

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Ibogaína para o tratamento de pessoas
com transtorno por uso de opioides,
cocaína e crack

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2019. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão em saúde, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Carolina Maria Fontes Ferreira

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Lucas Lima Tôrres

Revisão Técnica:

Alexandre de Araújo Pereira

Francisco de Assis Acurcio

Augusto Afonso Guerra Junior



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ibogaína (10-metoxi-ibogamina)

Indicação: Tratamento de pessoas com transtorno por uso de opioides, cocaína e crack.

Introdução: Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), droga é toda substância que tem a capacidade de modificar uma ou mais funções do organismo, seja ela lícita ou ilícita. Quando os comportamentos relacionados à utilização da droga são patológicos, como baixo controle sobre o uso, ocorrência de deterioração social e uso arriscado, o indivíduo passa a apresentar um transtorno por uso de substâncias. Tais transtornos abrangem 10 classes distintas de drogas, entre elas os opioides e os estimulantes (anfetamina, cocaína e outros). O tratamento dos pacientes com dependência de substâncias continua a ser um desafio nos dias de hoje, com altas taxas de insucesso e impacto social significativo.

Caracterização da tecnologia: A ibogaína (10-metoxi-ibogamina), de fórmula molecular $C_{20}H_{26}N_2O$, é um alcalóide indol psicoativo e alucinógeno derivado das raízes de arbustos da família *Apocynaceae*, originário da floresta tropical africana. Preparações da casca da raiz são utilizadas há séculos, por povos indígenas da África Centro Ocidental, em rituais noturnos de iniciação religiosa, com o objetivo de obter “experiências” visuais. Desde a década de 1950, a ibogaína tem sido empregada como adjunto da psicoterapia e, mais recentemente, na terapia da dependência de opioides e outras drogas.

Pergunta: A ibogaína é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de transtornos por uso de heroína, cocaína e crack?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs e Cochrane Library. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca na base *ClinicalTrials.gov* para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e não publicados. Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliassem a eficácia, segurança e efetividade do tratamento com ibogaína em pacientes diagnosticados com transtornos por uso de opioides (incluindo heroína), cocaína e crack. Foram encontradas 608 publicações, sendo removidas 173 duplicatas. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 21 estudos para leitura completa. Foram selecionados 11 estudos, sendo um ensaio clínico fase 1B, quatro coortes e seis séries de caso longitudinais. Ademais, foram identificados dois registros no *clinicaltrials.gov* de ensaios clínicos fase II, que ainda não estão em fase de recrutamento de pacientes.

Recomendação: Existe evidência fraca a muito fraca a favor da utilização da ibogaína no tratamento de transtornos por uso de heroína, cocaína e crack.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificados dois estudos em andamento, registrados no clinicaltrials.gov, sobre o tratamento de dependência química com Ibogaína. Além disso, estão sendo conduzidos estudos pré-clínicos com animais, com o objetivo de avaliar o uso da 18-metoxycoronaridina, metabólito da noribogaína, como uma alternativa para o tratamento de transtornos por uso de drogas, com menos efeitos adversos.

Considerações finais: As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia, efetividade e segurança da ibogaína para o tratamento de transtornos por uso de heroína, cocaína e crack são incipientes. Os estudos atualmente disponíveis são um ensaio clínico fase 1B (que objetivou avaliar apenas segurança e não eficácia), além de estudos observacionais longitudinais e séries de casos, com pequeno tamanho amostral e curto período de acompanhamento. Todos, exceto o ensaio clínico, são estudos abertos, não randomizados e sem grupo comparador. As evidências apontam para algum benefício clínico da ibogaína na redução dos sintomas de abstinência e fissura por drogas, estimados principalmente por escalas validadas de gravidade da dependência, fissura e avaliações do humor. As reações adversas mais comuns foram náusea, vômito, ataxia, bradicardia e alterações visuais.

ABSTRACT

Technology: Ibogaine (10-methoxy-ibogamine).

Indication: Treatment for opioid, cocaine and crack dependence.

Background: According to the World Health Organization (WHO), drug is any substance, licit or illicit, that causes changes in organism function when consumed. Pathological behaviors related to drug use, as social deterioration, out-of control drug use and risk behaviors are seen when someone starts presenting drug dependence and addiction. A psychoactive substance-related disorder is classified in ten different separate classes of substance disorders, including one involving opioids and another involving stimulants (as cocaine and crack). Treating patients with substance dependence is still a challenge nowadays with high failure rates and significant social impact. Treatment with ibogaine is used in few clinics in countries, as New Zealand and Mexico, and seen as promising to improve drug withdrawal and craving symptoms and to prevent relapse.

Technology Characterization: Ibogaine (10-methoxy ibogamine), with molecular formula $C_{20}H_{26}N_2O$, is an indole alkaloid psychoactive and hallucinogenic that is derived from shrub roots of the family *Apocynaceae*, found in African tropical forest. Root bark preparations have been used for indigenous people nocturnal religious initiation ceremonies in Western-central Africa for centuries, aiming experience visual phenomena. Since 1950s, Ibogaine has been used as an adjunct to psychotherapy and more recently in the opioid and other chemicals dependence treatment.

Question: Does the use of ibogaine have safety, efficacy and effectiveness in treatment of heroin, cocaine and crack dependence?

Search strategy and quality of scientific evidence: The Cochrane Library, Medline (via Pubmed), Embase and LILACS databases were searched. The ClinicalTrials.gov was searched aiming to identify any registered study not yet published. Systematic reviews, randomized clinical trials (RCT) and observational studies on the efficacy, effectiveness and safety of opioid (including heroin), cocaine or crack dependence treatment were searched. After searching through all the cited databases, 608 publications were found, but 173 were duplicates. By reading the titles and abstracts (when available) and applying the inclusion/exclusion criteria from the screening form, only 21 publications were selected for full text reviewing. After the critical appraisal of those studies, 11 studies were included being: one phase I clinical trial evaluating the efficacy and safety of the drug, four cohorts and six

longitudinal case series. In addition, two records on the website *clinicaltrials.gov* were identified for ongoing phase II clinical trials that were not recruiting patients yet.

Recommendations: There is weak evidence to support the use of ibogaine in the treatment of heroin, cocaine and crack dependence.

Horizon scanning: There are two ongoing studies, registered at *clinicaltrials.gov* on the treatment of chemical dependence with ibogaine. In addition, preclinical animal studies are being conducted to evaluate the use of 18-methoxycoronaridine (metabolite of noribogaine) as an alternative for the treatment of drug use disorders, but with fewer adverse effects.

Final considerations: The evidence available in the literature regarding the efficacy, effectiveness and safety of ibogaine for the treatment of heroin, cocaine and crack use disorders is incipient. Currently, available studies are phase 1B clinical trial (that aimed to assess safety and not efficacy); longitudinal observational studies and case series with small sample size and short follow-up. All except for the clinical trial does not have comparator group, are open-label and non-randomized. Therefore, the current evidence points to a certain clinical benefit of ibogaine in reducing withdrawal and craving symptoms, mainly estimated by dependence, withdrawal, craving severity symptoms and mood assessment validated scales. Furthermore, the most common side effects were nausea, bradycardia and visual alterations.

RESUMEN

Tecnología: Ibogaína (10-metoxi ibogamina).

Indicación: Tratamiento para la dependencia de opioides, cocaína y crack.

Introducción: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el medicamento es cualquier sustancia, lícita o ilícita que causa cambios en la función del organismo cuando se consume. Los comportamientos patológicos relacionados con el uso de drogas, como el deterioro social, el uso de drogas fuera de control y los comportamientos de riesgo se ven cuando alguien comienza a presentar dependencia y adicción a las drogas. Un trastorno relacionado con sustancias psicoactivas se clasifica en diez clases diferentes de trastornos de sustancias, incluido uno con opioides y otro con estimulantes (como cocaína y crack). El tratamiento de pacientes con dependencia de sustancias sigue siendo un desafío hoy en día con altas tasas de fracaso y un impacto social y significativo. El tratamiento con ibogaína se usa en pocas clínicas en países, como Nueva Zelanda y México, y se considera prometedor para mejorar la abstinencia de drogas y los síntomas de ansiedad y para prevenir la recaída.

Caracterización de la tecnología: Ibogaina (10-metoxi ibogamina), con fórmula molecular $C_{20}H_{26}N_2O$, es un alcaloide indol psicoactivo y alucinógeno que se deriva de las raíces de arbustos de la familia Apocynacea, que se encuentra en el bosque tropical africano. Las preparaciones de corteza de raíz se han utilizado durante siglos para los indígenas en ceremonias de iniciación religiosa nocturna en África occidental central, con el objetivo de experimentar fenómenos visuales. Desde la década de 1950, Ibogaine se ha utilizado como complemento de la psicoterapia y, más recientemente, en el tratamiento de la dependencia de opioides y otros productos químicos.

Pregunta: ¿El uso de ibogaína tiene seguridad, eficacia y efectividad en el tratamiento de la dependencia de heroína, cocaína y crack?

Estrategia de búsqueda y calidad de la evidencia científica: se realizaron búsquedas en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline (a través de Pubmed), EMBASE y LILACS. Se buscó en ClinicalTrials.gov con el objetivo de identificar cualquier estudio registrado que aún no se haya publicado. Se realizaron búsquedas en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios de observación sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento para la dependencia de opioides (incluida la heroína), cocaína o crack. Después de buscar en toda la base de datos citada,

se encontraron 608 publicaciones, pero 173 eran duplicados. Al leer los títulos y resúmenes (cuando estén disponibles) y aplicar los criterios de inclusión / exclusión del formulario de selección, solo se seleccionaron 21 publicaciones para la revisión del texto completo. Después de la evaluación crítica de esos estudios, se incluyeron 11 estudios que son: un ensayo clínico de fase I que evalúa la eficacia y seguridad del medicamento, cuatro cohortes y seis series de casos longitudinales. Además, se identificaron dos registros en el sitio web Clinicaltrials.gov para ensayos clínicos en fase II en curso.

Recomendación: Hay evidencia débil para apoyar el uso de ibogaína en el tratamiento de la dependencia de heroína, cocaína y crack.

Escaneo de horizonte: Hay dos estudios en curso, registrados en clinicaltrials.gov sobre el tratamiento de la dependencia química con ibogaína. Además, se están realizando estudios preclínicos en animales para evaluar el uso de 18-metoxicoronaridina (metabolito de noribogaína) como alternativa para el tratamiento de trastornos por consumo de drogas, pero con menos efectos adversos.

Consideraciones finales: La evidencia disponible en la literatura sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ibogaína para el tratamiento de los trastornos por consumo de heroína, cocaína y crack es incipiente. Actualmente, los estudios disponibles son ensayos clínicos de fase 1B; estudios observacionales longitudinales y series de casos con tamaño de muestra pequeño y seguimiento corto. Todos, excepto el ensayo clínico no tiene grupo de comparación. Por lo tanto, la evidencia actual apunta a cierto beneficio clínico de la ibogaína en la reducción de los síntomas de abstinencia, principalmente evaluada por las escalas de humor y depresión. Además, los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, bradicardia y cambios visuales.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASI	<i>Addiction Severity Index</i>
ASIC	<i>Addiction Severity Index Composite</i>
AUnETS	Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BSCS	<i>Brief Substance Craving Scale</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCQN-45	<i>Cocaine Craving Questionnaires</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COWS	<i>Clinical Opioid Withdrawal Scale</i>
DEA	<i>United States Drug Enforcement Administration</i>
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GHB	Gama hidroxibutirato
HCQN-29	<i>Heroin Craving Questionnaire</i>
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
NZHTA	<i>New Zealand Health Technology Assessment</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIDA	<i>National Institute of Drug Abuse</i>
NMDA	Glutamato de N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
OOWS	<i>Objective Opiate Withdrawal Scale</i>
OP-SCL	<i>Opiate-Symptom Checklist</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SCID I	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i>
SCL-90	<i>Symptoms Checklist-90 scales</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SENAD	Secretaria Nacional sobre Drogas
SNC	Sistema Nervoso Central
SOWS	<i>Subjective Opioid Withdrawal Scale</i>
SUD	<i>Substance Use Disorder</i>
RoB	<i>Risk of Bias</i>

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	12
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	13
2.1 Substâncias opioides - heroína	14
2.1.1 Transtorno por uso de opioides	14
2.2 Substâncias estimulantes - cocaína e crack	16
2.2.1 Transtorno por substâncias estimulantes	17
2.3 Diagnóstico	18
2.3.1 Diagnóstico de transtorno por uso de opioides	19
2.3.2 Diagnóstico de transtorno por uso de substâncias estimulantes	20
2.4 Abordagem terapêutica	22
2.4.1 Avaliação inicial e triagem clínica	22
2.4.2 Manejo psicossocial	23
2.4.3 Manejo farmacológico	24
2.4.4 Internação	24
3. A TECNOLOGIA	25
3.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos	25
3.2 Reações adversas	26
3.3 Aspectos regulatórios	27
4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	29
4.1 Base de dados e estratégia de busca	29
4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos	31
5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	33
5.1 Ensaio clínico	33
5.2 Estudos de coorte	36
5.3 Série de casos	51
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	65
6.1 Ensaio clínico	66
6.2 Estudos de coorte	68
6.3 Séries de casos	69
7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	70
8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	71
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72

1. CONTEXTO

Em 2019, o Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) realizou a elaboração de parecer técnico-científico sobre o uso da ibogaína no tratamento de pessoas dependentes de heroína, cocaína e crack.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes. Este parecer possui caráter informativo, baseado na síntese das melhores evidências disponíveis na literatura. Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), droga é toda substância que tem a capacidade de modificar uma ou mais funções do organismo, seja ela lícita ou ilícita (BRASIL, 2018). Toda droga consumida em excesso causa uma ativação direta do sistema de recompensa do cérebro, envolvido nas funções de reforço do comportamento e na produção de memória, de uma maneira tão intensa que faz com que o indivíduo negligencie as suas atividades rotineiras. Cada tipo de droga tem um mecanismo de ação distinto de ativação do sistema de recompensa, desencadeando um desejo intenso de utilizar a substância, a ponto de o indivíduo não conseguir pensar em mais nada, o que caracteriza a fissura (DSM-V). A alteração dos padrões e das funções cerebrais, que pode permanecer mesmo após a desintoxicação, associados a fissura pela droga, pode contribuir para recaídas frequentes e pelas taxas de insucesso no tratamento da dependência (NIDA, 2019).

O indivíduo passa a apresentar um transtorno por uso de substâncias quando os comportamentos relacionados à utilização da droga são patológicos, constituindo um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, associado ao baixo controle sobre o uso, ocorrência de deterioração social e uso arriscado de determinada droga. Tais transtornos abrangem 10 classes distintas de drogas, sendo elas o álcool, a cafeína, a maconha, os alucinógenos, os inalantes, os opioides, os sedativos, os hipnóticos e ansiolíticos, os estimulantes (anfetamina, cocaína e outros), o tabaco e outras substâncias desconhecidas (DSM-V).

Os problemas mentais e comportamentais relacionados ao uso de drogas englobam diferentes transtornos, com gravidades e sintomatologias diversas, que têm como característica comum o fato de serem atribuídos ao uso de alguma substância psicoativa, sendo ela prescrita ou não pelo médico ou outro profissional da saúde. Entre essa diversidade de transtornos, podem ser citados a intoxicação aguda, o uso nocivo/abusivo, a síndrome de dependência, a síndrome ou estado de abstinência, a síndrome de abstinência com *delirium*, o transtorno psicótico, a síndrome de amnésia e o transtorno psicótico residual ou de instalação tardia (CID-10).

A tolerância a uma determinada droga é sinalizada quando uma dose acentuadamente maior é necessária para obter o efeito desejado ou quando um efeito acentuadamente reduzido é obtido após o consumo da dose habitual. Já a síndrome de abstinência é desencadeada pela diminuição das concentrações séricas e/ou teciduais de uma determinada substância, após cessar um uso intenso e prolongado. Embora tolerância e abstinência não sejam obrigatórias para diagnosticar o transtorno do uso de substância, o desconforto e mal-estar por elas ocasionados induzem o indivíduo a consumir

a droga novamente, buscando alívio dos sintomas, os quais apresentam grande variabilidade e diferentes intensidades, podendo se manifestar com tremores, alucinações, confusão mental, convulsão e até levar à morte. Além disso, história prévia de síndrome da abstinência está associada a um curso clínico mais grave (DSM-V).

2.1 Substâncias opioides - heroína

As substâncias ou drogas opioides são aquelas derivadas do ópio, mistura de alcalóides da planta *Papaver somniferum*, popularmente chamada de Papoula do Oriente, originária do sudeste e sudoeste da Ásia, México e Colômbia (CEBRID, 2019; NIDA, 2019). Tais substâncias podem ser de ocorrência natural (como a morfina e a codeína), semi-sintéticas (como a heroína) ou sintéticas (como a meperidina, o propoxifeno e a metadona). Todas elas têm efeito analgésico e hipnótico, sendo também chamadas de substâncias narcóticas (CEBRID, 2019).

Os opioides são depressores do sistema nervoso central (SNC). Seu uso provoca miose acentuada, paralisia do trato gastrointestinal e constipação. Em doses mais altas, as substâncias podem causar queda da pressão arterial, bradicardia, diminuição da frequência respiratória e cianose. Com o consumo contínuo e prolongado, é gerada tolerância, o que faz com que o indivíduo necessite de doses cada vez mais altas para atingir o efeito desejado, e dependência. Normalmente, as pessoas que fazem abuso de opioides procuram um estado de torpor, sensação de isolamento da realidade e de sonhar acordado, calma e um estado sem sofrimento (CEBRID, 2019).

A intensidade dos efeitos varia entre os diferentes tipos de substâncias dessa classe, sendo a heroína a que possui maior potencial para causar dependência. Ela é um derivado semi-sintético da morfina, que pode se apresentar na forma de um pó branco ou marrom ou como uma substância preta pegajosa, conhecida como “preto alcatrão”. É utilizada por via injetável, aspirada ou na forma de fumo. Os efeitos de curto prazo da heroína incluem uma intensa sensação de prazer e euforia, que pode ser acompanhada de xerostomia, rubor, sensação de peso nas pernas e nos braços, náusea e vômito, prurido e confusão mental (NIDA, 2019).

2.1.1 Transtorno por uso de opioides

O transtorno por uso de opioides inclui sinais e sintomas relacionados com a administração compulsiva e prolongada dessas substâncias, sem fins médicos e em doses mais elevadas do que as usuais. Indivíduos que possuem esse transtorno estão em risco de desenvolver padrões regulares de

consumo compulsivo, chegando a planejar as suas atividades do dia a dia em torno da obtenção e administração dessas substâncias. A maioria deles apresenta tolerância, abstinência quando o uso é interrompido de forma abrupta e desenvolve respostas condicionadas aos estímulos. Tais sintomas contribuem para a ocorrência de recaídas, são de eliminação difícil e persistem por muito tempo após a desintoxicação (DSM-V).

Ao se fazer uma interrupção abrupta do uso de opioides, uma síndrome de abstinência é desencadeada, com desejo intenso pelo uso da droga, irritabilidade, calafrios, convulsões, câibras, cólica, diarreia, lacrimejamento e vômito. Dessa forma, a retirada do opioide deve ser gradual e realizada com acompanhamento médico (CEBRID, 2019; NIDA, 2019).

Aspectos epidemiológicos

O abuso relacionado ao uso de opioides é muito comum na Europa e na América do Norte, enquanto, no Brasil, é pouco frequente (CEBRID, 2019). Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de 12 meses de uso de opioides é de 0,37% em pessoas com idade maior do que 18 anos. Já na Europa, a prevalência na faixa etária de 15 a 64 anos é de aproximadamente 0,1 a 0,8% (DSM-V). Segundo o Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, realizado em 2005, a prevalência do uso de heroína foi de aproximadamente 0,1% (SENAD, 2006).

A prevalência de transtornos por uso de opioides é mais elevada entre pessoas do sexo masculino; a razão aproximada entre homens e mulheres é de 1,5 para 1, considerando os opioides diferentes da heroína, e de 3:1 considerando a heroína. Há uma diminuição da prevalência com o aumento da idade, sendo maior em adultos com até 29 anos (0,82%) e menor em pessoas com idade superior a 65 anos (0,09%) (DSM-V).

Medicamentos da classe dos opioides, geralmente prescritos para o tratamento de dores intensas, têm efeitos semelhantes àqueles da heroína, sendo utilizados, também, como drogas de abuso. Segundo dados de um estudo americano, realizado em 2011, a utilização inadequada desses medicamentos pode predispor ao uso de heroína; cerca de 4% a 6% das pessoas que utilizam medicamentos opioides acabam migrando para o consumo dessa droga. A heroína é frequentemente a primeira substância utilizada pelos indivíduos com transtorno por uso de opioides; um terço de pessoas que iniciam o tratamento relatam que ela é a primeira droga utilizada (NIDA, 2019).

Prognóstico

Entre os efeitos de longo prazo relacionados ao uso de opioides podem ser citados a insônia, colapsamento de veias (nos casos de pessoas que usam a droga injetada), lesão da mucosa nasal (para pessoas que usam a droga por via inalatória), miocardite, abscessos, constipação, doença renal e hepática, problemas pulmonares (incluindo pneumonia), disfunção sexual entre os homens, e irregularidades do ciclo menstrual (NIDA, 2019).

Em relação aos efeitos psicológicos, o uso prolongado dos opioides gera efeitos de mente onibulada e desconectada da realidade (CEBRID, 2019). Além disso, pode ocorrer o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão e o transtorno de personalidade antissocial. Também podem ocorrer danos permanentes para as funções cerebrais, afetando o poder de tomada de decisão, o controle comportamental e a resposta para situações estressantes (NIDA, 2019).

Os usuários perdem o interesse nas suas outras atividades, diminuindo o desempenho escolar e profissional (CEBRID, 2019). É comum que o transtorno se associe com crimes relacionados à droga (tráfico, assalto, falsificação) e com a ocorrência de problemas profissionais de conduta ilícita (para os casos em que o transtorno afeta médicos, enfermeiros e outros profissionais da saúde), com problemas conjugais e desemprego (DSM-V).

Os opioides ilícitos, especialmente a heroína, são frequentemente misturados com outros aditivos, incluindo açúcar, amido e leite, que também podem causar prejuízos, como a obstrução das veias, gerando danos irreversíveis para os pulmões, cérebro, fígado e rins. Além disso, o compartilhamento dos equipamentos utilizados para a administração, como seringas, pode aumentar a transmissão de HIV e hepatite (NIDA, 2019).

2.2 Substâncias estimulantes - cocaína e crack

Como o próprio nome já diz, as substâncias estimulantes são aquelas que causam uma ação estimulante e excitatória sobre o SNC (CEBRID, 2019), com conseqüente aumento do estado de alerta e da capacidade física, e diminuição do sono e do apetite. As drogas estimulantes mais comuns são a cocaína, a anfetamina e os seus derivados (CENPRE, 2019).

A cocaína é uma droga estimulante poderosa, produzida a partir das folhas de *Erythroxylon coca* ou Coca, planta originária da América do Sul (CEBRID, 2019). Se apresenta como um pó fino, de cor branca, que é frequentemente misturado com amido de milho, pó de talco e farinha para aumentar o seu volume. É comum, também, que a cocaína seja misturada, sem que os usuários saibam, com outros estimulantes, o que pode aumentar o risco de overdose e morte. A cocaína pode

ser aspirada (pelo nariz), injetada, fumada ou dissolvida na mucosa da gengiva. Normalmente, os indivíduos utilizam a droga repetidamente, em um curto intervalo de tempo, para manter os seus efeitos. O crack é produzido a partir da mistura entre cocaína, bicarbonato de sódio, amônia e água, o que dá origem a um composto sólido, utilizado por via inalatória, após o aquecimento, ou pelo fumo (NIDA, 2019).

Os efeitos da cocaína e do crack são semelhantes e se manifestam a partir da elevação dos níveis de dopamina no cérebro, causando uma sensação extrema de felicidade, excitação e autoconfiança; estado de alerta; hipersensibilidade auditiva, visual e sensorial; irritabilidade e paranóia. Além disso, as substâncias podem causar vasoconstrição, midríase, náusea, hipertermia, aumento da pressão sanguínea, arritmia, inquietação, tremores e contrações musculares. Doses elevadas podem gerar um comportamento imprevisível, agressivo e violento (CEBRID, 2019; NIDA, 2019); ansiedade temporária intensa, semelhante a transtorno de pânico ou à ansiedade generalizada; e episódios paranóides e psicóticos, parecidos com esquizofrenia (DSM-V). Geralmente, os efeitos aparecem logo após a administração da droga e desaparecem em até uma hora, sendo que o tempo e a intensidade variam de acordo com a via em que ela é administrada (CEBRID, 2019; NIDA, 2019).

2.2.1 Transtorno por substâncias estimulantes

Pessoas expostas ao uso das substâncias estimulantes podem desenvolver um transtorno rápido, em até mesmo uma semana, que provocam mudanças comportamentais drásticas. Com o uso repetido, ocorre desenvolvimento de tolerância, que independe da forma de administração. Podem ocorrer sintomas de abstinência, como hipersonia, aumento do apetite, disforia, sintomas depressivos intensos e ideação suicida, em indivíduos que interrompem o uso, o que aumenta a fissura pela droga. O padrão de consumo pode ser crônico ou episódico, intercalando-se períodos de consumo compulsivo com curtos períodos sem o uso da droga (DSM-V).

Aspectos epidemiológicos

A prevalência estimada de 12 meses de transtorno pelo uso de cocaína é de 0,2% em pessoas com 12 a 17 anos e de 0,3% naquelas com idade superior a 18 anos (DSM-V). Na Europa, a prevalência de uso da cocaína é de 2,1%, o que corresponde a cerca de 0,7 milhões de pessoas (HOSB, 2011). De acordo com o Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, realizado em 2005, a prevalência do uso de cocaína e crack foi de aproximadamente 2,9% e 0,7%, respectivamente

(SENAD, 2006). Os transtornos por uso de cocaína são mais comuns no sexo masculino e em pessoas com idade entre 18 e 29 anos. Na faixa etária entre 45 e 64 anos, a prevalência é mais baixa (DSM-V).

Prognóstico

Segundo os dados da Secretaria Nacional sobre Drogas (SENAD), após 10 anos de uso, cerca de 15% a 16% dos indivíduos desenvolvem dependência por cocaína (BRASIL, 2018). Entre os efeitos de longo prazo relacionados ao seu uso, podem ser citados perda do olfato, sangramentos e corrimentos nasais, além de problemas de deglutição (para os casos em que a droga é aspirada); asma, tosse crônica, deficiência respiratória e aumento do risco de infecção, como pneumonia (para os casos em que a droga é fumada); úlceras estomacais, devido à redução do fluxo sanguíneo (para os casos em que é utilizada por via oral); colapsamento de vasos e aumento do risco de contração de doenças infecciosas, como HIV e hepatite C (quando é utilizada por via injetável). Também pode ocorrer desnutrição e déficits motores, incluindo Doença de Parkinson (NIDA, 2019a).

Além disso, o uso prolongado também pode causar distúrbios psiquiátricos, como depressão, ansiedade, irritabilidade, paranoia grave com perda do juízo de realidade e ocorrência de alucinações auditivas, agressividade, dificuldade de concentração e delírio (principalmente persecutório). Quando o indivíduo se torna dependente, ocorre uma perda de interesse pelas atividades diárias, diminuindo o rendimento escolar e profissional, e pelas relações sociais com amigos e familiares, causando isolamento (CEBRID, 2019a).

2.3 Diagnóstico

A Classificação Internacional de Doenças (CID-10), desenvolvida e publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), classifica a dependência de drogas no grupo “Transtornos Mentais e Comportamentais Devido ao Uso de Substâncias Psicoativas”. O código para a dependência em opioide é “F11.2 - transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de opioides - síndrome de dependência” e para cocaína é “F14.2 - Transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de cocaína - síndrome de dependência” (CID-10).

Já o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição (DSM-5), classifica as dependências no grupo “Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos”, os quais podem ser classificados em grau leve, moderado e grave. O código para a dependência de opioides é

“304.00 - Transtornos Relacionados a Opioides” e para a cocaína é “304.20 - Transtornos Relacionados a Estimulantes - Cocaína” (DSM-5).

Segundo o CID-10, há uma diferença entre abuso e dependência por drogas. O abuso é caracterizado por um padrão de uso que causa dano à saúde. Dessa forma, para se classificar o uso nocivo/abusivo, é preciso que um dano real tenha sido causado à saúde física ou mental do usuário e que os critérios diagnósticos para dependência não tenham sido preenchidos.

Por outro lado, a dependência é caracterizada por um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos, desenvolvidos após o consumo repetido de uma substância psicoativa, tipicamente associado:

- a um forte desejo de usar a droga;
- à dificuldade de controlar o uso;
- à utilização persistente, apesar das suas consequências prejudiciais;
- a uma maior prioridade direcionada à droga em detrimento de outras atividades e obrigações;
- a um aumento da tolerância pela droga e, em alguns casos, a um estado de abstinência física.

Além disso, a dependência pode se dar por uma substância específica, como fumo ou álcool; por uma categoria de substâncias, como as opioides; ou por um conjunto de substâncias farmacologicamente diferentes (CID-10).

2.3.1 Diagnóstico de transtorno por uso de opioides

Os critérios para o diagnóstico de dependência em opioides, segundo o DSM-5, estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios diagnósticos para o transtorno por uso de opioides, segundo o DSM-5

Critérios diagnósticos
A. Um padrão problemático de uso de opioides, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses: <ol style="list-style-type: none">1. Os opioides são frequentemente consumidos em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de opioides.3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção do opioide, em sua utilização ou na recuperação de seus efeitos.4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar opioides.

5. Uso recorrente de opioides resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa.
6. Uso continuado de opioides apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos.
7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de opioides.
8. Uso recorrente de opioides em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.
9. O uso de opioides é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância.
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de opioides para atingir a intoxicação ou o efeito desejado.
 - b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de opioide.

Nota: Este critério é desconsiderado em indivíduos cujo uso de opioides se dá unicamente sob supervisão médica adequada.
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
 - a. Síndrome de abstinência característica de opioides.
 - b. Opioides (ou uma substância estreitamente relacionada) são consumidos para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

Especificar se:

Em remissão inicial: Após todos os critérios para transtorno por uso de opioides terem sido preenchidos anteriormente, nenhum dos critérios para transtorno por uso de opioides foi preenchido durante um período mínimo de três meses, porém inferior a 12 meses (com exceção de que o Critério A4, "Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar opioides", ainda pode ocorrer).

Em remissão sustentada: Após todos os critérios para transtorno por uso de opioides terem sido preenchidos anteriormente, nenhum dos critérios para transtorno por uso de opioides foi preenchido em nenhum momento durante um período igual ou superior a 12 meses (com exceção de que o Critério A4, "Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar opioides", ainda pode ocorrer).

Especificar se:

Em terapia de manutenção: Este especificador adicional é usado se o indivíduo estiver usando medicamento agonista prescrito, como metadona ou buprenorfina, e nenhum dos critérios para transtorno por uso de opioides foi satisfeito para essa classe de medicamento (exceto tolerância ou abstinência do agonista). Esta categoria também se aplica aos indivíduos em manutenção com agonista parcial, agonista/antagonista ou antagonista total, como naltrexona oral ou de depósito.

Em ambiente protegido: Este especificador adicional é usado se o indivíduo se encontra em um ambiente no qual o acesso a opioides é restrito.

Código baseado na gravidade atual: Nota para os códigos da CID-10-MC: Se também houver intoxicação por opioides ou outro transtorno mental induzido por opioides, não utilizar os códigos abaixo para transtorno por uso de opioides. No caso, o transtorno por uso de opioides comórbido é indicado pelo 4º caractere do código de transtorno induzido por opioides (ver a nota para codificação para intoxicação por opioides, abstinência de opioides ou transtorno mental induzido por opioides específico). Por exemplo, se houver comorbidade de transtorno depressivo induzido por opioides com transtorno por uso de opioides, apenas o código para transtorno depressivo induzido por opioides é fornecido, sendo que o 4º caractere indica se o transtorno por uso de opioides comórbido é leve, moderado ou grave: F11.14 para transtorno por uso de opioides leve com transtorno depressivo induzido por opioides ou F11.24 para transtorno por uso de opioides moderado ou grave com transtorno depressivo induzido por opioides.

Especificar a gravidade atual:

305.50 (F11.10) Leve: Presença de 2 ou 3 sintomas.

304.00 (F11.20) Moderada: Presença de 4 ou 5 sintomas.

304.00 (F11.20) Grave: Presença de 6 ou mais sintomas

Fonte: DSM-5.

2.3.2 Diagnóstico de transtorno por uso de substâncias estimulantes

Os critérios para o diagnóstico de dependência em cocaína, segundo o DSM-5, estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2: Critérios diagnósticos para o transtorno por uso de estimulantes, segundo o DSM-5

Critérios Diagnósticos
<p>A. Um padrão de uso de substância tipo anfetamina, cocaína ou outro estimulante levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O estimulante é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido. 2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de estimulantes. 3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção do estimulante, em utilização, ou na recuperação de seus efeitos. 4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar o estimulante. 5. Uso recorrente de estimulantes resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa. 6. Uso continuado de estimulantes apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos do estimulante. 7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de estimulantes. 8. Uso recorrente de estimulantes em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física. 9. O uso de estimulantes é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo estimulante. 10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos: <ol style="list-style-type: none"> a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores do estimulante para atingir a intoxicação ou o efeito desejado. b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade do estimulante. <p>Nota: Este critério não é considerado em indivíduos cujo uso de medicamentos estimulantes se dá unicamente sob supervisão médica adequada, como no caso de medicação para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade ou narcolepsia.</p> 11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos: <ol style="list-style-type: none"> a. Síndrome de abstinência característica para o estimulante (consultar os Critérios A e B do conjunto de critérios para abstinência de estimulantes, p. 569). b. O estimulante (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumido para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência. <p>Nota: Este critério é desconsiderado em indivíduos cujo uso de medicamentos estimulantes se dá unicamente sob supervisão médica adequada, como no caso de medicação para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade ou narcolepsia.</p> <p><i>Especificar se:</i></p> <p>Em remissão inicial: Após todos os critérios para transtorno por uso de estimulantes terem sido preenchidos anteriormente, nenhum dos critérios para transtorno por uso de estimulantes foi preenchido durante um período mínimo de três meses, porém inferior a 12 meses (com exceção de que o Critério A4, “Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar o estimulante”, ainda pode ocorrer).</p> <p>Em remissão sustentada: Após todos os critérios para transtorno por uso de estimulantes terem sido preenchidos anteriormente, nenhum dos critérios para transtorno por uso de estimulantes foi preenchido em nenhum momento durante um período igual ou superior a 12 meses (com exceção de que o Critério A4, “Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar o estimulante”, ainda pode ocorrer).</p> <p><i>Especificar se:</i></p> <p>Em ambiente protegido: Este especificador adicional é usado se o indivíduo encontra-se em um ambiente no qual o acesso a estimulantes é restrito.</p> <p>Código baseado na gravidade atual: Nota para os códigos da CID-10-MC: Se também houver intoxicação por anfetamina, abstinência de anfetamina ou outro transtorno mental induzido por anfetamina, não utilizar os códigos abaixo para transtorno por uso de anfetamina. No caso, o transtorno por uso de anfetamina comórbido é indicado pelo 4º caractere do código de transtorno induzido por anfetamina (ver a nota para codificação para intoxicação por anfetamina, abstinência de anfetamina ou um transtorno mental induzido por anfetamina específico). Por exemplo, se houver comorbidade de transtorno depressivo induzido por substância tipo anfetamina ou outros estimulantes com transtorno por uso de substância tipo anfetamina ou outros estimulantes, apenas o código para transtorno depressivo induzido por substância tipo anfetamina ou outros estimulantes é fornecido, sendo que o 4º caractere indica se o transtorno por uso de substância tipo anfetamina ou outros estimulantes comórbido é leve, moderado ou grave: F15.14 para transtorno por uso de substância tipo anfetamina ou outros estimulantes leve com transtorno depressivo induzido</p>

por substância tipo anfetamina ou outros estimulantes ou F15.24 para transtorno por uso de substância tipo anfetamina ou outros estimulantes moderado ou grave com transtorno depressivo induzido por substância tipo anfetamina ou outros estimulantes. De modo semelhante, se houver transtorno depressivo induzido por cocaína comórbido com transtorno por uso de cocaína, apenas o código para transtorno depressivo induzido por cocaína deve ser fornecido, sendo que o 4º caractere indica se o transtorno por uso de cocaína comórbido é leve, moderado ou grave: F14.14 para transtorno por uso de cocaína leve com transtorno depressivo induzido por cocaína ou F14.24 para transtorno por uso de cocaína moderado ou grave com transtorno depressivo induzido por cocaína.

Especificar a gravidade atual:

Leve: Presença de 2 ou 3 sintomas.

305.70 (F15.10):Substância tipo anfetamina

305.60 (F14.10):Cocaína

305.70 (F15.10):Outro estimulante ou estimulante não especificado

Moderada: Presença de 4 ou 5 sintomas.

304.40 (F15.20):Substância tipo anfetamina

304.20 (F14.20):Cocaína

304.40 (F15.20):Outro estimulante ou estimulante não especificado

Grave: Presença de 6 ou mais sintomas.

304.40 (F15.20):Substância tipo anfetamina

304.20 (F14.20):Cocaína

304.40 (F15.20):Outro estimulante ou estimulante não especificado

Fonte: DSM-5

2.4 Abordagem terapêutica

A terapia dos indivíduos dependentes de substâncias psicoativas deve ser realizada por uma equipe multiprofissional, compreendendo médicos, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais e outros profissionais, de acordo com a necessidade clínica e social do paciente. No plano terapêutico, pode ser incluído o tratamento dos sintomas físicos da dependência, a terapia farmacológica, a internação hospitalar ou em clínicas de reabilitação, e a terapia psicológica individual, em grupo e/ou familiar (BRASIL, 2018).

O projeto terapêutico criado para o indivíduo deve ser adaptado às suas necessidades e corresponde a um conjunto de metas e intervenções que têm por objetivo melhorar o funcionamento psicossocial, a reabilitação e a reinserção social e no mercado de trabalho. Dessa forma, não há um tratamento único, que seja adequado para todos os indivíduos (FHEMIG, 2013).

2.4.1 Avaliação inicial e triagem clínica

O cuidado direcionado à pessoa dependente deve ser realizado de acordo com as características da sua relação com a droga e com o contexto social, econômico e político em que ela vive, além de seus recursos internos de enfrentamento das situações da sua vida (BRASIL, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem diferentes padrões de administração de substâncias psicoativas, sendo que nem todos os usos são problemáticos ou

patológicos. Entretanto, todo uso tem o potencial de oferecer algum tipo de risco à saúde e merece atenção. Nesse contexto, para a elaboração das estratégias de abordagem terapêutica, deve ser diferenciado o uso, do uso abusivo e da dependência. Também deve ser considerado o tipo de substância psicoativa utilizada e avaliados os aspectos biomédicos, psicológicos e sociais do indivíduo (BRASIL, 2018; CID-10).

Na entrevista inicial, é possível coletar dados para o planejamento do cuidado ao paciente, devendo ela ser diretiva, acolhedora e empática. Para tanto, são realizadas anamnese geral e triagem clínica. São aferidos dados vitais, aplicada entrevista para a detecção de complicações, analisados os fatores de risco e a presença de comorbidades, e avaliada as relações familiares e sociais do indivíduo (BRASIL, 2010).

2.4.2 Manejo psicossocial

O manejo psicossocial, na forma de aconselhamento, de grupos de apoio ou de outras abordagens da psicoterapia comportamental, é indispensável para um plano terapêutico efetivo. É nesse tipo de manejo que o indivíduo trata de seus problemas relacionados à motivação, desenvolve habilidades para a recusa do uso, encontra opções para fazer a substituição de atividades relacionadas à droga, por outras que sejam úteis e construtivas, e melhora as suas relações sociais (BRASIL, 2015).

Aconselhamento

O aconselhamento tem o objetivo de estimular a interrupção e o consumo da substância psicoativa. Para tanto, deve ser utilizada uma estratégia motivacional clara e objetiva, a qual deve se basear em informações personalizadas, obtidas durante a avaliação inicial do indivíduo. Essa etapa da abordagem consiste em chamar à reflexão, atribuir responsabilidade, opinar com honestidade, dar opções de escolha, demonstrar interesse, facilitar o acesso e evitar confronto direto com o paciente (BRASIL, 2010; FHEMIG, 2013; BRASIL, 2018).

Grupos de apoio

Os grupos de apoio podem ser formados por familiares e/ou pelos usuários de drogas. Nos encontros, os integrantes são ouvidos, trocam experiências e recebem informações, o que tem papel fundamental na recuperação da dependência e no apoio aos familiares (BRASIL, 2004).

2.4.3 Manejo farmacológico

O manejo farmacológico tem o objetivo de controlar a síndrome de abstinência, o que inclui alívio do desejo e urgência pela droga, redução do comportamento de busca, redução da agressividade e do transtorno de impulso. Diferentes medicamentos podem ser utilizados, de acordo com os sintomas e o tipo de substância utilizada pelo paciente. Entretanto, a maioria deles não possui comprovação científica de efetividade (FHEMIG, 2013).

Alguns exemplos dos fármacos utilizados são os benzodiazepínicos (diazepam: intoxicação com drogas estimulantes), antagonistas opioides (naloxona: para overdose com opioides), agonistas opioides (metadona, buprenorfina e sulfato de morfina: dependência e abstinência por opioides) e agonista alfa-adrenérgicos (lofexidina: abstinência de opioides) (BRASIL, 2018).

Além disso, também podem ser utilizados medicamentos para o tratamento das comorbidades e das complicações associadas ao uso das drogas, a exemplo da tiamina na ocorrência de encefalopatias (BRASIL, 2018).

2.4.4 Internação

Internação hospitalar

A hospitalização clínica do indivíduo é indicada nos casos de:

- ocorrência de overdose, com necessidade de adoção de medidas de suporte;
- ocorrência de alterações persistentes do estado mental, com manifestação de hipertermia ou rabdomiólise, coagulopatias, acidose metabólica, hipertensão, dor torácica sugestiva de isquemia de miocárdio, falência renal, respiratória ou hepática; risco de abstinência grave;
- histórico ou uso atual pesado de álcool, que pode agravar a evolução clínica do paciente (FHEMIG, 2013).

Internação em unidades psiquiátricas

A internação em unidades psiquiátricas é indicada para indivíduos com:

- histórico de não adesão ou de ausência de benefício do tratamento fora do ambiente hospitalar;
- comorbidade psiquiátrica importante, que exige atendimento hospitalar ou que impossibilita a adesão ao tratamento (FHEMIG, 2013).

3. A TECNOLOGIA

A ibogaína (10-metoxi-ibogamina) é um alcalóide indol psicoativo e alucinógeno derivado das raízes de arbustos da família *Apocynaceae*, tais como *Tabernanthe iboga*, *Voacanga africana* e *Tabermaemontana undulata*, originários da floresta tropical africana (ALPER, 2001; MASH, 2001). A ibogaína, de fórmula molecular $C_{20}H_{26}N_2O$, é o alcaloide mais abundante da planta, entre pelo menos outros doze, com concentração de 5% a 6% na casca seca da raiz do arbusto (ALPER, 2001; BROWN, 2013).

Preparações mastigáveis da casca da raiz são utilizadas, há séculos, por povos indígenas da África Centro Ocidental, primariamente no Gabão, em Camarões, no Congo e na Angola, em rituais noturnos de iniciação da Religião do Bwiti, com o objetivo de obter experiências visuais (BROWN, 2013; GARCIA-ROMEY, 2016). A substância também é usada pelos indígenas como agente medicinal para o combate de fadiga, fome e sede (ALPER, 2001; MASH, 2001; BROWN, 2013). Desde a década de 1950, a ibogaína tem sido empregada como adjunto da psicoterapia e, mais recentemente, em alguns países, na terapia da dependência de opioides e outras drogas (BROWN, 2013).

3.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos

Nos programas de tratamento experimental do abuso de drogas, a ibogaína é tipicamente administrada na dose de 10 a 20 mg/kg (GARCIA-ROMEY, 2016). Formulações comerciais incluem um extrato de alcalóide da casca da raiz da *Tabernanthe iboga* ou, mais comumente, o sal cristalino de hidrocloreto de ibogaína cristalina (MACIULAITIS, 2008; BROWN, 2013). Esse último é produzido, em geral, da semi-síntese da voacangina (12-metoxibogamina-18-metil éster ácido carboxílico) nos laboratórios comerciais (MASH, 2001; JANA, 2012; BADAWY, 2019).

A ação da ibogaína é farmacologicamente distinta em relação aos outros medicamentos utilizados na retirada de opioides, como a metadona (MACIULAITIS, 2008; BROWN, 2013). A substância é uma triptamina, grupo funcional comumente presente em uma série de compostos biologicamente ativos, que agem como neurotransmissores e drogas psicodélicas (MASH, 2001; JANA, 2012; BADAWY, 2019). A sua neurofarmacologia é complexa e ainda pouco compreendida (GARCIA-ROMEY, 2016).

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que ela interage, de um modo complexo, com diferentes sistemas de receptores no sistema nervoso central (SNC). A substância tem uma baixa

afinidade micromolar por diversos sites do SNC, o que inclui o Glutamato de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores kappa e *mu* opioide, receptores sigma-2, canais de sódio e transportador de recaptação de serotonina (BROWN, 2013). O potencial mecanismo de ação do alcalóide na diminuição dos sintomas de abstinência se dá pelo antagonismo do receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 3\beta 4$, assim como pelo seu agonismo no receptor *mu* opioide. Evidências pré-clínicas também sugerem que os efeitos da substância são mediados pela normalização das elevações da dopamina accumbal, associadas com os efeitos recompensadores da morfina, nicotina e anfetamina (GARCIA-ROMEU, 2016). Outros potenciais mecanismos de ação são a liberação pré-sináptica de serotonina; inibição dos transportadores da recaptação de serotonina; e ação como agonista 5HT_{2a} e 5HT₃, antagonista NMDA, agonista muscarínico e antagonista nicotínico. A ibogaína aumenta os níveis cerebrais de serotonina, sendo seu efeito alucinógeno mediado pela atividade nos receptores 5-HT_{2A} and 5-HT_{2c} (BROWN, 2013).

A substância passa por desmetilação para a formação da noribogaína (O-desmetilibogaína ou 10-hidroxiibogamina), principal metabólito do alcalóide (ALPER, 2001). Outro metabólito importante é a 18-metoxicoronaridina, que tem sido estudada como agente para tratamento da dependência de drogas com menos efeitos adversos. A ibogaína, a noribogaína e a 18-metoxicoronaridina possuem perfis farmacológicos substancialmente diferentes uma da outra; entretanto, todas as três parecem ter múltiplos mecanismos de ação no SNC (BROWN, 2013).

A ibogaína é lipofílica, se concentrando no tecido adiposo e no cérebro, de onde é lentamente liberada e, então, convertida em noribogaína. Tem sido sugerido que a liberação lenta, juntamente com a interação complexa da ibogaína e da noribogaína em múltiplos tipos de receptores, pode estar relacionada com os efeitos prolongados em relação à dependência de drogas (BROWN, 2013).

3.2 Reações adversas

Evidências de estudos pré-clínicos e de relatos clínicos apontam riscos significativos para a saúde associados com o uso do alcalóide, especialmente quando o paciente já possui alguma comorbidade pré-existente (principalmente cardíaca), quando são utilizadas doses mais altas ou quando a cocaína é usada muito próxima à administração da ibogaína (BROWN, 2013).

As principais preocupações em relação ao uso clínico da ibogaína se relacionam a sua toxicidade neurológica, com potencial para causar, em altas doses, a degeneração das células cerebelares de Purkinje, e toxicidade cardíaca, com relatos de ocorrência de morte súbita dentro de

76 h após a administração (GARCIA-ROMEY, 2016). Há uma potencial associação entre o uso de ibogaína e a prolongação do intervalo QT, que, por sua vez, se relacionada com instabilidade cardíaca, bradicardia, doença coronariana, infarto do miocárdio e doença hepática. Também há uma potencialização do efeito anestésico e da toxicidade de opioides pela ibogaína.

Os eventos adversos mais comuns da ibogaína são a ocorrência de ataxia e náusea. Além disso, seu uso é frequentemente associado com uma experiência inquietante e perturbadora. Outras reações incluem tremor corporal, bradicardia e hipotensão (BROWN, 2013).

3.3 Aspectos regulatórios

A posse da ibogaína é proibida nos EUA desde o ano de 1967 (BROWN, 2013). A agência americana DEA - *United States Drug Enforcement Administration* - possui um sistema de cinco categorias para a classificação de drogas, substâncias e certos produtos químicos utilizados na fabricação de medicamentos, de acordo com a sua aceitação na utilização médica e com o seu potencial de abuso ou dependência (DEA, 2019). Em 1970, a ibogaína passou a ser classificada pela *Food and Drug Administration (FDA)* na categoria I (*Schedule I drugs*) desse sistema (BROWN, 2013). A categoria I é destinada a substâncias que não têm uso médico atual aprovado, com alto potencial de abuso e potencial para criar dependência psicológica e/ou física grave, sendo alguns dos seus exemplos a heroína, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a maconha e o ecstasy (DEA, 2019).

Em 1991, o instituto americano *National Institute of Drug Abuse (NIDA)* iniciou seu programa de pesquisa com a ibogaína, incluindo a aprovação do FDA para um estudo fase I de escalonamento da dose em humanos. Entretanto, todos os ensaios federais com humanos foram descontinuados em 1995, devido à preocupação com a neurotoxicidade e a ocorrência de fatalidades (ALPER, 2001). Em 1993, a morte de uma mulher de 24 anos, logo após o uso da ibogaína para o tratamento de dependência em heroína, levou à interrupção dos tratamentos nos Países Baixos pela agência *NDA International and dampened Dutch* e contribuiu, em 1995, para a decisão de não continuar com os planos de conduzir ensaios clínicos controlados em humanos (BROWN, 2013).

Centros para o tratamento médico com ibogaína foram primeiramente inaugurados em 1994 no Panamá e em 1996 na Ilha de São Cristóvão, locais em que ainda continuam a funcionar. Alguns centros clandestinos de tratamento também são eventualmente identificados na Europa e nos EUA (GARCIA-ROMEY, 2016).

Atualmente, a ibogaína não é regulamentada na maioria dos países. Entretanto, é ilegal nos EUA, na Austrália, Bélgica, Dinamarca, França, Suécia, Suíça (BROWN, 2013) e em outros países da União Europeia (BROWN, 2016).

Clínicas para tratamento com a ibogaína surgiram no México, Costa Rica, Canadá, Holanda, África do Sul e Nova Zelândia. Foram publicados protocolos do *Global Ibogaine Therapy Alliance*, em 2015, para a desintoxicação com ibogaína, utilizados pela maioria dos estudos e pelas clínicas, alertando para cuidados necessários como supervisão e acompanhamento médico, inclusive para evitar fatalidades (DICKINSON, 2015; MALCOM, 2018).

No ano de 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma nota alegando não poder assegurar a eficácia e a segurança da ibogaína, e que a sua comercialização é proibida no país. No entanto, a importação da substância é possível para realização de pesquisa clínica realizada em ambiente controlado hospitalar com atendimento médico apropriado (ANVISA, 2016).

4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a efetividade e a segurança relacionada ao uso da ibogaína para o tratamento de dependência de heroína, cocaína e crack. Para a sua elaboração, estabeleceu-se a pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

P	População	Pessoas com transtornos por uso de heroína, cocaína e crack.
I	Intervenção	Ibogaína ou seus derivados.
C	Comparadores	Placebo, tratamento farmacológico, psicoterapia e ausência de tratamento.
O	(Outcomes) Desfechos	Desfechos de eficácia: abstinência, duração da abstinência, recaídas, tempo livre da droga, humor e sintomas de depressão Desfechos de segurança: reações adversas.
S	(Study) Tipo de estudos	Ensaio clínico, estudos observacionais e séries de casos

Pergunta: A ibogaína é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de dependência por heroína, cocaína e crack?

4.1 Base de dados e estratégia de busca

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs e Cochrane Library. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca na base ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e não publicados. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine	((((((((("Ibogaine"[Mesh]) OR Ibogaine[Text Word]) OR 12-Methoxyibogamine[Text Word]) OR 12 Methoxyibogamine[Text Word]) OR NIH-10567[Text Word]) OR NIH 10567[Text Word]) OR NIH10567[Text Word]) OR Endabuse[Text Word])) OR (((Noribogaine[Text Word]) OR 12-OH-ibogamine[Text Word]) OR 12-hydroxyibogamine[Text Word]) OR 12-hydroxy-ibogamine[Text Word])) AND (((((((((((((((((((("Heroin Dependence"[Mesh]) OR Heroin Dependence[Text Word]) OR Heroin Addiction[Text Word]) OR Heroin Abuse[Text Word]) OR Heroin Smoking[Text Word]) OR Heroin Smokings[Text Word]) OR "Cocaine Smoking"[Mesh]) OR Cocaine Smoking[Text Word]) OR Crack Cocaine Smoking[Text Word]) OR Crack Smoking[Text Word]) OR Cocaine Abuse[Text Word]) OR Cocaine Dependence[Text Word]) OR Dependences, Cocaine[Text Word]) OR Cocaine Addiction[Text Word]) OR Drug Abuse[Text Word]) OR Drug Dependence[Text Word]) OR Drug Addiction[Text Word]) OR Substance Abuse[Text Word]) OR Substance Abuses[Text Word]) OR	187

	Substance Dependence[Text Word]) OR Substance Addiction[Text Word]) OR Drug Habituation[Text Word]) OR Addiction[Text Word]) OR "Heroin"[Mesh]) OR Heroin[Text Word]) OR "Crack Cocaine"[Mesh]) OR Crack Cocaine[Text Word]) OR "Cocaine"[Mesh]) OR Cocaine[Text Word])	
Embase	S1 EMB.EXACT.EXPLODE("noribogaine") OR 12-OH-ibogamine OR 12-hydroxyibogamine OR 12-hydroxy-ibogamine S2 (EMB.EXACT.EXPLODE("ibogaine") OR 12-Methoxyibogamine OR (12 Methoxyibogamine) OR NIH-10567 OR (NIH 10567) OR NIH10567 OR Endabase) S3 S1 OR S2 S4 S1 AND S3	418
Cochrane	#1 Heroin Dependence #2 Heroin Addiction #3 Heroin Abuse #4 Heroin Smoking #5 Heroin Smokings #6 MeSH descriptor: [Cocaine Smoking] explode all trees #7 Crack Cocaine Smoking #8 Crack Smoking #9 Cocaine Abuse #10 Cocaine Dependence #11 Dependences, Cocaine #12 Cocaine Addiction #13 Drug Abuse #14 Drug Dependence #15 Drug Addiction 5167 #16 Substance Abuse #17 Substance Abuses #18 Substance Dependence #19 Substance Addiction #20 Drug Habituation #21 Addiction #22 MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees #23 MeSH descriptor: [Crack Cocaine] explode all trees #24 MeSH descriptor: [Cocaine] explode all trees #25 Ibogaine #26 12 Methoxyibogamine #27 NIH-10567 #28 NIH 10567 #29 NIH10567 #30 Endabase #31 Noribogaine #32 12 OH ibogamine #33 12 hydroxyibogamine #34 12 hydroxy ibogamine #35 {OR #1-#24} #36 {OR #24-#30} #37 {OR #31-#34} #38 {AND #35-#37}	3
Lilacs	(tw:((tw:(Heroin Dependence)) OR (tw:(Heroin Addiction)) OR (tw:(Heroin Abuse)) OR (tw:(Heroin Smoking)) OR (tw:(Heroin Smokings)) OR (tw:(Cocaine Smoking)) OR (tw:(Crack Cocaine Smoking)) OR (tw:(Crack Smoking)) OR (tw:(Cocaine Abuse)) OR (tw:(Cocaine Dependence)) OR (tw:(Dependences, Cocaine)) OR (tw:(Dependences, Cocaine)) OR (tw:(Cocaine Addiction)) OR (tw:(Drug Abuse)) OR (tw:(Drug Dependence)) OR (tw:(Drug Addiction)) OR (tw:(Substance Abuse)) OR (tw:(Substance Abuses)) OR (tw:(Substance Dependence)) OR (tw:(Substance Addiction)) OR (tw:(Drug	0

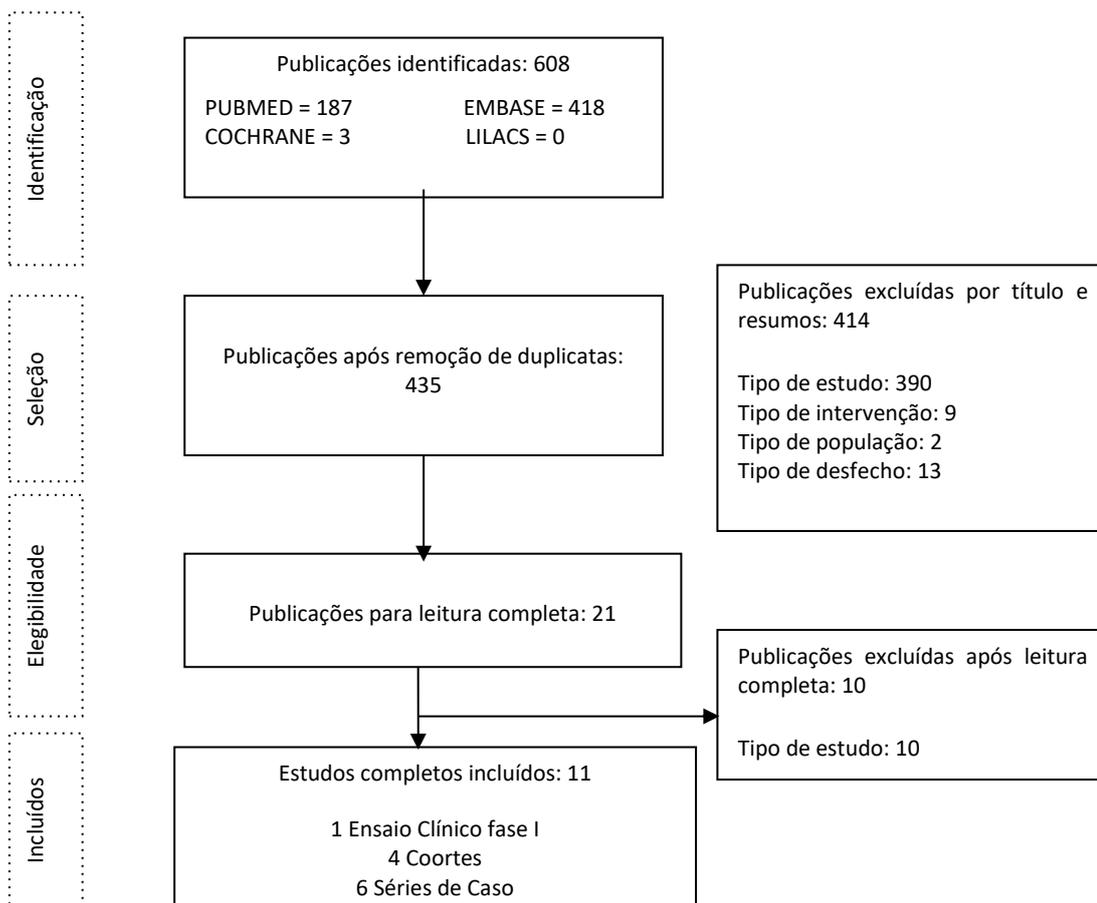
	<p>Habituation)) OR (tw:(Addiction)) OR (tw:(Heroin)) OR (tw:(Crack Cocaine)) OR (tw:(Cocaine)) OR (tw:(Dependencia de Heroína)) OR (tw:(Dependência de Heroína)) OR (tw:(Abuso de Heroína)) OR (tw:(Adição à Heroína)) OR (tw:(Consumo de Heroína)) OR (tw:(Consumos de Heroína)) OR (tw:(Uso Indevido de Heroína)) OR (tw:(Adicción a la Heroína)) OR (tw:(Uso Indevido de Heroína)) OR (tw:(Uso de Heroína)) OR (tw:(Fumar Cocaína)) OR (tw:(Fumar Crack)) OR (tw:(Fumar Crack de Cocaína)) OR (tw:(Hábito de Fumar Crack)) OR (tw:(Hábito de Fumar Crack de Cocaína)) OR (tw:(Cocaína Crack)) OR (tw:(Crack)) OR (tw:(Cocaína)) OR (tw:(Heroína))) AND (tw:(tw:(Ibogaine)) OR (tw:(12-Methoxyibogamine)) OR (tw:(12 Methoxyibogamine)) OR (tw:(NIH-10567)) OR (tw:(NIH 10567)) OR (tw:(NIH10567)) OR (tw:(Endabuse)) OR (tw:(Noribogaine)) OR (tw:(12-OH-ibogamine)) OR (tw:(12-hydroxyibogamine)) OR (tw:(12-hydroxy-ibogamine)) OR (tw:(Ibogaína)) OR (tw:(12-Metoxibogamina)) OR (tw:(12-Metoxiibogamina))))</p>	
--	---	--

4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliassem o uso da ibogaína em pacientes diagnosticados com dependência de opioides (incluindo heroína), cocaína e crack. As revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se incluíssem ensaios clínicos sobre a eficácia e a segurança da ibogaína. Foram excluídos estudos com animais, relatos de caso, revisões narrativas, estudos que abordassem apenas a farmacocinética e a farmacodinâmica da ibogaína, resumos e estudos realizados com dependentes de outros tipos de droga.

Foram encontradas 608 publicações, as quais foram agrupadas em um gerenciador de referências, EndNote®, para a identificação e remoção de duplicatas (n=173). Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 21 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, foram selecionados 11 estudos, sendo: um ensaio clínico fase I, quatro coortes e seis séries de caso longitudinais (Figura 1). Ademais, foram identificados dois registros no *clinicaltrials.gov* de ensaios clínicos fase II, que ainda não se encontram em fase de recrutamento de pacientes.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos



5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A descrição dos estudos incluídos neste PTC foi realizada de acordo com o desenho do estudo.

5.1 Ensaio clínico

Glue et al., 2016

Foi realizado um ensaio clínico fase 1B, randomizado, duplo cego, placebo controlado e com grupo de estudo paralelo, com o objetivo de avaliar a segurança, a tolerabilidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica da dose única, em escalonamento, da noribogaína em pacientes em terapia de substituição à metadona, Todos os testes ocorreram na Nova Zelândia, na *Zentech Clinical Trials Unit*, em Dunedin, em 27 pacientes com 18 anos ou mais, buscando descontinuar a terapia de substituição do opioide metadona, que havia sido trocado por morfina na semana antecedente. As doses de noribogaína foram 60, 120 ou 180 mg (n= 6/ nível da dose) ou placebo correspondente (n= 3/ nível da dose).

Os critérios de inclusão foram: uso de terapia de substituição de metadona na dose de 25-80 mg/dia por ao menos 30 dias antes da triagem; ter 18 anos ou mais; não ter evidência de condições cirúrgicas e doenças crônicas ou agudas graves; ou condições clinicamente significativas detectadas na triagem. A história médica, exame físico, testes de laboratório de segurança, sinais vitais e ECG foram revistos.

Havia três níveis de doses ascendentes (60, 120 e 240 mg) de noribogaína, sendo a dose mais alta selecionada a partir de dados não publicados de segurança e farmacocinética. Durante a revisão dos dados cegados após as primeiras duas doses, incluindo as medidas eletrocardiográficas para segurança, o prolongamento do intervalo QT foi observado no grupo que usou a dose de 120 mg. O ocorrido levou a reduzir o escalonamento da dose para o máximo de 180 mg, para fins de segurança, ao invés de aumentar para a dose planejada de 240 mg, o que foi endossado pelo estudo independente Data Safety Monitoring Board (DSMB). Dentro de cada nível da dose, seis participantes foram randomizados e passaram a receber noribogaína e três passaram a receber placebo, baseado em um código randomizado gerado pelo computador. A dose de início era a menor dose de ibogaína e as coortes subsequentes receberam a próxima dose mais alta no escalonamento, após a revisão da segurança, tolerabilidade, farmacocinética da coorte cegada e a aprovação do escalonamento da dose pelo DSMB.

Uma semana antes de iniciar a noribogaína/placebo, a metadona foi substituída por cápsulas orais de liberação controlada de morfina, por seis dias, seguido por um dia de morfina oral de liberação imediata. Após um jejum noturno de ao menos 10 horas, a última dose de morfina foi administrada 6 horas da manhã no dia 1, e, às 8 horas, cápsulas cegadas de noribogaína ou placebo foram administradas com 240 mL de água. Os participantes não receberam comida até pelo menos 5 horas após a dose.

Os participantes foram confinados no local do estudo 24 horas antes da dose de noribogaína/placebo até 72 horas após a dose, e fizeram avaliações subsequentes ambulatoriais e por telefone até 35 dias após a dose. Os participantes que solicitaram reiniciar a terapia de substituição de opioide receberam morfina (se dentro de 24 h da dose de noribogaína/ placebo) ou metadona (após 24 horas). Os participantes que reiniciaram a terapia de substituição de opioide foram liberados para a clínica local, após finalizarem a participação no estudo. Aspectos do desenho do estudo foram confundidores para o tempo de reintrodução da terapia de substituição do opioide.

A abstinência ao opioide foi avaliada de diversas formas: tempo para reiniciar a terapia de substituição do opioide, medida do tempo da última dose de morfina oral às 6 horas da manhã do dia 1 até o tempo no qual a morfina/metadona foi tomada, pelas escalas de abstinência de opioide subjetiva, objetiva e clínica (*Subjective [SOWS], Objective [OOWS], and Clinical [COWS] Opioid Withdrawal Scales*), realizadas antes da dose e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, e 144 horas após a dose, no momento da retomada da terapia de substituição do opioide e 2 horas após.

As avaliações de segurança incluíram exame físico, registro dos efeitos adversos, testes laboratoriais de segurança, sinais vitais, eletrocardiograma com telemetria de 2-6 horas após a dose, com 12 derivações, e monitoramento eletrocardiográfico contínuo. Os registros foram feitos no aparelho *GE Carescope B650* um dia antes da dose cegada, no estudo do tratamento randomizado (placebo ou noribogaína) e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, e 144 horas após a dose. Os resultados foram revistos no local para monitorar a segurança e os dados dos intervalos gerados foram coletados. Foram triados 34 participantes e 27 (21 homens, 6 mulheres) foram incluídos e completaram o estudo. A idade média foi 41,2 anos, a média da altura foi 1,75 m, a média do peso, 81,9 kg e a média do índice de massa corporal foi 27,0 kg/m². Quanto à etnia, 20 eram brancos, cinco eram Maori e dois eram outros. A noribogaína foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração média ocorrendo de 3,0 a 4,4 horas (variação de 1-8 horas) entre as doses dos grupos. Flutuações nos perfis do tempo de concentração e distribuição de fases sugerem recirculação enterohepática. Houve

aumento linear com a dose da área sob a curva (AUC) e da concentração máxima e foi lentamente eliminada (média do tempo de meia vida variou de 24-30 horas).

A análise do tempo de reintrodução da terapia de substituição do opioide mostrou que os resultados para cada coorte do placebo foram muito similares aos correspondentes a cada braço do tratamento (r de Pearson= 0,993). A análise dos sintomas de abstinência do opioide demonstrou aumento nas três escalas (COWS, OOWS e SOWS) de 1-2 horas antes da retomada da terapia de substituição do opioide. Seguindo a retomada da terapia, as pontuações de todas as escalas diminuíram de 1-3 horas, e 2 horas antes da retomada da terapia o diâmetro médio da pupila aumentou 0,47 mm (variação entre os grupos de 0,3-0,64 mm). Mudanças no diâmetro da pupila ao longo do tempo não diferiram entre os grupos de tratamento.

Houve um aumento do intervalo QT (0,17 ms/ng/mL) dependente da concentração, com o maior efeito médio observado de 16, 28 e 42 milissegundos em grupos de 60, 120 e 180 mg, respectivamente. Uma redução da frequência cardíaca foi observada no grupo com a maior dose (180 mg), no qual a mudança corrigida por placebo em relação à linha de base atingiu -11 bpm em 6 horas após a dose.

A noribogaína foi bem tolerada. Um total de 78 eventos adversos foram relatados por 22 participantes. Os mais comuns foram comprometimento visual, cefaleia e náusea. O comprometimento visual consistiu em mudanças da percepção luminosa de intensidade leve, muitas vezes descritas como a sensação de que o quarto estava mais claro do que o usual, e ocorreu dentro de 1 hora após a dose e desapareceu de 2,5 - 3 horas após a dose, sendo mais comum no grupo de doses de 120 mg e 180 mg. Não houveram alucinações. Três efeitos adversos foram relatados como intensos (náusea, vômito e cefaleia), todos os outros foram relatados como de intensidade leve a moderada. Não ocorreu nenhuma morte ou efeitos adversos sérios. Todos os efeitos adversos se resolveram antes da finalização do estudo. Não ocorreram mudanças nos sinais vitais, nos testes laboratoriais, na oximetria, na capnografia, na frequência respiratória, oftalmológicos ou no exame físico.

A noribogaína mostrou-se segura, tendo sido o prolongamento do intervalo QT o desfecho de segurança mais preocupante, dependente da concentração da droga. Houve apenas tendência não estatisticamente significativa de diminuição no escore das taxas de abstinência ao opioide, mais notável na dose de 120 mg/dose.

Limitações: aspectos do desenho do estudo tornaram o tempo para reintrodução da terapia de substituição do opioide confuso. O tamanho amostral foi pequeno e o tempo de seguimento foi demasiado curto para se avaliar com precisão a segurança e a eficácia da noribogaína. Trata-se de ensaio clínico de fase 1, sendo necessário estudos com maior rigor metodológico para concluir-se sobre a eficácia e a segurança do fármaco.

5.2 Estudos de coorte

Schenberg et al. 2014

Schenberg et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a efetividade da ibogaína no tratamento de dependência por substâncias não opioides. Foram analisados dados de uma clínica residencial e privada de Curitiba, que trata pacientes com transtornos relacionados ao uso de substâncias, utilizando terapia cognitiva comportamental.

Os pacientes foram física e psicologicamente avaliados na clínica por uma equipe multiprofissional. A dependência por drogas foi estabelecida segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). Antes da administração, os pacientes deveriam estar abstinentes por pelo menos 30 dias (período estendido posteriormente para pelo menos 60 dias), a fim de prevenir interações farmacológicas com a ibogaína, garantir que eles estivessem motivados a seguir os procedimentos do tratamento e a cessar o uso de drogas. O período de abstinência poderia ser atingido em casa ou na clínica. Caso o paciente apresentasse qualquer comportamento violento quando chegasse na clínica, ele era confinado em uma sala especial isolada por alguns dias. Após a administração da ibogaína, todos os pacientes foram aconselhados a permanecer na clínica ou em casa, longe de outras pessoas, das suas atividades ou qualquer outro tipo de atividade social por pelo menos sete dias. Eles só foram aceitos para o tratamento com a ibogaína se eles concordassem em aderir ao acompanhamento psicológico.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados para o tratamento: boa condição geral de saúde, avaliada por exames clínicos de rotina; ausência de comorbidades psiquiátricas; motivação psicológica intensa para permanecer abstinente e vontade de fazer psicoterapia antes e depois da administração da ibogaína, com suporte familiar. Os critérios de exclusão foram gravidez, cirurgia nos últimos seis meses, pressão sanguínea elevada e não controlada, diabetes não controlado, arritmias cardíacas, insuficiência renal, insuficiência hepática, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson.

O hidrocloreto de ibogaína foi importado de um fornecedor canadense, individualmente para cada paciente, na forma de pó (5 g). Então, a ibogaína era pesada e colocada em cápsulas por um farmacêutico local. A dose típica administrada era de 17 mg/kg, a qual era sujeita a mudança de acordo com o peso do paciente. As doses eram divididas e administradas em múltiplas cápsulas e, se o paciente exibisse uma resposta fraca à dose inicial, 100 a 200 mg adicionais de ibogaína eram administrados. A dose total de 20 mg/kg nunca era excedida. A administração era precedida (entre 30 a 45 minutos antes) por uma dose de 20 mg de domperidona, a fim de reduzir a ocorrência de náusea devido à ibogaína.

A administração da ibogaína era realizada durante a manhã, por volta das nove horas, e os pacientes eram previamente aconselhados a comer apenas um café da manhã leve para prevenir náusea. Os efeitos agudos duravam aproximadamente 10 horas. Os pacientes permaneciam na cama em uma sala privada de hospital e em silêncio. O médico responsável permanecia no hospital durante todo o tratamento e visitava os pacientes a cada 25 ou 30 minutos.

Durante os efeitos da ibogaína, o médico evitava influenciar na experiência do paciente, mas fornecia qualquer suporte emocional ou psicológico caso necessário. Isso normalmente envolvia tranquilizar os pacientes que os efeitos e reações eram parte da experiência. Os participantes eram encorajados a ficar quietos, calmos e confiantes. A pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a saturação de oxigênio eram medidas em cada visita ao quarto do paciente. Os pacientes permaneciam no hospital durante a noite e eram dispensados apenas após 24 a 48 horas. Posteriormente, eles retornavam à clínica para a terapia psicológica adicional.

Baseado na avaliação psicológica dos pacientes nos meses seguintes, em alguns casos, era decidido que uma nova sessão de ibogaína poderia ser benéfica para o desfecho terapêutico. A opção era feita tipicamente se os pacientes experimentavam ansia intensa, lapsos (breve retorno ao uso de drogas, com rápido pedido de ajuda do paciente), recaídas (retorno completo ao uso de drogas), dificuldade de mudança dos padrões antigos de hábitos relacionados ao uso de drogas, envolvimento contínuo com amigos anteriores que também eram usuários de drogas, dificuldade de reintegração com a família. A decisão era tomada em conjunto pelo paciente, sua família e a equipe terapêutica.

Os dados foram fornecidos separadamente pela equipe da clínica e pelo médico responsável por ambos, administração da ibogaína e assistência aos pacientes durante as sessões. Além disso, dados de lapso, recaída e abstinência foram obtidos diretamente dos pacientes ou de seus parentes próximos por meio de conversas telefônicas, com entrevista de 5 a 20 minutos, sem o uso de

questionários específicos ou escalas de classificação. Abstinência foi definida como não usar qualquer droga, com exceção da ocorrência de breves lapsos.

Foram incluídos 75 pacientes, sendo 67 homens e oito mulheres, que foram submetidos a um total de 134 sessões de hidrocloreto de ibogaína. A idade média dos homens era de $34,16 \pm 8,33$ anos e a das mulheres de $29,50 \pm 5,31$ anos. O peso médio dos homens era de $79,32 \pm 12,25$ kg e das mulheres de $67,74 \pm 4,02$ kg. O número médio de tratamentos prévios realizados pelos homens foi de $5,40 \pm 0,91$ e pelas mulheres de $3,83 \pm 3,31$; apenas seis (8%) dos pacientes relataram não ter realizado tratamento medicamentoso anteriormente à entrada no estudo.

Entre os pacientes incluídos, 48 (64%) relataram uso de álcool ao longo da vida, 61 (81%) de maconha, 62 (83%) de cocaína inalada, seis (8%) relataram uso prévio de cocaína injetada e 51 (68%) relataram uso prévio de crack-cocaína. Cerca de 54 (72%) pacientes eram usuários de múltiplas substâncias: álcool, maconha, cocaína e crack. O uso de tabaco foi relatado por 11 (15%) pacientes. O uso de opioides foi relatado por apenas uma paciente do sexo feminino, que veio da Itália com o objetivo específico de fazer tratamento com ibogaína. Outras drogas mencionadas incluem metanfetamina (um paciente), “ácido”, “ecstasy” e substâncias prescritas como benzidamina (Benflogin) e metilfenidato (Ritalina). Os participantes relataram o início do uso de álcool em uma idade mais jovem do que outras drogas ($13,79 \pm 2,97$, variação de 7 a 21), seguidas por maconha ($15,25 \pm 3,09$, intervalo de 11-30), cocaína ($19,21 \pm 4,57$, intervalo de 12-32) e depois crack ($25,20 \pm 7,25$, intervalo de 14-50).

A primeira e a última sessão de tratamento com ibogaína foram realizadas em 9 de janeiro de 2005 e 23 de março de 2013, respectivamente. Todos os pacientes realizaram pelo menos uma sessão de ibogaína. Entre esses, 33 (44%) fizeram duas vezes, 14 (19%) fizeram três vezes, cinco pacientes (7%) participaram de quatro sessões, duas (3%) receberam ibogaína cinco vezes e um paciente (1%) tomou nove vezes. Cinco mulheres (63%) participaram de apenas uma sessão e três (38%) receberam ibogaína duas vezes. Não houve associação significativa entre o sexo e o número de sessões de ibogaína ($X^2=2,166$, $p = 0,826$).

O intervalo médio de tempo entre a primeira e a segunda sessão de ibogaína entre todos os participantes foi de $245,34 \pm 226,297$ dias (intervalo 31 a 979); $303,14 \pm 277,93$ dias (intervalo 48 a 1012) entre o segundo e terceiro; $111,60 \pm 100,30$ dias (intervalo de 24 a 267) entre o terceiro e o quarto, e de $95,50 \pm 72,83$ dias (intervalo 44 a 147) entre o quarto e o quinto. Apenas um paciente continuou tomando ibogaína após a quinta sessão (total de nove tratamentos). Entre a quinta e a

sexta sessão houve um intervalo de 87 dias, seguidos de um intervalo de 93 dias antes da sétima sessão, 88 dias antes da oitava sessão e mais 96 dias antes da nona sessão. A dose média de ibogaína na primeira administração foi de 14,81 mg/kg \pm 1,61, (n=67) para os homens e de 12,03 mg/kg \pm 0,85, (n=8) para as mulheres. A segunda dose de ibogaína entre os participantes masculinos foi de 13,75 mg/kg \pm 2,19 (n=31) e para as mulheres foi de 11,85 mg/kg \pm 0,21 (n=3). Na terceira sessão, a dose média para homens foi de 13,34 mg/kg \pm 2,28 (n=14) e no quarto foi de 12,22 mg/kg \pm 3,04 (n=5). Apenas dois pacientes do sexo masculino participaram de uma quinta sessão de ibogaína; as doses foram de 7,5 mg/kg e 14,89 mg/kg. O único paciente que tomou ibogaína mais de cinco vezes tomou uma dose fixa de 7,5 mg/kg da sexta até a nona administração.

Todas as mulheres relataram estar em abstinência no momento do contato; duas relataram ter experimentado recaída após a primeira sessão de ibogaína, ambas utilizaram segunda dose de ibogaína e não relataram recaídas desde então. Quarenta e oito (72%) homens declararam estar em abstinência, mas 10 deles estavam utilizando outros tratamentos. Exceto por esses 10, 38 (57%) homens alcançaram abstinência sem outros tratamentos. Após a primeira sessão de ibogaína, 22 (29%) dos pacientes do sexo masculino recuperaram sem recaídas, enquanto 53 (71%) tiveram recaída. Após a segunda sessão, 15 (45%) dos pacientes mantiveram sobriedade e 18 (55%) relataram recaída. Após a terceira sessão, oito (57%) permaneceram abstinentes e seis (43%) tiveram recaída. Após a quarta sessão, um paciente (20%) não apresentou recaída e quatro (80%) recaíram. Após a quinta sessão, um (50%) paciente manteve abstinência e um (50%) recaiu e continuou a tomar ibogaína mais quatro vezes. Houve associação significativa entre gênero e recaída após a primeira sessão de ibogaína, com homens recaindo com mais frequência do que mulheres ($\chi^2 = 9,009$; $p=0,007$).

Foi possível calcular o período de abstinência após a primeira e as demais sessões de ibogaína para 66 pacientes. O período de abstinência apenas após a primeira sessão de ibogaína foi fornecida por 41 pacientes. Não houve diferenças significativas para o número de dias de abstinência antes de tomar ibogaína entre homens (190 \pm 265,82) e mulheres (75,26 \pm 60,36) (U=53,50; $p=0,11$). Houve um aumento significativo no período de abstinência alcançado ao comparar os dias antes da primeira sessão de ibogaína (88,30 \pm 15,92, mediana= 60,00), após a primeira sessão (298,76 \pm 42,26, mediana=165,00) e após todas as sessões combinadas (419,15 \pm 52,86, mediana=252,00) (Friedman $\chi^2 = 23,471$; $p<0,001$).

Dezessete homens relataram abstinência desde a sessão de ibogaína, mas com a ocorrência de uma única recaída durante esse período de abstinência. Treze deles receberam ibogaína apenas

uma vez. Para esta subamostra, o número de dias de abstinência entre a sessão mais recente e a recaída ($138,06 \pm 105,07$, intervalo de 16 a 365, mediana=120,00) foi significativamente menor que o tempo de abstinência alcançado após essa recaída até o contato com os pesquisadores ($547,41 \pm 369,21$, intervalo de 48 a 1292, mediana=520,00) ($Z=-3.385$; $p<0.001$).

Não ocorreram efeitos adversos graves, como arritmias cardíacas ou fatalidades. No entanto, alguns efeitos adversos leves, relatados anteriormente na literatura, ocorreram com frequência, mas apenas durante os efeitos agudos da ibogaína. Tais eventos incluíram náusea, ataxia, vômito, tremores, dores de cabeça e confusão mental. Nenhum paciente reclamou dos efeitos físicos ou psicológicos da ibogaína, mesmo nos casos em que os efeitos experimentados foram considerados muito fortes ou desagradável ou nos casos em que ocorreram recaídas dentro de um curto período de tempo após o tratamento. Quatro (5%) pacientes queixaram-se do processo psicoterapêutico ou de outras atividades durante a internação na clínica ou durante o tratamento psicoterapêutico após as sessões de ibogaína.

Limitações: estudo retrospectivo, com pequeno tamanho amostral e sem grupo comparador. Não foram fornecidos dados quantitativos em relação a ocorrência dos eventos adversos. Os pacientes utilizaram diferentes tipos de drogas, mas não foi realizada análise de subgrupo. Não ficou claro qual era o perfil de uso de drogas dos pacientes no momento de início do tratamento. Os dados em relação aos desfechos foram obtidos por autorrelato dos pacientes, por meio de entrevista telefônica não estruturada.

Davis et al., 2016

Estudo observacional que objetivou avaliar a redução do uso de opioide a curto e longo prazo, abstinência (até 3 anos após o tratamento) e o funcionamento psicológico em uma amostra de pacientes que recebeu tratamento com ibogaína devido ao uso problemático de opioide, de 2012 a 2015, em uma unidade de tratamento no México.

Indivíduos que receberam ibogaína para o tratamento da dependência de opioides foram recrutados a partir de uma lista de contato recebida pelo diretor médico do Centro de Tratamento *Crossroads*, programa de desintoxicação para indivíduos com transtornos por uso de opioides e outras substâncias. Essa lista de contato incluiu 336 indivíduos que receberam tratamento com ibogaína entre 2012 e 2015, entretanto, apenas 285 tinham endereços de e-mail ativos e/ou contatos telefônicos. Foram enviados e-mails com lembretes de seguimento bissemanal, por quatro meses,

solicitando que participassem de uma pesquisa anônima, pela internet, sobre as experiências próprias e a efetividade do tratamento com ibogaína.

Foram considerados como critérios de inclusão no estudo: (a) ter recebido tratamento com ibogaína na *Crossroads* entre 2012 e 2015, (b) ser capaz de completar o questionário online, (c) ter ao menos 18 anos de idade e, (d) ser capaz de ler, escrever e falar em inglês fluentemente. Durante o período de recrutamento (agosto a dezembro 2015), 285 pessoas foram contactadas pela equipe do estudo. Dessas, 134 consentiram em participar e começaram a completar o material do estudo. Entretanto, 33 não completaram todos os questionários acerca do tratamento com ibogaína e foram excluídos. Dos 101 indivíduos restantes, 13 tinham procurado pelo tratamento com ibogaína por outra causa (por exemplo, álcool, anfetaminas e cocaína) e também foram excluídos da análise. A amostra final foi composta por 88 participantes.

A desintoxicação com ibogaína ocorreu em um ambiente residencial e a duração do tratamento foi de uma semana. A *Crossroads* é uma clínica privada, que admite adultos entre 18 e 60 anos. Indivíduos são excluídos se apresentarem condições psiquiátricas graves, incluindo transtornos psicóticos prévios ou transtorno afetivo bipolar. Inicialmente, foi administrada uma dose teste de 100 mg, seguida pelo restante da dose calculada, que foi administrada após duas horas. A ibogaína utilizada foi certificada pelo protocolo do *Good Manufacturing Practice* (GMP). Na internação, houve supervisão médica com monitoramento de sinais vitais, telemetria, eletrólitos, sais intravenosos, sintomas de abstinência e do estado mental, antes e após o tratamento com ibogaína. Se os pacientes apresentaram sintomas de abstinência agudos nas 72 horas após a administração da ibogaína, eles recebiam doses menores de ibogaína (1-5 mg/kg) no restante do tratamento, com ou sem clonidina ou gabapentina, caso fosse necessário.

No estudo, foi realizada uma revisão retrospectiva dos dados dos participantes admitidos em um único centro de tratamento residencial com ibogaína, no México, em 2015. Os participantes do programa foram incluídos se apresentassem diagnóstico de dependência de opioides feito segundo os critérios do DSM-5. Os participantes foram excluídos se participassem do tratamento com ibogaína por outra indicação, devido à dependência a outra substância. Foram excluídos participantes com dados do COWS incompletos, mas em alguns dos indivíduos incluídos, havia informações dos escores do ASI, SOWS ou BSCS que estavam faltando ou incompletas. Os horários de aplicação dos escores COWS, SOWS e BSCS foram aproximadamente os mesmos e os escores foram incorporados à rotina diária do médico como parte do cuidado da clínica.

O ASI consiste em entrevista semi-estruturada categorizada em sete domínios comuns aos transtornos de uso de substância, que incluem: 1- estado médico, 2- emprego e apoio, 3- uso de drogas, 4- uso de álcool, 5- estado legal, 6- estado familiar/social e 7- estado psiquiátrico. Uma pontuação é dada para cada domínio e, então, é interpretada como nível de problema baixo, médio ou alto, de acordo com valores de corte pré-determinados do instrumento, por domínio. O COWS é um escore validado com 11 itens, com pontuação variando de 0-48, administrado por clínico e o resultado é classificado em sem abstinência (<5), abstinência branda (5-12), abstinência moderada (13-24), moderadamente grave (25-36) e grave (>36). O SOWS é um escore com 16 itens, proveniente de uma escala auto-administrada, variando de 0-64 e a pontuação é classificada como abstinência branda (0-10), abstinência moderada (11-20) e abstinência grave (>20). O BSCS é um instrumento de três itens que avalia a intensidade, a frequência e a duração da fissura pela droga.

Dos 50 participantes que apresentavam COWS completo e foram incluídos nas análises, apenas 40 foram incluídos na avaliação demográfica, pois faltaram dados do ASI em dez participantes na linha de base. A idade média da amostra foi $31,28 \pm 8,38$ anos (variação de 19–51 anos) e 39% eram mulheres. Em relação a qual droga era percebida como responsável primária pelo transtorno de dependência, a maioria dos participantes (60%, n=24) relatou uso de heroína, 15 (37,5%) de opioides prescritos e uma pessoa relatou uso de opioide alternativo (desconhecido). Dos que relataram uso de heroína como problema primário, 66,7% (n=16) afirmaram que a via preferencialmente usada era a intravenosa; entre os pacientes que relataram uso de opioides prescritos, apenas um relatou usar a via intravenosa.

A maioria dos participantes (82,5%) era usuária de múltiplas substâncias, sendo que uma ampla gama de problemas secundários a outras drogas foi relatada, incluindo álcool, opioides prescritos, hipnóticos sedativos e ansiolíticos, cocaína, anfetaminas, maconha e gama hidroxibutirato (GHB). Sete participantes (17,5%) não relataram problemas secundários associados a outras drogas; 75% (n=30) relataram tratamento prévio devido à dependência da droga, 85% (n= 34) relataram já terem feito uso de metadona ou buprenorfina e 15% relataram ao menos um episódio de overdose requerendo assistência médica no passado. Os participantes relataram gasto médio de \$1,666.85 (dólares americanos) com drogas nos 30 dias que antecederam o ASI da linha de base (desvio padrão \$1,833.99, mediana \$1,000.00, variação \$0.00–10,000.00).

Os escores compostos do ASI revelaram uma média de pontuação composta no domínio droga de $0,206 \pm 0,06$, indicando um nível médio de uso problemático de opioide; embora 47,5% tivessem

escore alto o suficiente para indicar um problema grave com a droga. Outros domínios compostos, nos quais uma porção significativa da amostra teve escore alto a ponto de indicar um problema grave, foram os domínios de problemas psiquiátricos, médicos e de relações sociais e familiares. De maneira geral, álcool foi o domínio menos problemático para a amostra.

As médias das pontuações COWS foram $8,20 \pm 5,21$ e $7,64 \pm 5,27$ nas 48 e 24 horas antes da administração da ibogaína, respectivamente, indicando que os participantes tinham sintomas brandos de abstinência enquanto mantidos na morfina LI (variação de escore leve = 5-12). A média do escore diminuiu de $5,26 \pm 4,31$ em 24 horas para $3,30 \pm 3,13$ (variação não clínica) nas 48 horas após administração de ibogaína, indicando uma redução dos sintomas de abstinência, apesar da cessação total de opioides. A análise com ANOVA para as pontuações COWS mostrou uma diminuição significativa em comparações emparelhadas ao longo do tempo, indicando diferenças significativas entre as fases pré e pós-tratamento com ibogaína (Lambda de Wilk = 0,463, $F(3, 47) = 18,71$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0,537$). Nas 48 horas após a administração da ibogaína, 78% (n=39) dos pacientes não exibiam sinais clínicos de abstinência de opioide, 20% (n=10) tinham sinais leves, enquanto 2% tinham sinais moderados.

As médias do escore SOWS foram $20,51 \pm 13,66$ e $17,09 \pm 12,95$ nas 48 e 24 horas antes da administração de ibogaína, respectivamente, indicando que os participantes estavam experienciando sintomas subjetivos moderados a graves de abstinência de opioides enquanto estavam sendo mantidos na morfina LI. Os escores diminuíram para $12,63 \pm 11,95$ e $10,04 \pm 11,65$ em 24 e 48 horas após administração de ibogaína, indicando uma redução subjetiva dos sintomas de abstinência. As medidas estimadas por ANOVA para os escores de SOWS mostraram diminuições significativas ao longo do tempo, com comparações emparelhadas indicando diferenças significativas pré e pós as fases de desintoxicação com ibogaína (Lambda de Wilk = 0,572, $F(3, 45) = 11,24$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.428$). Nas 48 horas após o tratamento, 68% (n= 34) dos participantes avaliaram os sintomas de abstinência de opioide como brandos e 10% (n=5) avaliaram como moderado; entretanto 22% (n= 11) relataram sintomas graves de abstinência.

As médias do escore BSCS foi $6,58 \pm 3,08$ e $5,98 \pm 2,98$ nas 24 e 48 horas antes da administração de ibogaína, respectivamente, indicando que os pacientes vivenciaram níveis médios de fissura por opioides (BSCS variou de 0-12) durante a morfina LI. Os escores diminuíram para $2,69 \pm 2,68$ e $1,92 \pm 2,83$ nas 24 e 48 horas após administração de ibogaína, indicando redução nas fissuras. As medidas repetidas da ANOVA para os escores de BSCS mostraram diminuições significativas ao

longo do tempo, com comparações emparelhadas indicando diferenças significativas antes e após o tratamento com ibogaína (Lambda de Wilk = 0,314; $F(3, 45) = 32,80$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.69$). Nas 48 horas após a administração da ibogaína, 79,2% ($n=38$) dos participantes apresentaram fissura leve (variação do escore 0-3), 14,6% ($n=7$) fissura moderada (variação do escore entre 4-6), enquanto 6,3% ($n= 3$) avaliaram as fissuras como graves (variação do escore 7-12).

Em geral, os escores de abstinência e fissura foram significativamente mais baixos após o tratamento com ibogaína em comparação à linha de base: 78% dos pacientes não exibiram sinais clínicos objetivos da abstinência ao opioide, 79% relataram fissura mínima por opioides e 68% relataram sintomas subjetivos brandos de abstinência.

Limitações: trata-se de estudo retrospectivo não aleatorizado, sem cálculo amostral pré-definido e realizado com pequeno tamanho amostral. Não houve grupo comparador e avaliação de comorbidades psiquiátricas, estado mental ou alterações psiquiátricas apresentadas ao longo do estudo, que não foram bem caracterizadas. O estudo foi aberto, do tipo “open label”, ou seja, tanto os pesquisadores quanto os participantes sabiam dos medicamentos que usariam. Como foi retrospectivo, dados foram perdidos em cerca de 20% da amostra. Não foi feita análise comparativa entre os pacientes excluídos por dados perdidos, os incluídos com dados perdidos e os incluídos com todos os dados. A análise dos resultados foi feita com instrumentos a partir de análises subjetivas, do relato dos pacientes ou da avaliação do médico, para estimar sintomas de abstinência e fissura. O período de avaliação foi extremamente curto, apenas uma semana, impossibilitando a análise da efetividade do tratamento a longo prazo ou se os pacientes se abstiveram de usar opioides de forma duradoura. Não há relatos sobre eventos adversos, não sendo possível a análise da segurança do tratamento.

Alan et. al (2018)

Alan e colaboradores (2018) realizaram uma análise secundária de dados de um grande estudo retrospectivo, que avaliou a efetividade subjetiva do tratamento com Ibogaína entre uma parcela de usuários crônicos de opioides, atendidos em uma clínica privada do México. Essa clínica presta assistência a pacientes com idade entre 18 a 60 anos, com transtornos por uso de substâncias e problemas de saúde mental concomitantes.

Os pacientes antigos foram contatados pelo telefone e por e-mail para responder, de forma anônima, a um questionário online. Das 285 pessoas que foram contatadas, 134 (47%) responderam.

No entanto, 33 pacientes não completaram todas as medidas e 13 reportaram buscar o tratamento para problemas associados com outra substância, como, por exemplo, o álcool e foram excluídos do estudo. Entre os 88 pacientes incluídos, 15 não completaram todas as medidas dos efeitos psicossociais persistentes da ibogaína e, então, foram excluídas do estudo, obtendo-se, assim, uma amostra final de 73 participantes.

Os participantes receberam uma semana de tratamento de desintoxicação com hidrocloreto de ibogaína (derivado de Voacanga e importado da *Phytostan Enterprises, Inc.*) e realizam exame físico com um médico antes do início do tratamento. Os pacientes receberam monitoramento cardíaco, solução salina intravenosa e eletrólitos, além de acompanhamento médico durante a utilização da ibogaína.

Para avaliar o tratamento, foi utilizado o consumo de opioide antes e depois da desintoxicação com ibogaína; os participantes foram perguntados sobre: o uso de substâncias primárias (opioides prescritos ou heroína), se havia uma substância secundária para a qual procuravam tratamento, quantos anos de consumo tiveram antes de serem tratados, o número de dias em uso da substância primária nos 30 dias anteriores ao tratamento, seus padrões de consumo de opioides após a desintoxicação pela ibogaína em comparação com os padrões de pré-tratamento (ou seja, abstinentes, aumentados, diminuídos, permanecem os mesmos) e se qualquer opioide foi consumido durante os seis meses anteriores a pesquisa.

Os efeitos subjetivos persistentes da ibogaína foram avaliados usando uma versão modificada do Questionário de Efeitos Persistentes (*Persisting Effects Questionnaire*). Originalmente, esse questionário era utilizado para medir alterações nas atitudes, humor, comportamento e experiência espiritual em vários estudos que avaliaram os últimos efeitos da psilocibina. No entanto, modificou-se o questionário, que continha 145 itens e qual passou a ter 70, a fim de se reduzir a carga de resposta e eliminar a redundância dos itens.

Foram feitas três perguntas de campo aberto, a fim de se examinar as percepções dos participantes sobre as experiências de tratamento com a ibogaína e avaliar qualitativamente os resultados: (1) “Descreva quaisquer alterações pessoais que você acredite terem ocorrido como resultado direto de sua experiência com o tratamento da ibogaína (por exemplo, saúde emocional, identidade, uso de substâncias, comportamentos viciantes, relacionamentos, espiritualidade, saúde física, etc.)”; (2) “Qual é o maior benefício que você recebeu do tratamento com ibogaína?”; (3) “Qual foi a parte mais desafiadora da sua experiência no tratamento da ibogaína?”.

A maioria dos participantes era do sexo masculino (70%) e aproximadamente metade (49%) tinha entre 18 e 34 anos, sendo que 90% relataram ser brancos/caucasianos. Em proporções quase iguais, eles relataram que buscavam tratamento para um consumo problemático de opioides (52%) ou heroína (48%). A maioria dos participantes (71%) usava há pelo menos quatro anos opioides prescritos ou heroína, muitos dos quais (21%) usavam há pelo menos 10 anos antes do tratamento, e a maioria (58%) relatou ter usado pelo menos um ano desde o tratamento com ibogaína. No geral, 26 (36%) relataram nunca mais usar opioides, 33 (45%) relataram uso diminuído, 11 (15%) não relataram alterações no uso de opioides e três (4%) relataram uso aumentado após o tratamento com ibogaína. Assim, 81% foram classificados como respondedores ao tratamento (nunca mais usaram opioides ou o uso diminuiu após o tratamento) e 19% foram classificados como não respondedores (o uso permaneceu o mesmo ou aumentou após o tratamento). Além disso, 58% da amostra relatou que havia pelo menos um ano que eles utilizavam essas substâncias desde o dia tratamento, e um quarto dos participantes utilizava outras substâncias por mais de dois anos desde a intervenção.

As médias dos escores do questionário sobre os efeitos persistentes da ibogaína indicaram que a maioria dos participantes acreditava ter experimentado mudanças positivas no funcionamento psicológico, comportamental e social após o tratamento. Os participantes relataram as maiores mudanças positivas no funcionamento psicossocial, que incluíram mudanças em seu senso de gratidão, capacidade de ser uma pessoa mais autêntica, senso de significado na vida, apreciação pela vida, senso de vida e interconexão, qualidade de relacionamentos, importância da espiritualidade na vida, senso de valores e aceitação dos outros (itens com $M > 0,84$).

Além disso, diferenças estatisticamente significativas nos efeitos positivos foram associadas ao tratamento com ibogaína. Os participantes do subgrupo de respondentes ao tratamento tiveram mudanças positivas significativamente maiores em seu senso de gratidão, capacidade de ser uma pessoa mais autêntica, senso de significado na vida, apreciação pela vida, experiência de paz, sentimentos de amor e coração aberto, experiência de alegria, experiência de sacralidade na vida cotidiana, capacidade de tolerar sentimentos difíceis ou dolorosos e capacidade de lidar com o estresse, e eles experimentaram uma diminuição significativa nos sentimentos de raiva doentia em comparação com os participantes do subgrupo de não respondedores ($d > 0,80$, $p < 0,01$).

Já a análise qualitativa acerca das experiências subjetivas e dos desafios relacionados ao tratamento com ibogaína foram avaliados considerando as experiências pessoais dos pacientes. Os respondentes ao tratamento forneceram um total de 106 declarações e os não respondedores ao

tratamento 17. Os temas mais frequentemente mencionados em ambos os grupos foram mudanças psicológicas e alívio dos sintomas de transtorno pelo uso de opioides (SUD, do inglês *Substance Use Disorder*). Os que não responderam ao tratamento não fizeram nenhuma declaração sobre mudanças na espiritualidade ou no relacionamento com os outros, em comparação com aproximadamente 17% das declarações feitas pelos respondentes ao tratamento. Em relação aos maiores benefícios associados ao tratamento com ibogaína, os respondentes ao tratamento forneceram um total de 90 declarações e os não respondedores ao tratamento forneceram um total de 14 declarações.

Os temas mais frequentemente mencionados foram benefício psicológico e alívio dos sintomas do transtorno pelo uso de opioides. Os que não responderam ao tratamento não mencionaram nenhum benefício emocional e espiritual; no entanto, esses temas representaram 11% das declarações do grupo que respondeu ao tratamento. Por fim, ao relatar o maior desafio da desintoxicação da ibogaína, os respondentes ao tratamento forneceram um total de 121 declarações e os não respondentes ao tratamento forneceram um total de 29. Os desafios mais frequentemente expressos ocorreram após o tratamento (61% de todos os enunciados). O tema mais frequentemente associado aos desafios pós-tratamento foi a dificuldade de incorporar sua experiência com ibogaína em suas vidas diárias (ou seja, integração; 23% dos que responderam ao tratamento e 21% dos que não responderam ao tratamento). Os desafios que ocorreram durante o tratamento compreenderam 33% de todos os enunciados, sendo os temas mais relatados desafios psicológicos (12% dos respondentes ao tratamento) e problemas relacionados à saúde (21% dos não respondedores ao tratamento). Os desafios pré-tratamento foram mencionados com menos frequência (menos de 1% nos dois grupos) e incluíram problemas psicológicos, emocionais ou relacionados à saúde.

Limitações: O estudo incluiu pacientes de apenas uma clínica. A taxa de resposta foi de 47%, sendo possível que os pacientes não incluídos difiram em relação às suas experiências com o tratamento com a ibogaína. Além disso, os resultados podem ser afetados pelo viés de memória do paciente. Também é possível que os relatos dos pacientes sejam melhor explicados por outros aspectos de sua experiência de desintoxicação residencial, como o apoio social vivenciado durante o tratamento ou pelos efeitos cumulativos dos múltiplos tratamentos psicossociais e médicos tentados pelos pacientes previamente. Os autores não puderam avaliar as propriedades psicométricas do questionário modificado porque o tamanho da amostra era pequeno.

Thomas e Kenneth (2017)

Thomas e Kenneth (2017) realizaram um estudo observacional, com 30 pacientes, para avaliar os desfechos da desintoxicação de opioides utilizando ibogaína. O estudo avaliou o tratamento habitual em duas clínicas privadas de Ensenada (25 pacientes) e Playas de Tijuana (5 pacientes) em Baja California, México.

O tratamento consistiu na administração de ibogaína, seguida de uma estadia na clínica de 3 a 6 dias. A amostra incluiu 25 homens e 5 mulheres, com idade entre $29,0 \pm 9,0$ anos, que buscavam tratamento com ibogaína para desintoxicação por opioides. Foram excluídos indivíduos que estivessem utilizando a ibogaína para outra finalidade (que não fosse o tratamento do transtorno por uso de opioides); com histórico de tratamento prévio com ibogaína; que pareciam ter problemas pessoais, de saúde, social ou outros que os impedisse de cumprir plenamente os requisitos da pesquisa. Como critério de inclusão, os pacientes deveriam fornecer um método confiável de comunicação, por meio do qual os pesquisadores pudessem contatá-los durante o período de acompanhamento do estudo, e informar o contato de pelo menos outra pessoa que fosse próxima para se comunicar com a equipe de pesquisa e fornecer informações sobre o uso de drogas pelo paciente.

No momento de inscrição no estudo, as substâncias citadas como mais problemáticas pelos pacientes foram heroína ($n=14$) e opioides analgésicos prescritos ($n=10$). Os indivíduos eram usuários pesados e relativamente seletivos de opioides, com média de $29,0 \pm 3,2$ dias de uso nos últimos 30 dias. Dezoito pacientes (60%) não relataram uso de estimulantes e 18 (60%) não relataram uso de álcool nos 30 dias anteriores. Apenas três indivíduos relataram cinco ou mais ocasiões de beber pelo menos cinco doses nos 30 dias anteriores. Os indivíduos usavam regularmente pelo menos uma substância opioide por uma média de $5,2 \pm 3,0$ anos consecutivos antes do tratamento. A quantidade média de heroína utilizada pelos participantes da pesquisa era de $1,3 \pm 0,94$ g/dia, sendo a maioria administrada por via intravenosa.

Antes da administração da ibogaína, os indivíduos foram estabilizados com um opioide de ação curta, na maioria das vezes oxicodona, por dois a três dias, em uma faixa de dose de 90 a 270 mg por dia, dividido em três doses. Os indivíduos em uso de opioides de ação prolongada foram instruídos a mudar para opioides de ação curta, pelo menos duas semanas antes do tratamento.

Uma dose total média de $1,540 \pm 920$ mg de hidrocloreto de ibogaína, 94% de pureza, foi administrada a cada indivíduo. Cinco pacientes receberam adicionalmente um extrato bruto da casca da raiz do *T. iboga* (dose média de 1610 ± 1650 mg). O extrato bruto tem um teor total estimado de

alcalóides entre 15% e 50%, sendo esperado que aproximadamente 25% a 50% seja ibogaína. Nenhum opioide foi administrado após o início do tratamento com ibogaína e os indivíduos não receberam nenhum medicamento adicional. O tratamento foi iniciado com uma dose "teste" de ibogaína de 3 mg/kg, normalmente administrada na manhã seguinte, aos pacientes que se abstiveram de usar opioides durante a noite. A dose de teste foi administrada quando os participantes começaram a exibir três ou mais sinais iniciais de abstinência, como inquietação, sudorese, bocejo ou olhos lacrimejantes. Na experiência dos prestadores de tratamento com ibogaína, a dose de teste normalmente tem algum efeito de reduzir os sinais de abstinência, sendo que eles veem a resposta à dose de teste como uma indicação do grau de dependência física dos opioides. Dessa forma, uma dose maior de ibogaína, normalmente quatro vezes a dose de teste, é administrada aproximadamente 2 a 12 horas após a dose de teste. Às vezes, a dose de inundação era seguida por uma dose adicional de ibogaína de 3 a 5 mg/kg, em um intervalo de 1 a 16 horas após a “dose de inundação”.

Na fase pré-tratamento, foi realizada uma avaliação, que incluiu histórico médico, eletrocardiograma e testes de eletrólitos e função hepática. O monitoramento durante todo o tratamento incluiu oximetria de pulso contínua, eletrocardiograma e monitoramento da pressão arterial. O acesso intravenoso foi mantido durante o tratamento, com um profissional da saúde (médico, enfermeiro ou paramédico) presente durante pelo menos as primeiras 24 horas do tratamento. A entrevista inicial do pré-tratamento foi realizada após a chegada do participante à clínica, um a três dias antes da administração da ibogaína. Os indivíduos foram acompanhados em intervalos de 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o tratamento com ibogaína. Um membro da equipe de pesquisa também buscou entrar em contato por telefone com uma pessoa capaz de corroborar, identificada pelo participante do estudo, para verificar, de forma independente, informações sobre o uso de drogas desde o momento da avaliação da linha de base durante até o período de acompanhamento de 12 meses.

Os indivíduos foram avaliados usando o Índice de Gravidade de Dependência (ASI, do inglês *Addiction Severity Index*). O ASI é composto de sete medidas, com itens de conteúdos distintos. A pontuação final, denominada de *ASI Composite* (ASIC), é uma soma dos valores dos itens ASI. Os valores do item ASIC são normalizados em relação aos seus valores máximos possíveis, ponderados igualmente e somados. O total da soma do item, dividido pelo número de itens, produz a pontuação ASIC, com um valor no intervalo de 0 a 1,0. Escores ASIC mais altos indicam maior gravidade do problema.

Os resultados da desintoxicação foram avaliados com a Escala Subjetiva de Retirada de Opioides (SOWS, do inglês *Subjective Opioid Withdrawal Scale*) que consiste em 16 perguntas sobre os sintomas de abstinência, que vai de zero até a escala de quatro pontos. Na linha de base, SOWS foi aplicada uma hora antes da dose de teste. Os intervalos de tempo entre o teste, a dose de inundação e as possíveis dosagens de reforço não foram uniformes entre os indivíduos, porque variava de acordo com as necessidades observadas pelo profissional. O SOWS de acompanhamento foi administrado quando o profissional viu o tratamento completo, sem necessidade de doses adicionais, com o sujeito não exibindo sinais de abstinência. No estudo, o SOWS diminuiu em média 18,7 pontos (de 24,3 a 5,6) em indivíduos que usavam opioides exclusivamente e 8,7 pontos (de 23,1 a 14,4) em indivíduos que abusavam, adicionalmente, de outras substâncias não opioides. A redução média do SOWS após a administração de ibogaína foi de 17 pontos (de 31 a 14), sem um efeito significativo relacionado ao uso de substâncias não opioides.

Testes de diferença nas pontuações ASIC em relação à linha de base em 3, 6, 9, e 12 meses de acompanhamento mostraram a pontuação ASIC significativamente reduzida, indicando melhora em relação à linha de base do pré-tratamento, ficando evidente em todos os momentos pós-tratamento para uso de drogas ($p < 0,001$ em 1, 3, 6, 9 e 12 meses), família/status social ($p < 0,001$ aos 1, 3, 9 e 12 meses; $p < 0,01$ em 6 meses) e status legal ($p < 0,01$ aos 1, 3 e 12 meses; $p < 0,05$ aos 6 e 9 meses).

Testes de não inferioridade na pontuação ASIC em relação a 1 mês no intervalo subsequente de pós-tratamento de 3 a 12 meses, em que os testes foram significativos para família/status social ($p < 0,01$ aos 3 meses; $p < 0,01$ aos 6 e 9 meses) e status legal ($p < 0,01$ aos 3 e 9 meses; $p < 0,05$ aos 6 e 12 meses), indicando que a melhora nessas medidas no intervalo de 1 mês após o tratamento foi mantida posteriormente. As trajetórias individuais na pontuação do uso de drogas ao longo da duração do estudo parecem indicar um efeito de redução do uso de drogas em 1 mês, que é sustentado por até 12 meses em um subgrupo de indivíduos com resultado favorável.

Para toda a amostra de indivíduos, tomada em conjunto com os resultados dos testes emparelhados nas pontuações ASIC, que comparam os pontos de tempo subsequentes com a linha de base do pré-tratamento, os resultados de não inferioridade sugerem uma redução sustentada no uso de drogas em relação à linha de base do pré-tratamento nos 3 a 12 meses do intervalo pós-tratamento, que não atinge a equivalência ao efeito evidente em 1 mês.

Um subconjunto de 12 indivíduos teve resultados favoráveis, definidos como retenção em nove ou 12 meses com reduções de 75% na pontuação do uso de drogas em relação à linha de base

do pré-tratamento. Esse subconjunto de 12 indivíduos com resultados favoráveis não diferiu significativamente dos demais ($n = 18$) em relação a qualquer uma das características demográficas. Os dois grupos não diferiram quanto à substância que eles identificaram como mais problemática, que foi a heroína (Fisher's Exact $p = 0,457$) ou analgésicos opioides prescritos (Fisher's Exact $p = 0,622$), ou se eles relataram o uso intravenoso como a via predominante de administração de heroína (Fisher's Exact $p = 0,709$). O subconjunto de 12 indivíduos com resultados favoráveis teve uma média de $2,0 \pm 1,6$ episódios de tratamento anterior para transtorno pelo uso de opioides, indicando que a ibogaína pode ter proporcionado benefícios distintos para indivíduos com histórico de tratamento previamente malsucedido.

Nove pacientes receberam um tratamento adicional durante os 12 meses após a desintoxicação de opioides com ibogaína, com um total de 10 tratamentos, sendo eles reabilitação residencial ($n = 4$; média de $2,3 \pm 1,1$ meses, intervalo de 0,5 a 3,1 meses), manutenção de agonista de opioides ($n = 3$; média $2,3 \pm 2,2$ meses, intervalo de 1,0 a 4,8 meses) ou um tratamento adicional com ibogaína ($n = 3$). Dois dos 12 pacientes do grupo de resultados favoráveis receberam tratamento adicional, em comparação com sete dos 18 indivíduos restantes (Fisher's Exact $p = 0,249$). Não foram observados efeitos adversos durante o estudo, principalmente eventos cardiovasculares significantes ou outros eventos médicos.

Limitações: estudo com pequeno tamanho amostral. Os desfechos foram avaliados por auto relato, sem verificação laboratorial, sendo a pontuação ASIC a principal medida do resultado do uso de substâncias.

5.3 Série de casos

Kenneth et. al (1999)

Kenneth e colaboradores (1999) apresentaram uma série de casos de um subgrupo de 41 pacientes tratados com ibogaína entre 1962 e 1993, que foram apresentados na *Ibogaine Review Meeting* realizada pelo MDD-NIDA em Rockville, Maryland em 8 de março de 1995. No entanto, apenas 33 casos foram selecionados pelos autores, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) ser dependente de heroína, com ou sem uso de outras substâncias, para então ter indicação de ser tratado com ibogaína e (2) ter sido observado diretamente, por um ou pelos coautores, continuamente no local, durante pelo menos 48 horas após o tratamento com ibogaína. Foram

excluídos 8 pacientes, pois cinco não eram dependentes de opioides e a observação pós-tratamento estava ausente em três pacientes.

Realizou-se entre 1962 e 1963 sete tratamentos com ibogaína nos EUA, sendo que os 26 restantes aconteceram na Holanda entre 1989 e 1993. A amostra de 33 pacientes foi composta por 22 indivíduos do sexo masculino (67%) e 11 do sexo feminino (33%), com idade média entre $27,3 \pm 4,7$ anos. Dos 33 pacientes, 32 eram caucasianos e 1 suriname. A principal via de administração de heroína relatada por 26 pacientes foi a intravenosa, quatro pacientes relataram administrar pela via intranasal e três relataram fumar a heroína. A dose média de uso diário de heroína foi de $0,64 \pm 0,50$ g/dia. Dentre os indivíduos que compunham a amostra, oito (24%) também buscavam tratamento para o uso concomitante de cocaína, tendo uma média de uso diário de cocaína de $1,4 \pm 2,3$ gramas.

Todo o tratamento foi realizado em um quarto ou apartamento de hotel, em que os co-autores observaram continuamente os pacientes por pelo menos 48 horas após a administração da ibogaína. Ambos os coautores que avaliaram e registraram a presença ou ausência de sinais e sintomas de abstinência eram experientes e familiarizados com a síndrome clínica de abstinência de opioides. Havia também observadores no quarto para informarem imediatamente os sintomas de abstinência ou comportamento de busca por drogas, no período em que os coautores estivessem dormindo. Os indivíduos dessa série de casos receberam uma dose média de ibogaína de $19,3 \pm 6,9$ mg / kg (variação de 6 a 29 mg/kg). Os pacientes foram instruídos a administrar o último alimento, líquido, heroína e outras substâncias na noite anterior ao tratamento e receberam a ibogaína aproximadamente 8 a 10 horas depois. Os pacientes em uso de metadona tomaram a última dose de metadona 24 horas antes de receber a ibogaína. Durante o tratamento, os indivíduos foram instruídos a se deitarem em uma sala pouco iluminada e o mais silenciosa possível.

Vinte e cinco pacientes (76%) não apresentaram sinais ou queixas subjetivas nas 24 e 48 horas e não procuraram obter ou tentar usar opioides por pelo menos 72 horas após a dose inicial de ibogaína. Outros quatro pacientes (12%) estavam sem evidência de abstinência, mas mesmo assim optaram por retomar o uso de opioides.

Observou-se que um paciente adicional apresentou sudorese às 24 horas, mas não 48 horas após o tratamento e não procurou obter ou tentou usar opioides dentro de 72 horas após o tratamento. Outro paciente apresentou calafrios que estavam presentes às 24 e 48 horas, mas, no entanto, não procurou obter ou usar opioides por pelo menos 72 horas após o tratamento. Esse paciente em particular usava um grama de heroína por via intravenosa diariamente e recebeu uma

dose de ibogaína de 25 mg/kg. Quatro pacientes pareciam alcançar a resolução da retirada de opioides, a julgar pela ausência de sinais e sintomas subjetivos às 24 e 48 horas, no entanto, retornaram imediatamente ao uso de opioides dentro de 72 horas. Dois desses indivíduos, homens de 26 e 20 anos, reconheceram explicitamente um interesse contínuo em seguir um estilo de vida centrado em heroína, apesar da aparente eliminação dos sinais e sintomas de sua retirada de opioides. Esses dois indivíduos receberam doses de apenas 8 mg/kg, e cada um deles usava aproximadamente apenas 0,1 grama por dia de heroína. Apesar da aparente resolução da síndrome de abstinência de opioides, duas mulheres de 27 anos recaíram imediatamente ao uso continuado de heroína, sendo que elas usavam aproximadamente 0,4 gramas e 0,75 gramas de heroína por dia e receberam 23 e 25 mg/kg de ibogaína, respectivamente.

O único paciente com sinais objetivos claros e queixas subjetivas de abstinência de opioides após o tratamento com ibogaína foi uma mulher de 27 anos, que utilizou uma média de 0,4 gramas de heroína por dia, por via intravenosa, e recebeu 10 mg/kg de ibogaína. Esse caso é o único em que a ibogaína pareceu não proporcionar alívio significativo da síndrome de abstinência dos opioides, pois esse paciente se queixou de náusea, calafrios, dores musculares, sudorese com midríase. Essa paciente saiu do ambiente de tratamento e usou heroína aproximadamente 8 horas após a administração de ibogaína. Considerou-se que a falha da ibogaína nesse caso específico era devida a uma dosagem inadequada ao nível de dependência de opioides do paciente.

Uma paciente de 24 anos, tratada na Holanda em 1993, foi a óbito após 19 horas do tratamento. Essa paciente tinha um histórico de uso intravenoso de heroína, além de fumar 0,6 gramas por dia de heroína, tendo recebido uma dose de ibogaína de 29 mg/kg. A paciente apresentou dor muscular 17 horas após a administração de ibogaína e cerca de uma hora depois ela sofreu uma parada respiratória. O exame patológico forense não revelou uma conclusão definitiva sobre a provável causa da morte, porém foi citado no laudo a falta de informações correlacionando as concentrações de ibogaína com possíveis efeitos tóxicos em humanos.

Apesar do contexto informal de tratamento, os autores evidenciam que existe desvantagens metodológicas comparadas com um cenário de pesquisa clínica convencional. No entanto, as observações feitas nesse cenário parecem fornecer algum suporte para a eficácia da ibogaína no tratamento da retirada aguda de opioides. Além disso, os autores aventam que uma possível modificação molecular da ibogaína poderia resolver os efeitos psicoativos do fármaco.

Limitações: Uma limitação do estudo é o possível viés de autosseleção em uma amostra de indivíduos que tenha sido suficientemente motivada para procurar tratamento com ibogaína na rede não convencional existente. Além disso, o tamanho da amostra era pequeno e os pacientes foram acompanhados por um curto período após o tratamento com a ibogaína. Houve também ausência do escalonamento de doses para avaliar os dados farmacocinéticos e de segurança.

Mash et al. 2000

Mash et al. (2000) desenvolveram um estudo para avaliar os resultados preliminares de eficácia da ibogaína no tratamento da dependência por opioides e cocaína. Os indivíduos incluídos no estudo foram auto-referenciados para desintoxicação hospitalar. Todos os indivíduos foram considerados aptos e submetidos a tratamento após avaliação histórica e exame físico pelo médico. Os participantes não tinham histórico de acidente vascular cerebral (AVC), epilepsia ou distúrbios psicóticos do eixo I. Os resultados do eletrocardiograma e dos exames clínicos laboratoriais estavam dentro dos limites de normalidade.

Os indivíduos participaram de um estudo de 14 dias de internação para determinar a eficácia e a efetividade da ibogaína como um potencial tratamento medicamentoso para a dependência de drogas. Os participantes foram designados para um dos três tratamentos de doses fixas de hidrocloreto de ibogaína (500, 600 ou 800 mg) em condições *open-label*. Na admissão, os pacientes foram avaliados pelo *Addiction Severity Index* e receberam avaliação psiquiátrica estruturada, antes e após o tratamento com a ibogaína (SCID I and II). Nos casos em que as respostas dos participantes foram consideradas questionáveis, devido a sinais de intoxicação ou abstinência, partes das entrevistas foram realizadas novamente, conforme necessário. Informações adicionais sobre o histórico de uso de drogas, bem como condições médicas passadas e atuais, foram reunidas e posteriormente cross-referenciadas para obter precisão por meio de um conjunto abrangente de avaliação psicológica.

Os participantes completaram uma série de instrumentos validados de autorrelato sobre humor e fissura em três diferentes momentos durante o estudo e um mês após a alta do programa de tratamento. A classificação do nível atual de fissura por cocaína ou opioides foi avaliada pelo questionário *Heroin* (HCQN-29) and *Cocaine* (CCQN-45) *Craving Questionnaires*. Os sintomas de depressão foram determinados pelo *Beck Depression Inventory* (BDI).

Foram incluídos 27 dependentes de opioides e cocaína em busca de tratamento, sendo 23 homens e quatro mulheres. A idade média dos participantes era de $34,6 \pm 1,9$ anos para o grupo de dependentes de opioides e $37,5 \pm 2,9$ anos para os dependentes de cocaína. O nível médio de escolaridade foi de $14,0 \pm 0,5$ anos. Todos os participantes atenderam aos critérios do DSM-IV para a dependência de cocaína ou opioides e tiveram testes de urina positivos no momento de entrada no estudo.

A ibogaína foi bem tolerada tanto pelos dependentes de cocaína como pelos dependentes de opioides. Os participantes relataram níveis clinicamente significativos de sintomas depressivos (escore ≥ 11) no momento de entrada no estudo (pré-ibogaína 16,86). Os resultados demonstraram níveis inferiores de sintomas depressivos durante o tratamento hospitalar com ibogaína (pós-ibogaína: 10,43, alta: 3,00). Os escores de depressão foram significativamente mais baixos em um mês após a alta do programa (um mês de seguimento: 2,29) em comparação com aqueles medidos no início do estudo ($p=0,005$). Essa observação sugere um efeito duradouro da administração de dose única de ibogaína no humor e nos sintomas depressivos.

Os indivíduos dependentes de opioides relataram decréscimo significativo na fissura pela droga para todas as escalas do HCQN-29 em 36 horas após o tratamento e os escores médios permaneceram significativamente diminuídos na alta (*desejo de usar*: pré-ibogaína: 4,07; pós-ibogaína: 1,91, alta: 1,22 [$p=0,0001$], *intenção de usar*: pré-ibogaína: 3,26; pós-ibogaína: 1,57; alta: 1,24 [$p=0,0001$]; *antecipação de resultados positivos*: pré-ibogaína: 4,71; pós-ibogaína: 2,63; alta: 1,82 [$0,0001$]; *alívio de estados negativos*: pré-ibogaína: 4,88; pós-ibogaína: 3,67; alta: 2,85 [$0,0001$]; *falta de controle*: pré-ibogaína: 4,18; pós-ibogaína: 3,34; alta: 2,81 [$0,0001$]). Os indivíduos dependentes de cocaína também relataram uma diminuição significativa da fissura por drogas no pós-tratamento e na alta hospitalar em três das cinco escalas de categoria do CCQN-45 (*desejo de usar*: pré-ibogaína: 1,45; pós-ibogaína: 1,10; alta: 1,10 [não significativo]; *intenção de usar*: pré-ibogaína: 1,60; pós-ibogaína: 1,38; alta: 1,29 [não significativo]; *antecipação de resultados positivos*: pré-ibogaína: 2,32; pós-ibogaína: 1,29; alta: 1,38 [$p=0,05$]; *alívio de estados negativos*: pré-ibogaína: 3,10; pós-ibogaína: 1,41; alta: 1,86 [$0,0005$]; *falta de controle*: pré-ibogaína: 4,00; pós-ibogaína: 3,06; alta: 3,19; [$0,002$]). Semelhantemente aos resultados do HCQN-29, as pontuações médias mais baixas para *intenção de usar* no início do estudo podem refletir as circunstâncias e a motivação dos pacientes internados para o tratamento. Esses resultados demonstram uma atenuação imediata e duradoura do desejo enquanto o participante permaneceu em tratamento. Em um mês após a alta do programa, as

respostas dos sujeitos indicaram que eles ainda experimentavam uma diminuição da fissura de cocaína e opioides.

Limitações: estudo do tipo série de casos. Os desfechos foram medidos por autorrelato. Estudo com pequeno tamanho amostral, sem grupo comparador e com curto período de acompanhamento.

Mash et al. 2001

Mash et al (2001) relataram os resultados clínicos do tratamento de dependência por opioides com ibogaína em uma série de casos de 32 pacientes. O estudo foi desenvolvido em uma clínica independente de 12 leitos no Caribe. O programa de tratamento tinha um planejamento de duração de 12 a 14 dias, com os seguintes objetivos: (i) desintoxicação física segura dos opioides; (ii) aconselhamento motivacional; (iii) referenciamento para programas de cuidados posteriores e grupos de apoio comunitários (programas de 12 etapas).

Os pacientes foram auto-referenciados para desintoxicação hospitalar. Todos os pacientes atenderam aos critérios de entrada no estudo e foram submetidos ao tratamento após revisão, por um médico, do histórico e do exame físico. Os pacientes não tinham histórico de AVC, epilepsia ou distúrbios psicóticos de eixo I. Os resultados do eletrocardiograma e dos testes laboratoriais estavam dentro do limite de normalidade. Os participantes receberam dose fixa (800 mg, 10 mg/kg) de hidrocloreto de ibogaína em condições *open-label*. Na admissão, os participantes foram avaliados com o *Addiction Severity Index* e receberam avaliação psiquiátrica estruturada antes e após o tratamento com ibogaína (SCID I e II). Nos casos em que as respostas dos participantes foram consideradas questionáveis devido a sinais de intoxicação ou abstinência, partes das entrevistas foram reconduzidas posteriormente. Informações adicionais em relação ao histórico de uso de drogas e condições médicas passadas e atuais foram coletadas e cross-referenciadas para a acurácia através de uma avaliação psicossocial abrangente.

Dois médicos avaliaram a presença/ausência de 13 sinais físicos tipicamente associados com a abstinência de opioides, baseado em um período de 10 minutos de observação. Foi utilizada a *Objective Opiate Withdrawal Scale* (OOWS) em três medidas durante o período de estada na clínica sob monitoramento médico: 1- uma hora após a administração de ibogaína e 12 horas após a última dose de opioide; 2- 10 a 12 horas após a administração de ibogaína e 24 horas após a última dose de opioide; 3- e 24 horas após a administração de ibogaína e 36 horas após a última dose de opioide.

A autoavaliação dos indivíduos em relação aos sintomas de abstinência foi realizada utilizando o *Opiate-Symptom Checklist (OP-SCL)*, desenvolvido para o estudo. Eles também completaram uma série de instrumentos validados de auto-relato relacionados ao humor e à fissura pela droga em três diferentes pontos durante o estudo dentro de sete a 10 dias após a última dose de opioide. Os indivíduos foram solicitados a fornecer uma avaliação do seu nível atual de fissura por opioides utilizando o *Heroin Craving Questionnaire (HCQN-29)*. O auto-relato de sintomas de depressão foi avaliado com o *Beck Depression Inventory (BDI)*.

A maioria dos participantes era do sexo masculino (69%), branca (82%), com idade média de 33,6 anos e duração média de dependência de 11,1 anos. Todos os participantes atenderam aos critérios diagnósticos do DSM-IV para dependência de opioides e tiveram testes positivos na triagem de urina na entrada do estudo. Todos os indivíduos identificaram os opioides como uma das razões primárias para procurar o tratamento com a ibogaína e demonstraram dependência ativa pela avaliação clínica, observação objetiva e resultados de urina positivos.

A avaliação dos indivíduos pelos médicos demonstrou que a administração da ibogaína trouxe uma desintoxicação rápida da heroína e da metadona. Os escores do OOWS obtidos 10 a 12 horas após a administração de ibogaína foi significativamente mais baixo do que a avaliação obtida uma hora anteriormente à administração da ibogaína ($p < 0,05$). Em 24 horas após a administração da ibogaína, o escore de OOWS foi significativamente mais baixo do que a avaliação pré-ibogaína ($p < 0,05$). Essas avaliações demonstraram os efeitos da ibogaína na abstinência de opioides. Sinais objetivos de abstinência de opioides foram raramente observados e nenhum foi exacerbado nos tempos posteriores. Os resultados sugerem que a ibogaína forneceu um tratamento seguro e efetivo para a abstinência de heroína e metadona.

A autoavaliação dos sintomas de abstinência logo após (<72 horas) a recuperação do tratamento de ibogaína foi significativamente reduzida em relação à avaliação pré-ibogaína e foi comparável ao nível de desconforto relatado na alta do programa, aproximadamente uma semana após. Todos os pacientes foram bem-sucedidos durante o processo de desintoxicação e muitos foram capazes de manter abstinência em relação aos opioides ilícitos e à metadona durante os meses seguintes.

Limitações: estudo do tipo série de casos, com pequeno tamanho amostral, sem grupo comparador e curto período de acompanhamento. Não ficou claro se os resultados de segurança

apresentados se referiam aos pacientes incluídos ou aos resultados de estudos anteriores, portanto, eles não foram apresentados.

Nohler et al., 2017

Nohler et al. (2017) realizaram um estudo com o objetivo de examinar os efeitos longitudinais do tratamento com ibogaína, legalizada para o tratamento da dependência de opioides por um período de 12 meses. Trata-se de estudo observacional, que mediu a gravidade da dependência como desfecho primário em 14 participantes (50% femininos), ao longo de 12 meses após o tratamento, usando o índice *Addiction Severity Index-Lite* (ASI-Lite), seguindo um único tratamento com ibogaína, realizado em uma dentre duas diferentes clínicas (de dois diferentes fornecedores).

Os desfechos secundários de sintomas depressivos foram avaliados pelo *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II). A escala subjetiva *Subjective Opioid Withdrawal Scale* (SOWS) foi aplicada antes e imediatamente após o tratamento com ibogaína para medir os sintomas de abstinência de opioide.

A ibogaína foi prescrita de acordo com a autorização regulatória na Nova Zelândia. Os participantes que procuraram o tratamento voluntariamente foram recrutados por dois fornecedores (Fornecedor 1 e Fornecedor 2) oferecendo tratamentos privados com ibogaína. O Fornecedor 1 ofereceu tratamento com ibogaína em uma clínica localizada no norte da Nova Zelândia, por um médico qualificado. O Fornecedor 2 foi um conselheiro que ofereceu tratamento com ibogaína em um ambiente privado, com um médico colaborador para cada paciente e um psiquiatra da comunidade. Ambos forneceram um período de supervisão após o tratamento, que se estendeu tipicamente até três dias, durante o qual foi monitorada a alimentação, o exercício e o sono. Pacientes do Fornecedor 1 continuaram com acompanhamento por períodos de mais de uma semana após o tratamento. Já pacientes do Fornecedor 2 usualmente não eram mais acompanhados em quatro dias após o tratamento. Apesar do maior volume de tratamento do Fornecedor 1, eles contribuíram com apenas um participante, devido ao engajamento limitado com esse estudo. O Fornecedor 2 contribuiu com 13 de 14 pacientes do estudo.

Os critérios de inclusão foram: procurar tratamento de forma voluntária, sem coerção; idade maior do que 18 anos; capacidade de comunicar em inglês; prover informação para um afiliado contactado pelo estudo para fornecer dados; compromisso de contato regular por doze meses após o tratamento via telefone ou Skype. Critérios de exclusão foram: outra razão para procurar o tratamento com ibogaína (que não fosse a dependência de opioide); ter recebido tratamento com ibogaína em

uma ocasião prévia; apresentar alguma dificuldade pessoal, situacional, de saúde, social ou outra que atrapalharia adesão completa aos requerimentos do estudo; aqueles incapazes de fornecer consentimento informado.

Os participantes receberam doses de ibogaína com cápsulas de 200 mg. Inicialmente, ambos os fornecedores importavam a ibogaína de um fabricante europeu (com 98,5% de pureza) por um importador registrado da Nova Zelândia. Subsequentemente, o Fornecedor 2 iniciou o uso do Remogen™, um produto canadense, avaliado como com 99,5% de pureza. Dos 14 participantes, 42,9% receberam o Remogen™.

Participantes ingeriram a última dose de opioide entre 12 e 33 horas (média 20,2, desvio padrão 9,6) antes do tratamento da ibogaína. Todos fizeram jejum antes da dose. Os participantes receberam entre 25–55 mg/kg (média 31,4, desvio padrão 7,6) de ibogaína com uso concomitante de benzodiazepínicos e sedativos em muitos casos. Os tratamentos começaram no início da tarde e envolveram múltiplas doses de 24-96 horas (média de 57 horas). A dose inicial foi selecionada baseando-se nas características dos pacientes (saúde física e mental, idade, aptidão física e uso de drogas) e a experiência do fornecedor. A dose foi ajustada baseado na resposta do paciente e na avaliação do fornecedor através da observação e dos questionários (SOWS, mudanças na propriocepção, interocepção, humor). Uma dose teste de 200 mg, administrada quando o paciente estava suficientemente em abstinência, foi seguida de uma dose maior entre 1-4 horas (400–600 mg), seguida mais rapidamente por doses menores (por exemplo, 200 mg em intervalos de 20 minutos) até que o fornecedor determinasse que o nível apropriado da dose tivesse sido atingido.

Os dados foram coletados a partir de 14 entrevistas, que incluíram a linha de base antes do tratamento (entrevista 1); entrevista imediatamente após o tratamento (entrevista 2); e 12 meses de entrevistas (3–14, correspondendo aos meses de 1–12 após o tratamento). As entrevistas foram conduzidas pessoalmente na linha de base e imediatamente após o tratamento, por pesquisador treinado em administrar o ASI-Lite e o BDIII. As demais entrevistas foram conduzidas de forma pessoal para 28,6% dos participantes, com as avaliações restantes sendo realizadas por Skype ou por telefone. Dois participantes preferiram completar as respostas por cartas.

A medida de desfecho primário foi o ASI-Lite, administrado na linha de base e nos meses 1, 3, 6, 9, e 12 após o tratamento. O instrumento adota uma entrevista clínica de 40 minutos que indica a gravidade dos problemas em sete áreas comuns da vida diária: estado médico, emprego, uso de álcool,

uso de outra droga, estado legal, relações familiares e sociais e estado psiquiátrico. Os sintomas e problemas foram medidos nos 30 dias precedentes, com maiores escores representando uma maior gravidade. O BDI-II foi administrado para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos na linha de base, imediatamente após o tratamento e em intervalos de 3 meses, geralmente correspondendo à administração do ASI. O SOWS foi administrado mais próximo possível do pré e pós tratamento pelo investigador, para determinar a experiência de abstinência do participante, na linha de base e até 72 horas após a dose inicial, para avaliar a resposta do indivíduo ao tratamento. Verificação biológica do uso da droga envolveu duas triagens de urina durante o período de seguimento, com uma terceira triagem na última entrevista (entrevista 14).

A idade dos pacientes variou de 28 a 47 anos (média de 38, desvio padrão de 4,8), 50% eram mulheres e todas foram identificadas como caucasianos. Participantes tinham sintomas depressivos moderados na linha de base (média 22,1, desvio padrão 10,8). Eles tinham recebido uma média de 4,8 tratamentos para dependência de drogas (variação de 0-20), com 58% sendo de desintoxicação. No momento do tratamento, 71% (n= 10) estavam recebendo metadona de manutenção. Dados do ASI-Lite da linha de base mostram que, nos 30 dias que antecederam ao tratamento, os pacientes tinham usado opioides por aproximadamente 28,8 dias. Metadona foi relatada como a droga primária da dependência (n=10), seguida por codeína (n=3) e sementes de papoula (n=1). Seis pacientes relataram que também usaram outros opioides nos 30 dias precedentes ao estudo, sendo eles morfina (n=3), codeína (n=2) e buprenorfina (n=1). Durante o tratamento, 10 participantes dentre os 13 do Fornecedor 2, receberam ondansetrona, diazepam e zopiclone. O único paciente do Fornecedor 1 também recebeu ondansetrona e zopiclone. Um paciente do Fornecedor 1 morreu durante o tratamento, antes que ele fosse formalmente inscrito no estudo. As investigações responsabilizaram o Fornecedor 1 pela morte, mas não forneceram explicação médica para a causa.

As avaliações SOWS mostraram uma significativa redução de sintomas de abstinência a partir da linha de base até as 24 horas após a administração (p=0,015). Das sete subescalas do ASI-Lite, apenas o componente droga mostrou uma diminuição significativa ao longo do tempo (p=0,002). Houve uma diminuição de 80% no escore de 0,32 na linha de base até 0,006 nos 12 meses (p=0,004). Os escores do BDI-II diminuíram significativamente ao longo do tempo (p < 0,001), com uma redução significativa vista no 1º mês após o tratamento (média = 22,1 v 9,3) e continuou até o final dos doze meses (média = 4,4), indicando uma diminuição progressiva nos sintomas de depressão. Reduções do uso de outras drogas e de álcool foram relatadas por 21% dos participantes (n=14), aos três e seis

meses. Dentre os 11 participantes acompanhados nos 12 meses restantes, 55% relataram ter reduzido o uso de álcool. Pacientes com dados parciais (n = 4) também mostraram reduções nos escores do uso de droga ASI-Lite e nos problemas sociais e familiares. Um paciente inscrito no estudo morreu durante o tratamento. Os sintomas de abstinência ao opioide foram reduzidos com um único tratamento com ibogaína e atingiu a cessação do uso de opioides ou o uso reduzido sustentado em indivíduos acompanhados por 12 meses.

Limitações: trata-se de uma série de casos com amostra pequena (n=14). Ocorreram, ainda, algumas perdas ao longo do tempo de seguimento (12 meses). Houve variabilidade entre a forma de tratamento e acompanhamento dos indivíduos. Os dados que permitiram analisar os resultados foram baseados principalmente em sintomas e avaliações subjetivas.

Mash et al. 2018

Mash et al. (2018) conduziram um estudo aberto para avaliar a eficácia e a efetividade da ibogaína no tratamento de pacientes em busca de desintoxicação por opioides e cocaína. Os indivíduos participaram de um estudo hospitalar de 12 dias para determinar a segurança e a eficácia das ibogaína no tratamento farmacológico para o manejo dos sintomas de abstinência. O estudo foi realizado em uma instalação independente de 12 leitos no Caribe. O programa de tratamento tinha uma duração planejada de 12 dias e estabeleceu os seguintes objetivos: (i) desintoxicação física segura de opioides ou cocaína; (ii) aconselhamento motivacional; (iii) referenciamento para programas de cuidados posteriores e grupos de apoio (programas de 12 etapas). Os indivíduos foram auto-referidos para desintoxicação hospitalar. Todos os participantes foram avaliados por um médico em relação à história e exame físico, resultados clínicos laboratoriais e eletrocardiogramas para a inclusão no estudo. Os resultados do eletrocardiograma e dos exames laboratoriais estavam dentro dos limites de normalidade no momento de entrada no estudo. Os critérios de exclusão incluíam história de AVC, epilepsia e desordens psiquiátricas de eixo I, patologia cardiovascular e hepática e HIV/AIDS.

Foi administrado hidrocloreto de ibogaína por via oral, concentração de 8 a 12 mg/kg, em cápsulas de gel em condições *open-label*. No momento de entrada no estudo, os pacientes dependentes de opioides foram trocados para sulfato de morfina (solução oral de morfina de 10 mg/5 ml) para o controle da retirada do opioide anterior à desintoxicação com ibogaína. As avaliações de segurança incluíram exames físicos, avaliações pelos médicos dos eventos adversos (EA), testes laboratoriais de segurança, sinais vitais, avaliação do ECG de uma a 24 h. Na admissão, os pacientes foram avaliados com o *Addiction Severity Index* e participaram do *Structured Clinical Interview for*

DSM-IV Axis I Disorders (SCID I). Nos casos em que as respostas do participante foram consideradas questionáveis devido a sinais de intoxicação ou abstinência, partes de todas as entrevistas foram posteriormente reconduzidas, conforme necessário. Uma avaliação psicossocial abrangente foi usada para obter informações adicionais sobre o histórico de uso de drogas, e condições médicas passadas e atuais foram posteriormente cruzadas para garantir precisão. Os médicos avaliaram os sinais e sintomas de retirada de opioides no dia do tratamento, antes e depois da administração da ibogaína (OOWS, intervalo de 0 a 13).

Os participantes completaram uma série de instrumentos validados de auto-relato para avaliar a fissura pela droga e o humor em diferentes momentos durante o estudo e, se disponível, um mês após a alta. A classificação do nível atual de fissura por cocaína ou opioides usando o *Heroin (HCQ-29) and Cocaine (CCQ-45) Craving Questionnaires*. Os sintomas de depressão foram avaliados usando o *Beck Depression Inventory version II (BDI-II)*, *Profile of Moods (POMS, 2ª edição)* e *Symptoms Checklist-90 scales (SCL-90)*. Um terapeuta licenciado forneceu suporte psicológico durante e após a administração de ibogaína.

Foram incluídos 191 pacientes, sendo 144 homens e 47 mulheres. Todos os pacientes atenderam aos critérios do DSM-IV para dependência de cocaína ou opioides e demonstraram uso ativo, com resultados positivos para os testes de urina no momento de entrada no estudo. Dentre os participantes incluídos, a idade média dos dependentes de opioides foi de $35,8 \pm 9,9$ anos. Os indivíduos tiveram pelo menos $5,5 \pm 7,2$ internações para tratamentos prévios por dependência de opioides e $19,2 \pm 13,0$ dias de uso no mês anterior ao tratamento. O uso ao longo da vida foi de $11,2 \pm 8,6$ anos. A maioria dos participantes era caucasiano (95,1%) e do sexo masculino (67%). Houve uma alta taxa de transtornos depressivos, com 52,9% atendendo aos critérios para transtorno depressivo maior ou depressão SOE.

A idade média dos dependentes de cocaína foi de $36,1 \pm 9,1$ anos e o tempo de uso ao longo da vida foi de $13,1 \pm 6,4$ anos. Um total de 78,7% era caucasiano e 85% era do sexo masculino. O número de tratamentos anteriores para abuso de drogas foi de $5,1 \pm 3,1$, confirmando uma alta taxa de recaída nos usuários de cocaína procurando tratamento com ibogaína. A taxa de transtornos depressivos foi de 40,4%, um pouco menor do que para os indivíduos atendendo ao critério para os dependentes de opioides. Em contraste, foi observada uma taxa mais elevada de comorbidades para transtorno afetivo bipolar (23,6%) em comparação com os dependentes de opioides. A prevalência de

transtorno de déficit de atenção (22,5%) também foi mais alta em comparação com os dependentes de cocaína (5,9%).

A ibogaína foi bem tolerada, sendo náusea, vômito e marcha atáxica os efeitos adversos mais comuns observados logo após a administração do medicamento. Não foram observadas alterações no exame físico ou nos testes laboratoriais de segurança em todas as faixas de doses administradas. A maioria dos participantes relataram alterações perceptivas durante a fase de absorção da ibogaína, que desapareceram geralmente dentro de 4-6 h após a administração. Cefaléia também foi uma queixa comum, relatada pós-dose em 7% dos indivíduos; toda as queixas, exceto uma, de cefaléia pós-ibogaína foram relatadas por dependentes de opioides. Não ocorreram efeitos adversos graves. Ocorreu hipotensão ortostática em 5% dos pacientes e aproximadamente 2% deles foram considerados de gravidade moderada. Foram observados vários casos de hipotensão ortostática e de bradicardia logo após a administração de ibogaína em indivíduos dependentes de cocaína. Esse efeito não foi observado nos usuários de opioides.

Depleção de volume (aguda ou subaguda), que foi uma consequência provável do abuso de cocaína, foi avaliada pelo cardiologista como sendo provavelmente a desencadeadora da hipotensão ortostática, uma vez que a administração de fluidos intravenosos rapidamente normalizou a bradicardia sintomática e a hipotensão. Diante dessa observação, foi realizada rotineiramente a administração de fluidos intravenosos 1 h antes da administração da ibogaína para todos pacientes, a fim de garantir a segurança, independentemente do tipo de transtorno de dependência por droga. Não houve efeitos adversos oculares ou visuais nos exames médicos pós-dose; nenhum dos pacientes reclamou de secura ocular pronunciada, dor, vermelhidão ou desconforto ocular. Os resultados dos testes clínicos laboratoriais estavam dentro do limite de normalidade para a contagem de células sanguíneas brancas, níveis de neutrófilos, níveis de sódio e potássio. A função hepática (ALT, AST, ALP e GGT) estava inalterada em relação à linha de base após a administração de ibogaína.

Os sintomas de abstinência de opioides foram registrados antes da administração da ibogaína, aproximadamente 12 h após a última dose de morfina oral. Os escores na escala OOWS variaram entre três e 13. Os menores escores pré-dose foram observados em indivíduos que estavam interrompendo o uso de metadona, o que provavelmente responde ao menor número de sinais e sintomas agudos de abstinência observados em alguns dependentes de opioides que substituíram a metadona por morfina oral. Os sinais e sintomas de abstinência pós-dose avaliados pelo médico foram marcadamente

reduzidos em comparação com a linha de base, sendo que os escores variaram de zero a dois pontos. Os sinais objetivos da retirada de opioides foram leves e nenhum foi exacerbado posteriormente.

Os indivíduos dependentes de opioides relataram diminuição significativa da fissura por drogas nos cinco domínios do questionário HCQ-29 no pós-tratamento e nas medidas de um mês de acompanhamento em relação à linha de base (1- *emocionalidade - humor rebaixado*: pré-ibogaína: 3,51 [0,22], alta: 2,02 [0,14], um mês: 1,69 [0,19], $p=0,0001$; 2- *objetivo - fissura ou intenção de usar drogas no momento*: pré-ibogaína: 4,10 [0,23], alta: 2,21 [0,15], um mês: 2,04 [0,22], $p=0,0001$; 3- *compulsão - falta de confiança na capacidade de parar de usar drogas*: pré-ibogaína: 3,23 [0,19], alta: 2,04 [0,13], um mês: 1,64 [0,14], $p=0,0001$; 4- *expectativa - benefícios positivos esperados do uso de drogas*: pré-ibogaína: 4,51 (0,20), alta: 3,74 (0,19), um mês: 2,90 (0,29), $p=0,0001$ / pré-ibogaína: $n=75$, alta: $n=74$ e um mês: $n=37$).

O questionário CCQ-29 demonstrou que a ibogaína foi efetiva em bloquear a fissura por drogas nos dependentes por cocaína (1- *emocionalidade - estado de humor rebaixado*: pré-ibogaína: 1,85 (0,13), alta: 1,09 (0,03), um mês: 1,19 (0,05), $p=0,0001$; 2- *objetivo - fissura ou intenção de usar drogas agora*: pré-ibogaína: 2,60 (0,14), alta: 1,54 (0,20), um mês: 1,57 (0,09), $p=0,0001$; 3- *compulsão - falta de confiança na capacidade de parar de usar drogas*: pré-ibogaína: 4,27 (0,16), alta: 2,95 (0,13), um mês: 3,15 (0,20), $p=0,0001$; 4- *expectativa - benefícios positivos esperados do uso de drogas*: pré-ibogaína: 2,51 (0,14), alta: 1,93 (0,11), um mês: 1,76 (0,20), $p=0,0003$ / pré-ibogaína: $n=81$, alta: $n=79$, um mês: 32). Resultados similares foram obtidos utilizando a escala *Minnesota Cocaine Craving Scale - MCCS* (1- *intensidade da fissura*: pré-ibogaína: 5,51 (0,38) ($n=83$), alta: 1,47 (0,14) ($n=74$), um mês: 1,96 (0,23) ($n=25$), $p=0,0001$; 2- *frequência da fissura*: pré-ibogaína: 2,28 (0,19) ($n=83$), alta: 0,29 (0,10) ($n=75$), um mês: 0,52 (0,51) ($n=25$), $p=0,0001$; 3- *duração da fissura*: pré-ibogaína: 2,51 (0,24) ($n=81$), alta: 1,36 (0,14) ($n=73$), um mês: 1,21 (0,12) ($n=24$), $p=0,0001$). Foi observada redução significativa na intensidade das medidas auto-relatadas de fissura por cocaína na alta do programa.

A gravidade da depressão foi determinada antes e após a ibogaína com o BDI e comparado com os escores auto-relatados nas escalas POMS e SCL-90-R, quando disponíveis. As médias de escores totais de BDI foram significativamente reduzidas após um mês de acompanhamento em relação à linha de base e à alta para os dependentes de opioides (pré-ibogaína: 16,5 (3,8) ($n=88$), alta: 8,9 (2,1) ($n=82$), um mês: 4,5 (1,9) ($n=32$), $p=0,0001$). O uso de ibogaína foi associado com uma rápida melhora dos escores de humor para os dependentes de opióide nas três escalas avaliadas (*POMS*: pré-

ibogaína: 22,1 (14,7) (n = 85), alta: 10,8 (11,2) (n = 87), um mês: 5,8 (7,3) (n = 30), p=0,01; SCL-90-R: pré-ibogaína: 1,7 (0,9) (n = 85), alta: 0,8 (0,7) (n = 86), um mês: 0,4 (0,6) (n = 28) p=0,001).

Os escores de humor foram significativamente melhorados após a administração de ibogaína no grupo de dependentes de cocaína em todos os pontos (*BDI*: pré-ibogaína: 14,3 (3,9) (n=82), alta: 4,2 (1,0) (n=76), um mês: 4,5 (1,5) (n=35), p=0,0001; *POMS*: pré-ibogaína: 19,4 (15,4) (n=81), alta: 7,1 (6,7) (n=76), um mês: 5,8 (5,2) (n=35), p=0,0001; *SCL-90-R*: pré-ibogaína: 1,2 (0,9) (n=81), alta: 0,5 (0,6) (n=81), um mês: 0,3 (0,3) (n=32), p=0,0001). Comparado aos sujeitos dependentes de opioides, os escores médios totais de BDI mostraram um declínio mais rápido e melhora nos sintomas de depressão autorreferidos na alta. Os indivíduos do grupo da cocaína tiveram uma pontuação mais baixa nas três avaliações da alta e nas avaliações de acompanhamento de um mês.

De acordo com os auto-relatos em relação ao tratamento, as doses de ibogaína (10-12 mg/kg) produziram alterações e alucinações visuais, começando aproximadamente 30-45 min após a ingestão. Alterações da senso-percepção incluíram relatos de imagens visuais, alterações no curso e no conteúdo do pensamento, hipersensibilidade auditiva. A maioria dos indivíduos relataram experiências de recordação de sonhos vívidos com duração entre 4 e 8 h, após as quais houve uma mudança abrupta na sensopercepção para um período mais tranquilo, de introspecção profunda.

Limitações: estudo do tipo série e casos, com pequeno tamanho amostral, sem grupo comparador e com curto período de acompanhamento.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

6.1 Ensaio clínico

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés do ensaio clínico fase I foi realizada utilizando-se a ferramenta *Risk of Bias (RoB) Table* da Cochrane. Essa ferramenta avalia a qualidade metodológica dos ensaios clínicos de acordo com sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses (HIGGINS, 2011).

Os gráficos de risco de viés foram gerados utilizando o software Review Manager 5 (REVMAN 5.1), da Cochrane (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Gráfico de risco de viés: revisão do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagem no estudo incluído.

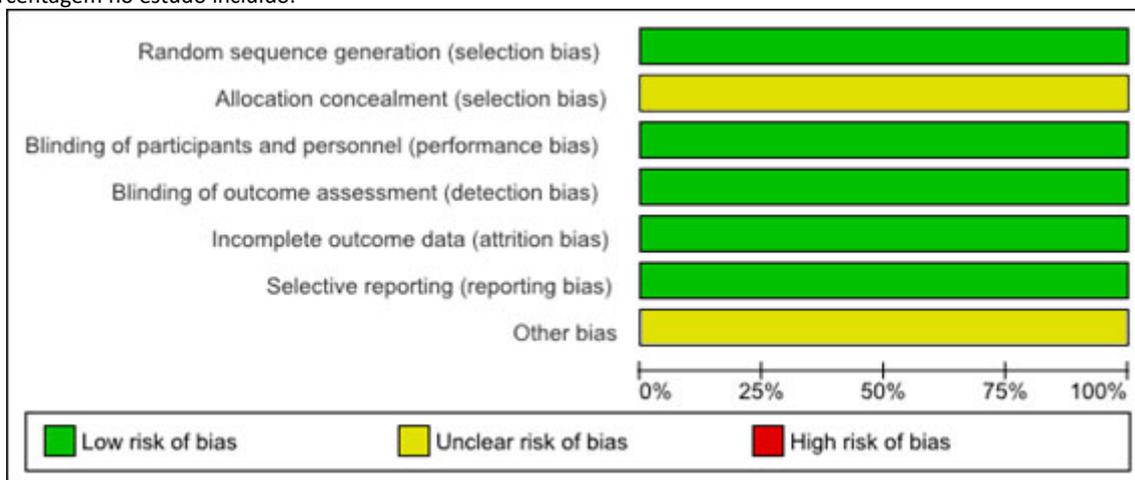
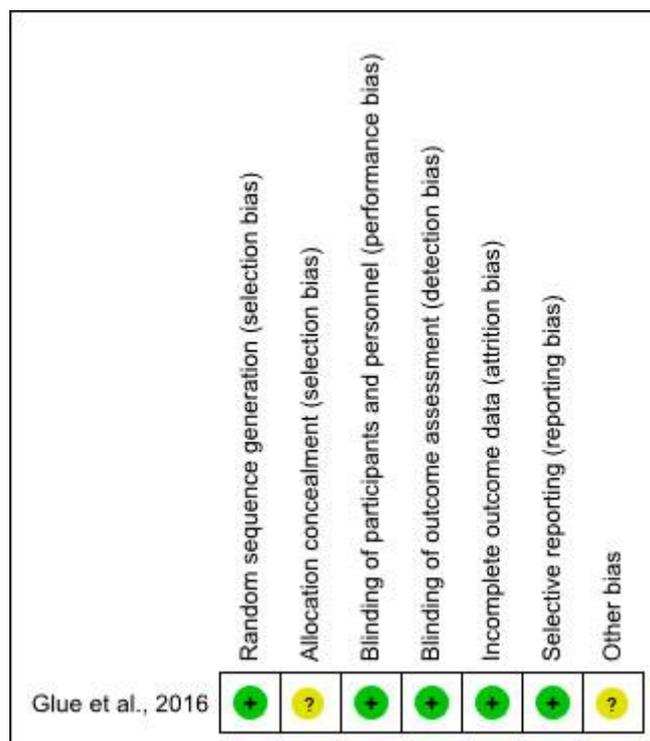


Figura 3 - Gráfico de resumo do risco de viés: revisão do julgamento dos autores para cada tipo de risco de viés analisado no estudo.



Os dados quanto ao sigilo da alocação não foram especificados de forma clara: não foi descrito como os recipientes ou os envelopes dos medicamentos estavam numerados, selados ou se eram opacos. Dessa forma, não foram descritas informações suficientes para avaliar o viés do sigilo da alocação. Porém, para gerar a sequência de alocação dos pacientes nos grupos placebo ou intervenção, foi utilizado um gerador de números aleatórios no computador. Foi realizado cegamento dos participantes e dos cuidadores, sendo considerado improvável que ele tenha sido quebrado. Os parâmetros relacionados aos efeitos adversos e os resultados do ECG parecem não ter sido suscetíveis à influência dos avaliadores. Não houve dados perdidos, sendo que os 27 participantes que entraram no estudo foram incluídos na análise dos resultados, o que torna o risco do viés baixo. No entanto, cada participante apresentou um tempo individual para reiniciar a terapia de substituição do opioide e finalizarem a participação no estudo. Porém, esse fato não afetou os resultados principais. Todos os desfechos pré-especificados foram relatados e não houve omissão aparente de desfechos. Não havia informação suficiente para avaliar a presença de outros vieses.

Como limitação da generalização dos resultados, aspectos do desenho do estudo tornaram o tempo para reintrodução da terapia de substituição do opioide confuso, mas a avaliação da eficácia não era um objetivo primário do estudo. O tamanho amostral foi pequeno e o tempo de seguimento

(72 horas após administração da droga) foi demasiado curto para se avaliar com precisão a segurança e a eficácia da noribogaína. Portanto, o estudo permitiu avaliar a tolerabilidade e a segurança imediatas em um pequeno tamanho amostral, além da farmacocinética e farmacodinâmica, e a extrapolação desses dados de segurança para a população geral deve ser feita com cautela.

6.2 Estudos de coorte

Para a avaliação da qualidade dos estudos de coorte, foi utilizada a escala *Newcastle-Ottawa*. Essa ferramenta utiliza um 'sistema estelar' para avaliar três perspectivas amplas: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a averiguação da exposição ou desfecho de interesse para estudos. As categorias “seleção” e “desfechos” podem receber no máximo uma estrela (*) para cada subitem numerado, enquanto a categoria “comparabilidade” pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima é de nove estrelas e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica (WELLS, 1999).

A avaliação da qualidade metodológica, segundo a escala de *Newcastle-Ottawa*, dos estudos de coorte incluídos no PTC está sintetizada no Quadro 5.

Quadro 5. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros		Schenberg et al. (2014)	Davis et. al (2016)	Thomas e Kenneth (2017)	Alan et. al (2018)
Seleção	1. Representatividade do grupo exposto na coorte	-	-	-	-
	2. Representatividade do grupo não exposto na coorte	-	-	-	-
	3. Determinação da exposição ou intervenção	-	-	-	-
	4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	-	-	-
Comparabilidade	5. Estudo controlado	-	-	-	-
Desfecho	6. Avaliação do desfecho	-	-	-	-
	7. Tempo de acompanhamento	-	-	*	-
	8. Adequação do acompanhamento.	-	-	*	-

Total	1	0	2	0
-------	---	---	---	---

Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 8), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

Schenberg et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo, que incluiu pacientes tratados com ibogaína, selecionados de uma única clínica privada de Curitiba. O estudo possuía pequeno tamanho amostral e não tinha um grupo comparador. Os desfechos de efetividade foram avaliados por autorrelato, por meio de uma entrevista não estruturada, realizada por telefone. Portanto, o estudo foi pontuado apenas para o item-4 da escala e foi considerado de qualidade criticamente baixa.

Davis et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo, com pacientes de uma clínica do México. O contato com os participantes foi realizado por e-mail em 2015, mas apenas 88 de 285 foram incluídos. Não houve grupo comparador, o estudo foi aberto, cerca de 20% dos dados foram perdidos ao longo do acompanhamento e houve variação do tratamento entre os participantes, o que compromete a validade interna e externa do estudo. O estudo não foi pontuado e foi considerado de qualidade criticamente baixa.

Thomas e Kenneth (2017) realizaram uma coorte prospectiva, com 30 pacientes de duas clínicas do México. O estudo não possuía grupo comparador. Nove pacientes realizaram um tratamento adicional de desintoxicação durante os 12 meses de seguimento. O estudo foi pontuado no item-7, devido ao fato de o tempo de acompanhamento ter sido de um ano, considerado suficiente para avaliação dos desfechos; e no item-8 pelo fato de todos os 30 pacientes terem sido acompanhados durante os doze meses. O estudo foi considerado de qualidade criticamente baixa.

Alan et. al (2018) realizaram um estudo retrospectivo, com pacientes tratados em uma única clínica do México, que estavam dispostos a responder anonimamente um questionário online. Dentre os 285 pacientes contatados, apenas 73 preencheram o questionário final. O estudo não possuía grupo comparador. Os efeitos subjetivos da efetividade da ibogaína foram avaliados por um modelo de questionário online. O estudo foi considerado de qualidade criticamente baixa.

6.3 Séries de casos

Não foi possível avaliar a qualidade metodológica das séries de casos, devido à ausência de instrumentos validados para esse fim. Entretanto, esse tipo de estudo é considerado como nível muito baixo de evidência pelo sistema GRADE (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Existem dois estudos em andamento registrados no *clinicaltrials.gov* sobre o tratamento de dependência química com Ibogaína:

- **Preliminary Efficacy and Safety of Ibogaine in the Treatment of Methadone Detoxification (NCT04003948)**

Ensaio clínico fase II, que será realizado em colaboração com o Hospital *Sant Joan* em Reus, Espanha, no qual 20 pacientes dependentes de metadona serão recrutados, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da Ibogaína no tratamento da dependência de metadona. Haverá cegamento para os pacientes, investigadores, profissional de saúde e analista dos resultados. Os pacientes serão randomizados em dois grupos: um recebendo seis doses de 100 mg de ibogaína e o outro recebendo doses ascendentes de ibogaína (100-200-300-400-500-600). As doses de metadona serão reduzidas progressivamente. O estudo estava programado para iniciar em outubro de 2019 e terminar em dezembro de 2020.

- **Ibogaine in the Treatment of Alcoholism: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Escalating-dose, Phase 2 Trial (NCT03380728)**

Ensaio clínico fase II, com o objetivo de avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de doses escalonadas de ibogaína em 12 pacientes alcoólatras. Cada paciente será hospitalizado por 20 dias e receberá três doses escalonadas de ibogaína. Os primeiros três pacientes receberão doses orais de 20 a 400 mg de ibogaína em um desenho aberto (*open-label*). Se as três maiores doses (240, 320 e 400 mg) forem bem toleradas, os próximos nove voluntários receberão essas doses ou o placebo de forma randomizada. Os voluntários serão avaliados nos dias 7, 14 e 21 e 1, 3, 6 e 12 meses após a alta hospitalar para monitorar o consumo de álcool e outras drogas. O estudo será realizado no Brasil e será cego para os participantes, os responsáveis pelo cuidado com o paciente, o investigador e o analista dos resultados. A data estimada para início do estudo é janeiro de 2020 e para término dezembro de 2022.

Além disso, estão sendo conduzidos estudos pré-clínicos com animais, com o objetivo de avaliar o uso da 18-metoxicoronaridina, metabólito da noribogaína, como uma alternativa, com menos efeitos adversos, para o tratamento de transtornos por uso de drogas

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Não foram localizadas, em outubro de 2019, avaliações do uso da ibogaína para o tratamento de transtornos por uso de substâncias nas agências Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE/Reino Unido)*, *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)* e *New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)*.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia, efetividade e segurança da ibogaína para o tratamento de transtornos por uso de heroína, cocaína e crack são incipientes. Os estudos atualmente disponíveis são um ensaio clínico fase 1B (que objetivou avaliar apenas a segurança e não a eficácia); estudos observacionais longitudinais, que mais se assemelham a séries de casos e de qualidade metodológica criticamente baixa; além de séries de casos. Os estudos possuem pequeno tamanho amostral e curto período de acompanhamento. Todos, exceto o ensaio clínico, são estudos abertos, não aleatorizados, sem grupo comparador.

A evidência aponta para algum benefício clínico da ibogaína na redução dos sintomas de abstinência, estimados principalmente por escalas validadas de avaliação da gravidade da dependência, da fissura e de alterações do humor. Entretanto, diante do curto período de acompanhamento da maioria dos estudos, não foi possível determinar o benefício da substância quanto à ocorrência de recaídas após a desintoxicação. Em relação à segurança, exceto o ensaio clínico (que também apresentou curto período de acompanhamento e pequeno tamanho amostral), os estudos não forneceram uma descrição satisfatória sobre a ocorrência de efeitos adversos. As reações mais comuns foram náusea, vômito, ataxia, bradicardia e alterações visuais. Houve uma relação direta da concentração da ibogaína com o aumento do intervalo QT no eletrocardiograma, que consistiu em um dos efeitos adversos mais significativos clinicamente. Efeitos adversos graves foram relativamente raros.

É necessário considerar que os transtornos por uso de heroína, cocaína e crack são de difícil manejo. O uso abusivo e a dependência estão associados à tolerância, situação que faz com que sejam utilizadas doses cada vez mais elevadas da droga para a obtenção dos mesmos efeitos; e a sintomas graves de abstinência, com ocorrência de sintomas depressivos intensos e de ideação suicida. Além disso, é comum que os indivíduos estejam envolvidos em situações de violência, desemprego e isolamento social.

Diante do exposto, existe uma evidência fraca a muito fraca a favor da utilização da ibogaína no tratamento de transtornos por uso de heroína, cocaína e crack. Estudos adicionais devem ser realizados para se determinar a eficácia, a efetividade e a segurança da ibogaína, inclusive, comparada a outros tratamentos farmacológicos e psicoterápicos existentes. Possivelmente, o tratamento com ibogaína pode se apresentar como uma abordagem terapêutica alternativa para os casos de usuários que são refratários aos tratamentos convencionais já estabelecidos.

REFERÊNCIAS

ALPER, K R *et al.* Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *The American journal on addictions*, v. 8, n. 3, p. 234–242, 1999.

Alper KR. Chapter 1 Ibogaine: A review. *The Alkaloids*. 2001; 56:1-38. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56005-8](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56005-8).

American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. - 5ª edição (DSM-5). Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnosico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>. Acesso em: out. de 2019.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ibogaína não pode ser vendida no Brasil. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em out. de 2019.

Badawy AA. Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention. *Egypt J Basic Clin Pharmacol*. 2019;9. doi: 10.32527/2019/101415. PubMed PMID: 31105983; PubMed Central PMCID: PMC6520243.

Brasil. Prefeitura Municipal de Florianópolis. Secretaria Municipal de Saúde. Protocolo de atenção em saúde mental. Tubarão: Ed. Copiart, 2010.

Brasil. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Diretrizes Clínicas em Saúde Mental. Espírito Santo. 2018.

Brown TK. Ibogaine in the Treatment of Substance Dependence. *Current Drug Abuse Reviews*. 2013; 6:3-16.

BROWN, Thomas Kingsley; ALPER, Kenneth. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, v. 44, n. 1, p. 24–36, 2 jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1320802>>.

CEBRID. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Disponível em: <https://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid>. Acesso em: out. de 2019.

CENPRE. Centro Regional de Estudos, Prevenção e Recuperação de Dependentes Químicos. Drogas - Estimulantes. Disponível em: <https://cenpre.furg.br/drogas?id=73>. Acesso em out. de 2019.

CID-10. Classificação Internacional de Doenças. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f10_f19.htm. Acesso em: out. de 2019.

DAVIS, Alan K *et al.* A Mixed-Method Analysis of Persisting Effects Associated with Positive Outcomes Following Ibogaine Detoxification. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 50, n. 4, p. 287–297, 8 ago. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.2018.1487607>>.

DAVIS, Alan K *et al.* Subjective effectiveness of ibogaine treatment for problematic opioid consumption: Short- and long-term outcomes and current psychological functioning. *Journal of psychedelic studies*, v. 1, n. 2, p. 65–73, nov. 2017.

DEA. United States  Drug Enforcement Administration. Drug Scheduling. Disponível em: <https://www.dea.gov/drug-scheduling>. Acesso em: outubro de 2019.

DICKINSON, M. J., C. Wilkins, C. Fitzsimmons, P. Guion, T. Paterson, D. Greene, and B. R. Chaves. 2015. Clinical guidelines for ibogaine-assisted detoxification. Global Ibogaine Therapy Alliance. <https://www.ibogainealliance.org/guidelines/>

Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

FHEMIG. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos. Manejo Clínico do Usuário de Crack. Disponível em: Disponível em www.fhemig.mg.gov.br. Acesso em: out. de 2019.

Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016 Aug;24(4):229-68. doi: 10.1037/pha0000084.

HOSB - Home Office Statistical Bulletin. Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11. British Crime Survey. 2011. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/116333/hosb1211.pdf. Acesso em out. 2019.

Jana, G. K.; Sinha, S. (2012). "Total synthesis of ibogaine, epiibogaine and their analogues". *Tetrahedron.* **68** (35): 7155–7165. doi:10.1016/j.tet.2012.06.027.

GLUE, Paul *et al.* Ascending Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of Noribogaine in Opioid-Dependent Patients. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, v. 5, n. 6, p. 460–468, 1 nov. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cpdd.254>>.

GRIFFITHS, R R *et al.* Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, v. 187, n. 3, p. 268–283, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>>.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em out. de 2019.

Maciulaitis R, Kontrimaviciute V, Bressolle FM, Briedis V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Hum Exp Toxicol*. 2008 Mar;27(3):181-94. doi: 10.1177/0960327107087802.

MALCOLM, Benjamin J; POLANCO, Martin; BARSUGLIA, Joseph P. Changes in Withdrawal and Craving Scores in Participants Undergoing Opioid Detoxification Utilizing Ibogaine. *Journal of psychoactive drugs*, v. 50, n. 3, p. 256–265, 2018.

Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale RF, Ervin FD, Williams IC, Singleton EG, Mayor M. Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Sep;914:394-401.

Mash et al. Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. *The Alkaloids*. 2001; 56:155-171. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56012-5](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56012-5)

Mash DC, Duque L, Page B, Allen-Ferdinand K. Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence: Clinical Observations and Treatment Outcomes. *Front Pharmacol*. 2018 Jun 5;9:529. doi: 10.3389/fphar.2018.00529. eCollection 2018.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. A política do Ministério da Saúde para a atenção integral a usuários de álcool e outras drogas. Brasília, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br>. Acesso em out. de 2019.

National Institute on Drug Abuse. *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition)*. Disponível em: *Drugs of Abuse*. Acesso em out. de 2019.

NOLLER, Geoffrey E; FRAMPTON, Chris M; YAZAR-KLOSINSKI, Berra. Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American journal of drug and alcohol abuse*, v. 44, n. 1, p. 37–46, 2018.

Schenberg EE, de Castro Comis MA, Chaves BR, da Silveira DX. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a retrospective study. *J Psychopharmacol*. 2014 Nov;28(11):993-1000. doi: 10.1177/0269881114552713.

SENAD. Secretaria Nacional Antidrogas, Gabinete de Segurança Institucional - Presidência da República. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005 / E. A. Carlini (supervisão) [et. al.], -- São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2006.

Sistema Único de Saúde. Estado de Santa Catarina. Transtornos por substâncias psicoativas. Protocolo de acolhimento. 2015.

TANG, Yi-Yuan; TANG, Rongxiang; POSNER, Michael I. Mindfulness meditation improves emotion regulation and reduces drug abuse. *Drug and alcohol dependence*, v. 163 Suppl 1, p. S13-8, jun. 2016.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of Nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Acesso em out. de 2019.