano (**1**), embora apresentem atividade antidepressiva, têm sido negligenciados pelos estigmas relacionados ao uso de psicodélicos para fins recreativos. No entanto, neste trabalho foram reunidas evidências científicas que indicam 37 alcaloides derivados do L-triptofano (**1**) como potenciais candidatos terapêuticos para o tratamento de transtornos depressivos. Os principais mecanismos de ação destes alcaloides são como agonista dos receptores 5HT e/ou a inibição da MAO. São apresentadas diversas espécies que produzem esse tipo de alcaloide, dentre elas *Psilocybe cubensis*, *Peganum harmala* e *Aplysinopsis reticulata*. Além disso, vários destes alcaloides possuem rota de síntese e semi-síntese descritas, o que permite uma obtenção em escala industrial viável. Portanto, este trabalho reúne informações apresentadas sobre o uso de alcaloides derivados do L-triptofano (**1**) para o tratamento de depressão com destaque para psilocibina (**4**), dietilamida do ácido lisérgico (**12**) e ibogaína (**16**), com a finalidade de informar e ampliar o horizonte sobre as possibilidades terapêuticas do uso dessas substâncias na medicina, desvinculando o estigma de uso apenas como psicodélicos.

Referências Bibliográficas

1. Organization, W. H.; *Depression*, 2020. [Link]
2. Organization, W. H.; *Global Health Estimates*, 2017. [Link]
3. Romeiro, L. A. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. *Química Nova* **2003**, 26, 347. [CrossRef]
4. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* **2020**, 83, 770. [CrossRef] [PubMed]
5. Smith, D. F.; Petersen, H. N.; Stereoselective effect of tranylcypromine enantiomers on brain serotonin. *Life Sciences* **1982**, 31, 2449. [CrossRef] [PubMed]
6. Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*; John Wiley & Sons Ltd: New York, 2002.
7. Nichols, D. E.; Psychedelics. *Pharmacological Reviews* **2016**, 68, 264. [CrossRef] [PubMed]
8. Muttoni, S.; Ardissino, M.; John, C.; Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* **2019**, 258, 11. [CrossRef] [PubMed]
9. Del Porto, J. A.; Conceito e diagnóstico. *Brazilian Journal of Psychiatry* **1999**, 21, 6. [CrossRef]
10. Ribeiro, A. G.; Cruz, L. P. D.; Marchi, K. C.; Tirapelli, C. R.; Miaso, A. I.; Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Ciência & Saúde Coletiva* **2014**, 19, 1825. [CrossRef] [PubMed]
11. Sanches, M.; Quevedo, J.; Soares, J. C.; New agents and perspectives in the pharmacological treatment of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **2021**, 106, 110157. [PubMed]
12. Moreno, R. A.; Moreno, D. H.; Soares, M. B. M.; Psicofarmacologia de antidepressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry* **1999**, 21, 24. [CrossRef]
13. Ashok Kumar, B. S.; Lakshman, K.; Velmurugan, C.; Sridhar, S. M.; Gopisetty, S.; Antidepressant activity of methanolic extract of *Amaranthus spinosus*. *Basic and Clinical Neuroscience* **2014**, 5, 11. [PubMed]
14. Perfeito, N.; *Trabalho de Conclusão de Curso*, Universidade Federal de Santa Catarina, 2018. [Link]
15. Nutt, D. J.; King, L. A.; Phillips, L. D.; Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet* **2010**, 376, 1558. [CrossRef] [PubMed]
16. Escobar, J. A. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Pernambuco, 2008. [Link]
17. Iriti, M.; Faoro, F.; Grape phytochemicals: a bouquet of old and new nutraceuticals for human health. *Medical Hypotheses* **2006**, 67, 833. [CrossRef] [PubMed]
18. Dubouzet, J. G.; Matsuda, F.; Ishihara, A.; Miyagawa, H.; Wakasa, K.; Production of indole alkaloids by metabolic engineering of the tryptophan pathway in rice. *Plant Biotechnology Journal* **2013**, 11, 1103. [CrossRef] [PubMed]
19. Parthasarathy, A.; Cross, P. J.; Dobson, R. C. J.; Adams, L. E.; Savka, M. A.; Hudson, A. O.; A Three-Ring Circus: Metabolism of the Three Proteogenic Aromatic Amino Acids and Their Role in the Health of Plants and Animals. *Frontiers in Molecular Biosciences* **2018**, 5, 29. [CrossRef] [PubMed]
20. Tittarelli, R.; Mannocchi, G.; Pantano, F.; Romolo, F. S.; Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current Neuropharmacology* **2015**, 13, 26. [CrossRef] [PubMed]
21. Szabo, A.; Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology* **2015**, 6, 358. [CrossRef] [PubMed]

22. Blei, F.; Dorner, S.; Fricke, J.; Baldeweg, F.; Trottmann, F.; Komor, A.; Meyer, F.; Hertweck, C.; Hoffmeister, D.; Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of beta-Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in "Magic" Mushrooms. *Chemistry* **2020**, *26*, 729. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Gartz, J.; Allen, J. W.; Merlin, M. D.; Ethnomycology, biochemistry, and cultivation of *Psilocybe samuiensis* Guzmán, Bandala and Allen, a new psychoactive fungus from Koh Samui, Thailand. *Journal of Ethnopharmacology* **1994**, *43*, 73. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Blei, F.; Baldeweg, F.; Fricke, J.; Hoffmeister, D.; Biocatalytic Production of Psilocybin and Derivatives in Tryptophan Synthase-Enhanced Reactions. *Chemistry* **2018**, *24*, 10028. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Borovicka, J.; Obornik, M.; Stribny, J.; Noordeloos, M. E.; Parra Sanchez, L. A.; Gryndler, M.; Phylogenetic and chemical studies in the potential psychotropic species complex of *Psilocybe atrobrunnea* with taxonomic and nomenclatural notes. *Persoonia* **2015**, *34*, 1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Merlin, M.; Allen, J.; Species identification and chemical analysis of psychoactive fungi in the Hawaiian Islands. *Journal of Ethnopharmacology* **1993**, *40*, 21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Boyce, G. R.; Gluck-Thaler, E.; Slot, J. C.; Stajich, J. E.; Davis, W. J.; James, T. Y.; Cooley, J. R.; Panaccione, D. G.; Eilenberg, J.; De Fine Licht, H. H.; Psychoactive plant- and mushroom-associated alkaloids from two behavior modifying cicada pathogens. *Fungal Ecology* **2019**, *41*, 147. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Milne, N.; Thomsen, P.; Mølgaard Knudsen, N.; Rubaszka, P.; Kristensen, M.; Borodina, I.; Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the de novo production of psilocybin and related tryptamine derivatives. *Metabolic engineering* **2020**, *60*, 25. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Johnson, M. W.; Sewell, R. A.; Griffiths, R. R.; Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug Alcohol Dependence* **2012**, *123*, 132. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Petri, G.; Expert, P.; Turkheimer, F.; Carhart-Harris, R.; Nutt, D.; Hellyer, P. J.; Vaccarino, F.; Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of the Royal Society Interface* **2014**, *11*, 20140873. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Friedman, M.; Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. *International Journal of Tryptophan Research* **2018**, *11*, 1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Golubev, A.; The Other Side of Metabolism: a Review. *Biochemistry* **1996**, *61*, 1443. [\[PubMed\]](#)
33. Berlin, J.; Rügenhagen, C.; Dietze, P.; Fecker, L. F.; Goddijn, O. J. M.; Hoge, J. H. C.; Increased production of serotonin by suspension and root cultures of *Peganum harmala* transformed with a tryptophan decarboxylase cDNA clone from *Catharanthus roseus*. *Transgenic Research* **1993**, *2*, 336. [\[CrossRef\]](#)
34. Nakajima, T.; Kudo, Y.; Kaneko, Z.; Clinical Evaluation of 5-Hydroxy-L-Tryptophan as an Antidepressant Drug. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **1978**, *32*, 223. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Matsubara, K.; Ota, M.; Takahashi, T.; Maruyama, W.; Naoi, M.; Structural studies of condensation products of biogenic amines as inhibitors of tryptophan hydroxylase. *Brain Research* **1994**, *655*, 121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. de Sá Alves, F. R.; Barreiro Ej Fau - Fraga, C. A. M.; Fraga, C. A.; From nature to drug discovery: the indole scaffold as a 'privileged structure'. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2009**, *9*, 782. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Halberstadt, A. L.; Geyer, M. A.; Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* **2011**, *61*, 364. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Karaki, S.; Becamel, C.; Murat, S.; Mannoury la Cour, C.; Millan, M. J.; Prezeau, L.; Bockaert, J.; Marin, P.; Vandermoere, F.; Quantitative phosphoproteomics unravels biased phosphorylation of serotonin 2A receptor at Ser280 by hallucinogenic versus nonhallucinogenic agonists. *Molecular & Cellular Proteomics* **2014**, *13*, 1273. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Quednow, B. B.; Komater, M.; Geyer, M. A.; Vollenweider, F. X.; Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 630. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Dixit, P. V.; Parihar, G.; Jain, D. K.; Jaiswal, P.; Increased serotonergic neurotransmission is not responsible for the anticomulsive effect of berberine in a murine model of obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Pharmacology* **2012**, *23*, 716. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Steinkellner, T.; Montgomery, T. R.; Hofmaier, T.; Kudlacek, O.; Yang, J. W.; Rickhag, M.; Jung, G.; Lubec, G.; Gether, U.; Freissmuth, M.; Amphetamine action at the cocaine- and antidepressant-sensitive serotonin transporter is modulated by alphaCaMKII. *The Journal of Neuroscience* **2015**, *35*, 8258. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. You, I. J.; Wright, S. R.; Garcia-Garcia, A. L.; Tapper, A. R.; Gardner, P. D.; Koob, G. F.; David Leonardo, E.; Bohn, L. M.; Wee, S.; 5-HT1A Autoreceptors in the Dorsal Raphe Nucleus Convey Vulnerability to Compulsive Cocaine Seeking. *Neuropsychopharmacology* **2016**, *41*, 1210. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Rothman, R. B.; Blough, B. E.; Baumann, M. H.; Dual dopamine/serotonin releasers: potential treatment agents for stimulant addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* **2008**, *16*, 458. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Chadha, N.; Silakari, O.; Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *134*, 159. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Herraiz, T.; Galisteo, J.; Endogenous and dietary indoles: a class of antioxidants and radical scavengers in the ABTS assay. *Free Radical Research* **2004**, *38*, 323. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Hamid, H. A.; Ramli, A. N.; Yusoff, M. M.; Indole Alkaloids from Plants as Potential Leads for Antidepressant Drugs: A Mini Review. *Frontiers in Pharmacology* **2017**, *8*, 96. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Herraiz, T.; Guillen, H.; Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *BioMed Research International* **2018**, *2018*, 4810394. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Nakamoto, A.; Namera, A.; Nishida, M.; Yashiki, M.; Kuramoto, T.; Kimura, K.; Identification and quantitative determination of 5-methoxy-N,N-di-n-propyltryptamine in urine by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Toxicology* **2007**, *25*, 1. [\[CrossRef\]](#)

49. Acosta-Urquidí, J.; QEEG studies of the acute effects of the visionary tryptamine DMT. *Cosmos and History: The Journal of Natural and Social Philosophy* **2015**, *11*, 115. [Link]
50. Shulgin, A. T. In *Psychopharmacological Agents*; Gordon, M., Ed.; Academic Press, 1976; Vol. 4. [CrossRef]
51. Shen, H.-W.; Jiang, X.-L.; Winter, J. C.; Yu, A.-M.; Psychedelic 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. *Current Drug Metabolism* **2010**, *11*, 659. [CrossRef]
52. Berlin, J.; Rügenhagen, C.; Greidziak, N.; Kuzovkina, I. N.; Witte, L.; Wray, V.; Biosynthesis of serotonin and β -carboline alkaloids in hairy root cultures of *Peganum harmala*. *Phytochemistry* **1993**, *33* (3), 593. [CrossRef]
53. Sverdlov, R. L.; Brinkevich, S. D.; Shadyro, O. I.; Effects of tryptophan derivatives and β -carboline alkaloids on radiation- and peroxide-induced transformations of ethanol. *Radiation Physics and Chemistry* **2014**, *98*, 77. [CrossRef]
54. Liu, T.; Zhong, S.; Liao, X.; Chen, J.; He, T.; Lai, S.; Jia, Y.; A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One* **2015**, *10*, e013890. [CrossRef] [PubMed]
55. Wojtowicz, E.; Zawirska-Wojtasiak, R.; Przygowski, K.; Mildner-Szkudlarz, S.; Bioactive beta-carbolines norharman and harman in traditional and novel raw materials for chicory coffee. *Food Chemistry* **2015**, *175*, 280. [CrossRef] [PubMed]
56. Sasse, F.; Heckenberg, U.; Berlin, J.; Accumulation of β -Carboline Alkaloids and Serotonin by Cell Cultures of *Peganum harmala*. *Zeitschrift für Pflanzenphysiologie* **1982**, *105*, 315. [CrossRef]
57. Berlin, J.; Mollenschott, C.; Sasse, F.; Witte, L.; Piehl, G.-W.; Büntemeyer, H.; Restoration of Serotonin Biosynthesis in Cell Suspension Cultures of *Peganum harmala* by Selection for 4-methyltryptophan-tolerant Cell Lines. *Journal of Plant Physiology* **1987**, *131*, 225. [CrossRef]
58. Thomas, J. C.; Akroush, A. M.; Adamus, G.; The indole alkaloid tryptamine produced in transgenic *Petunia hybrida*. *Plant Physiology and Biochemistry* **1999**, *37*, 665. [CrossRef]
59. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Malmir, M.; Application of the Asymmetric Pictet-Spengler Reaction in the Total Synthesis of Natural Products and Relevant Biologically Active Compounds. *Molecules* **2018**, *23*, 943. [CrossRef]
60. Hong, S. B.; Peebles, C. A.; Shanks, J. V.; San, K. Y.; Gibson, S. I.; Expression of the Arabidopsis feedback-insensitive anthranilate synthase holoenzyme and tryptophan decarboxylase genes in *Catharanthus roseus* hairy roots. *Journal of Biotechnology* **2006**, *122*, 28. [CrossRef] [PubMed]
61. Piechowska, P.; Zawirska-Wojtasiak, R.; Mildner-Szkudlarz, S. Bioactive beta-Carbolines in Food: A Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 814. [CrossRef] [PubMed]
62. Berlin, J.; Kuzovkina, I. N.; Rügenhagen, C.; Fecker, L.; Commandeur, L.; Wray, V.; Hairy Root Cultures of *Peganum harmala* II. Characterization of Cell Lines and Effect of Culture Conditions on the Accumulation of β -Carboline Alkaloids and Serotonin. *Zeitschrift für Naturforschung C* **1992**, *47*, 222. [CrossRef]
63. Braestrup, C.; Nielsen, M.; Olsen, C. E.; Urinary and brain beta-carboline-3-carboxylates as potent inhibitors of brain benzodiazepine receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1980**, *77*, 2288. [CrossRef] [PubMed]
64. Papeschi, R.; Sourkes, T. L.; Youdim, M. B. H.; The effect of yohimbine on brain serotonin metabolism, motor behavior and body temperature of the rat. *European Journal of Pharmacology* **1971**, *15*, 318. [CrossRef] [PubMed]
65. Pengsuparp, T.; Indra B Fau - Nakagawasai, O.; Nakagawasai O Fau - Tadano, T.; Tadano T Fau - Mimaki, Y.; Mimaki Y Fau - Sashida, Y.; Sashida Y Fau - Ohizumi, Y.; Ohizumi Y Fau - Kisara, K.; Kisara, K.; Pharmacological studies of geissoschizine methyl ether, isolated from *Uncaria sinensis* Oliv., in the central nervous system. *European journal of pharmacology* **2002**, *425*, 211. [CrossRef] [PubMed]
66. Herraiz, T.; Tetrahydro-beta-carbolines, potential neuroactive alkaloids, in chocolate and cocoa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2000**, *48*, 4900. [CrossRef] [PubMed]
67. Lewellyn, K.; Bialonska, D.; Loria, M. J.; White, S. W.; Sufka, K. J.; Zjawiony, J. K.; *In vitro* structure-activity relationships of aplysinopsin analogs and their in vivo evaluation in the chick anxiety-depression model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21*, 7083. [CrossRef] [PubMed]
68. Berlin, J.; Rügenhagen, C.; Kuzovkina, I. N.; Fecker, L. F.; Sasse, F.; Are tissue cultures of *Peganum harmala* a useful model system for studying how to manipulate the formation of secondary metabolites? *Plant Cell, Tissue and Organ Culture: Journal of Plant Biotechnology* **1994**, *38*, 289. [CrossRef]
69. Kang, K.; Park, S.; Kim, Y. S.; Lee, S.; Back, K.; Biosynthesis and biotechnological production of serotonin derivatives. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2009**, *83*, 27. [CrossRef] [PubMed]
70. Dellafiora, L.; Dall'Asta, C.; Cozzini, P.; Ergot alkaloids: From witchcraft till in silico analysis. Multi-receptor analysis of ergotamine metabolites. *Toxicology Reports* **2015**, *2*, 535. [CrossRef] [PubMed]
71. Tudzynski, P.; Correia, T.; Keller, U.; Biotechnology and genetics of ergot alkaloids. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2001**, *57*, 593. [CrossRef] [PubMed]
72. Sasaki-Hamada, S.; Hoshi, M.; Niwa, Y.; Ueda, Y.; Kokaji, A.; Kamisuki, S.; Kuramochi, K.; Sugawara, F.; Oka, J.; Neoechinulin A induced memory improvements and antidepressant-like effects in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2016**, *71*, 155. [CrossRef] [PubMed]
73. Khulbe, A.; Pandey S Fau - Sah, S. P.; Sah, S. P.; Antidepressant-like action of the hydromethanolic flower extract of *Tagetes erecta* L. in mice and its possible mechanism of action. *Indian Journal of Pharmacology* **2013**, *45*, 386. [CrossRef] [PubMed]
74. Huang, H.-L.; Lim, S.-L.; Lu, K.-H.; Sheen, L.-Y.; Antidepressant-like effects of Gan-Mai-Dazao-Tang via monoamine regulatory pathways on forced swimming test in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* **2018**, *8*, 53. [CrossRef]
75. Zhao, H.; Zhang, Q.; Zhao, L.; Huang, X.; Wang, J.; Kang, X.; Spore Powder of *Ganoderma lucidum* Improves Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Endocrine Therapy: A Pilot Clinical Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2012**, *2012*, 809614. [CrossRef] [PubMed]
76. Vigliante, I.; Mannino, G.; Maffei, M. E.; Chemical Characterization and DNA Fingerprinting of *Griffonia simplicifolia* Baill. *Molecules* **2019**, *24*, 1032. [CrossRef] [PubMed]

77. Wurst, M.; Kysilka, R.; Koza, T.; Analysis and isolation of indole alkaloids of fungi by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* **1992**, *593*, 201. [[CrossRef](#)]
78. Gurevich, L. S.; Indole derivatives in certain *Panaeolus* species from East Europe and Siberia. *Mycological Research* **1993**, *97*, 251. [[CrossRef](#)]
79. O'Donnell, C. M.; Solie, T. N.; Fluorometric and phosphorometric analysis. *Analytical Chemistry* **1978**, *50*, 189. [[CrossRef](#)]
80. Beyreiss, R.; Geissler, D.; Ohla, S.; Nagl, S.; Posch, T. N.; Belder, D.; Label-free fluorescence detection of aromatic compounds in chip electrophoresis applying two-photon excitation and time-correlated single-photon counting. *Analytical Chemistry* **2013**, *85*, 8150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. McComb, E. A.; Androulidakis, N.; Rendig, V. V.; Paper chromatographic detection and colorimetric determination of some 5-*O*-substituted tryptamines 3-(2-amino-ethyl) indoles), utilizing the formation of xanthylum salts. *Journal of Chromatography A* **1969**, *40*, 125. [[CrossRef](#)]
82. Vargas, A. S.; Luís, Â.; Barroso, M.; Gallardo, E.; Pereira, L.; Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicine* **2020**, *8*, 331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Roseman, L.; Nutt, D. J.; Carhart-Harris, R. L.; Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Pharmacology* **2017**, *8*, 974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Schindler, E. A. D.; Sewell, R. A.; Gottschalk, C. H.; Luddy, C.; Flynn, L. T.; Lindsey, H.; Pittman, B. P.; Cozzi, N. V.; D'Souza, D. C. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Anderson, T.; Petranker, R.; Rosenbaum, D.; Weissman, C. R.; Dinh-Williams, L. A.; Hui, K.; Hapke, E.; Farb, N. A. S.; Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl)* **2019**, *236*, 731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Kuhs, H.; Kemper, B.; Lippe-Neubauer, U.; Meyer-Dunker, J.; Tölle, R.; Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline. *Journal of Affective Disorders* **1998**, *47*, 97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Rosenbaum, D.; Weissman, C.; Anderson, T.; Petranker, R.; Dinh-Williams, L. A.; Hui, K.; Hapke, E.; Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities. *Journal of Psychopharmacology* **2020**, *34*, 612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Wasko, M. J.; Witt-Enderby, P. A.; Surratt, C. K.; DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. *ACS Chemical Neuroscience* **2018**, *9*, 2475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Mash, D. C.; Duque, L.; Page, B.; Allen-Ferdinand, K.; Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence: Clinical Observations and Treatment Outcomes. *Frontiers in Pharmacology* **2018**, *9*, 529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Patra, S.; Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. *Asian Journal of Psychiatry* **2016**, *24*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Kyzar, E. J.; Nichols, C. D.; Gainetdinov, R. R.; Nichols, D. E.; Kalueff, A. V.; Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends in Pharmacological Sciences* **2017**, *38*, 992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]