

Efeitos do tratamento com Ibogaína em dependentes de opióides: uma revisão integrativa

Effects of Ibogaine treatment in opioid dependents: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-415

Recebimento dos originais: 13/11/2023

Aceitação para publicação: 15/12/2023

Fernanda Leticia dos Santos Matta

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-305

E-mail: fernandaleticiasantos@hotmail.com

Vivian Frigo Batista

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-305

E-mail: vivi_grigo@hotmail.com

Alexandre Dantas Gimenes

Doutor em Biologia Estrutural e Funcional

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-305

E-mail: alexandreledantas@gmail.com

Carla Patrícia Carlos

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-305

E-mail: carlamolina@terra.com.br

Flávio Augusto Naoum

Doutor em Medicina Interna

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,

CEP: 15090-305

E-mail: fnaoum@hotmail.com

RESUMO

A Ibogaína é um alcalóide indólico psicoativo com efeitos estimulantes e alucinógenos o qual é derivado da casca da raiz do arbusto da África Ocidental *Tabernanthe iboga*, mostra-se uma alternativa promissora no tratamento de dependentes de substâncias derivadas do ópio por demonstrar uma afinidade significativa por muitos sistemas neurotransmissores. Avaliar os

efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides. Estudo de revisão sistemática utilizando as bases de dados Pubmed/Medline, LILACS, BVS, SCIELO e Cochrane. A pesquisa foi conduzida considerando os termos "Ibogaine", "opioid dependence" e "withdrawal". A qualidade dos artigos foi avaliada usando *Study Quality Assessment Tool from the Department of Health and Human Services* (NHLBI). Um total de 44 estudos foram avaliados, sete apresentaram critérios de inclusão e foram elegíveis. A metodologia predominante foi quantitativa do tipo observacional (n=6). Os principais efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides, observados em todos os trabalhos selecionados, foram melhora expressiva na sensação de abstinência (frequência, durabilidade e intensidade) e redução na ânsia pelo uso de opiáceos nos pacientes (n=7). Outros achados dizem respeito aos efeitos colaterais ao uso da droga como, aumento do intervalo QTc (n=4), bradicardia (n=2), ataxia da marcha (n=2), náuseas e vômitos (n=2), hipotensão (n=1) e relato de uma morte justificado pela arritmia cardíaca (n=1). A Ibogaína é uma droga psicoativa que pode ser considerada para tratamento de indivíduos dependentes de opioide com melhora brusca no sintoma de abstinência, desde que seja uma terapia assistida, com profissionais especializados e necessita de atenção aos efeitos colaterais, principalmente cardíacos, que os pacientes podem apresentar.

Palavras-chave: Ibogaína, dependência de opióides, abstinência.

ABSTRACT

Ibogaine is a psychoactive indolic alkaloid with stimulant and hallucinogenic effects derived from the bark of the root of the West African shrub *Tabernanthe iboga*. It is a promising alternative for the treatment of opioid addicts as it shows significant affinity for many neurotransmitter systems. To evaluate the effects of Ibogaine treatment in opioid-dependent adults and elderly people. This was a systematic review using the Pubmed/Medline, LILACS, BVS, SCIELO and Cochrane databases. The search was conducted using the terms "Ibogaine", "opioid dependence" and "withdrawal". The quality of the articles was assessed using the Study Quality Assessment Tool from the Department of Health and Human Services (NHLBI). A total of 44 studies were assessed; seven met the inclusion criteria and were eligible. The predominant methodology was quantitative observational (n=6). The main effects of Ibogaine treatment in opioid-dependent adults and elderly people, observed in all the selected studies, were a significant improvement in the sensation of withdrawal (frequency, duration and intensity) and a reduction in cravings for opioids in patients (n=7). Other findings relate to the side effects of using the drug, such as an increase in the QTc interval (n=4), bradycardia (n=2), gait ataxia (n=2), nausea and vomiting (n=2), hypotension (n=1) and a report of a death due to cardiac arrhythmia (n=1). Ibogaine is a psychoactive drug that can be considered for the treatment of opioid-dependent individuals with a sudden improvement in withdrawal symptoms, as long as it is an assisted therapy, with specialized professionals and attention needs to be paid to the side effects, especially cardiac, that patients may experience.

Keywords: Ibogaine, opioid dependence, withdrawal.

1 INTRODUÇÃO

Companhias farmacêuticas Nos Estados Unidos por volta do fim dos anos 90, garantiram à comunidade médica sobre a incapacidade de opióides tornarem-se analgésicos causadores de dependência. Desse modo, profissionais da saúde passaram a receitá-los em altas

doses, o que deu início ao uso indiscriminado desse produto prescrito e não prescrito antes de ser constatado seu alto poder viciante. Assim, em 2017, foi anunciado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos do país norte americano uma emergência de saúde pública causada pela já considerada Epidemia do uso de medicamentos derivados do ópio [SAMHSA, 2017].

Por ser um território altamente influenciado pela cultura e tecnologia estadunidense, dados colhidos pelo III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (III LNUD) foram observados com grande cautela pois demonstram uma tendência de aumento no uso de opiáceos também no Brasil [FIOCRUZ, 2017]. Devido a esses crescimentos expressivos de adeptos na atualidade, a busca por novos tratamentos para reprimir ou cessar crises de abstinência causadas pelo consumo de opiáceos tem sido constante. Apesar dos sintomas mentais e físicos manifestados após a diminuição do uso serem manejados com retirada gradual da substância viciante e terapias de suporte, essas estratégias apresentam baixo índice de efetividade de modo que 91% dos pacientes permanecem com desejo contínuo mesmo após desintoxicação bem-sucedida [MALCOLM, B. J.; POLANCO; M.; BARSUGLIA; J.P. 2018].

Nesse sentido, a Ibogaína, alcalóide indólico psicoativo com efeitos estimulantes e alucinógenos o qual é derivado da casca da raiz do arbusto da África Ocidental *Tabernanthe iboga*, mostra-se uma alternativa promissora no tratamento de dependentes de substâncias derivadas do ópio [NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. 2017]. A Ibogaína demonstra afinidade significativa por muitos sistemas neurotransmissores e, entre eles, está o alto índice de ligação entre a noribogaína – Ibogaína modificada pelo citocromo P450 isoenzima CYP2D6 – e receptores de opioides κ e μ . Esta alta compatibilidade é aparentemente responsável por experiências humanas as quais sugerem que uma ou algumas doses do conteúdo dessa raiz reduzem significativamente os sintomas de abstinência e a intensidade do uso de várias drogas, incluindo opioides, psicoestimulantes e álcool MASH, D. C. *et al.*, 2018].

De acordo com a literatura, a ibogaína tem demonstrado benefício relevante no tratamento de dependentes de substâncias derivadas do ópio [CORKERY, J.M. 2018; AAAP, 2017]. Os benefícios são evidentes 72h após o uso, sendo que, dos indivíduos os quais permaneceram este período na clínica do estudo, 100% experimentaram novas diminuições nos escores de abstinência e humor [AAAP, 2017]. Necessário estudar estes efeitos de modo individualizado na população. Portanto, esse estudo tem como objetivo, avaliar os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides.

2 MÉTODO

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de revisão integrativa da literatura.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram selecionadas para a pesquisa três bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, Cochrane Library, Lilacs e Scielo. Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed/Medline (*MeSH terms*), BVS (*DeCs terms*) e Cochrane Library (*DeCs terms*), os seguintes termos foram utilizados: “Ibogaína”, “opioid dependence”, “withdrawal” bem como seus sinônimos e combinações.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para realizar esta pesquisa, a seguinte pergunta foi feita: Quais os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides? A população do estudo abrange adultos e idosos dependentes de opióides. A intervenção estudada foi os efeitos do tratamento com ibogaína em dependentes de opióides. Não foi necessário um grupo de comparação. O seguinte desfecho foi necessário: algum resultado derivado do uso de ibogaína para o tratamento de adultos e idosos dependentes de opióides. Esses resultados incluíram resultados quantitativos e qualitativos (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta PICOT	Quais os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides?
População	Adultos e idosos dependentes de opióides.
Intervenção	Tratamento com Ibogaína.
Comparação	Não há.
Desfecho	Efeitos positivos e/ou negativos bem como os riscos associados ao uso de ibogaína como uma opção terapêutica para adultos e idosos dependentes de opióides. Estes incluem resultados quantitativos e qualitativos.
Tipo de estudo	Quantitativos

Elaborada pelos autores

Todos os estudos identificados por meio da busca inicial nas bases de dados foram arquivados em um banco de dados preparado no *software* Excel (Versão 16.4). Os seguintes

critérios de elegibilidade foram adotados: (1) estudos publicados nos últimos 6 anos (2017 a junho 2023); (2) estudos com pacientes adultos e idosos, dependentes de opióides e sem restrição para país de origem; (3) estudos no idioma inglês e português; (4) estudos que incluíssem a avaliação dos efeitos do tratamento com ibogaína em dependentes de opióides; (5) literatura cinzenta, séries de casos, estudos de caso, resumos de anais e congressos, protocolos de estudos, artigos de comentários, cartas aos editores e *policy briefs* foram excluídos. No final deste processo, foi obtido o texto completo dos estudos considerados potencialmente relevantes e independentemente selecionados por três autores do estudo para inclusão ou exclusão final com base nos critérios de elegibilidade pré-definidos.

Etapa 1: identificação dos artigos por meio da busca nas bases de dados eletrônicas

As buscas eletrônicas foram realizadas por dois revisores independentes. Posteriormente os títulos e resumos dos estudos identificados foram independentemente avaliados quanto à adequabilidade ao objetivo da pesquisa. Foram excluídos os estudos que não abordavam efeitos do tratamento com ibogaína em dependentes de opióides. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores, ou por um terceiro revisor, quando necessário. Os estudos duplicados foram removidos.

Etapa 2: avaliação de elegibilidade dos artigos em texto completo

Os estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra. Durante todo o processo de seleção, as incertezas foram discutidas entre os autores até que um consenso fosse alcançado. Nas diferentes fases da revisão sistemática um fluxo de informações é originado. Quanto às informações relacionadas à elegibilidade, foram excluídos os estudos que não abordavam especificamente possíveis implicações nos cuidados do paciente com câncer devido os estigmas e/ou barreiras relacionados aos CPs.

Etapa 3: estudos incluídos na síntese qualitativa

O número de artigos identificados, triados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos nesta revisão foram registrados, assim como os motivos da exclusão. As características (exemplo: localização, desenho, tamanho da amostra, métodos, resultados e conclusões) de cada estudo foram registradas e resumidas.

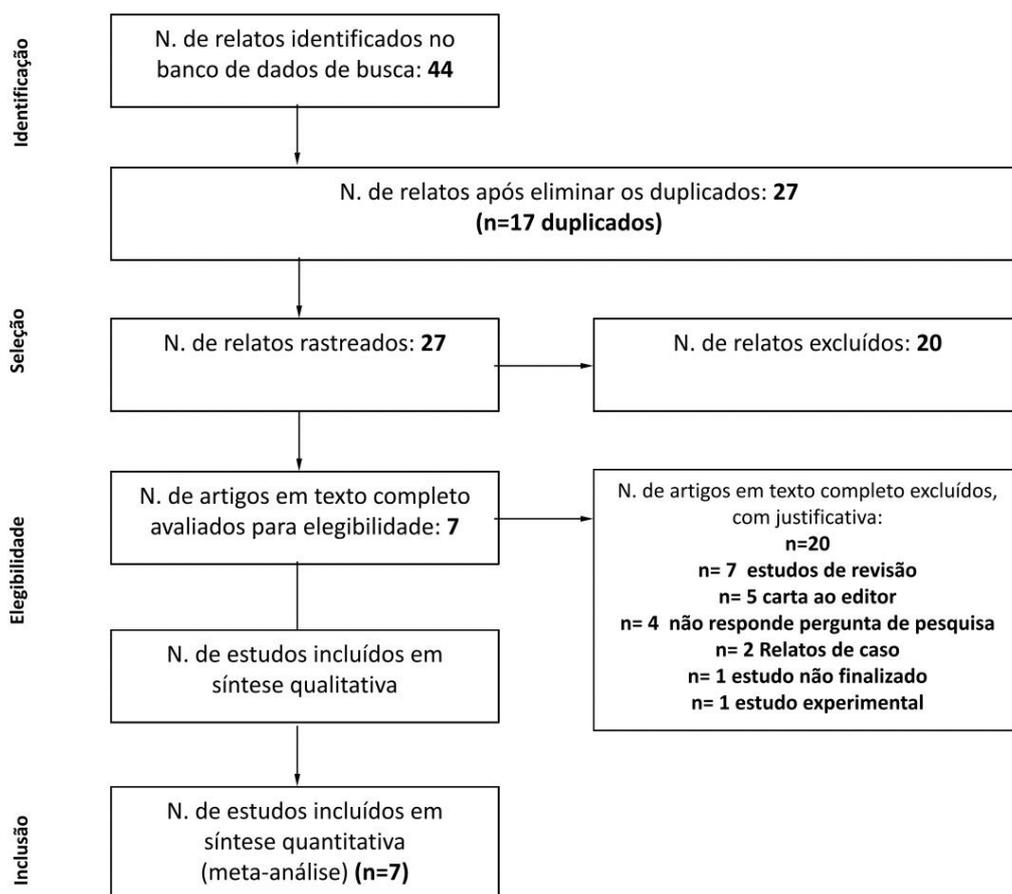
Um fluxograma com as diferentes fases de uma revisão integrativa, e a descrição das informações referente ao número de artigos identificados, incluídos e excluídos e os motivos das exclusões foi originado nesta revisão (Figura 1).

3 RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 44 referências: 20 (PubMed/Medline), 3 (Cochrane Library), 21 (BVS), 0 estudos na Scielo e Lilacs respectivamente. Após excluir 17 referências duplicadas, foram selecionadas 27 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos (n=27), um total de 20 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios pré-estabelecidos (Figura 1).

O texto completo dos 10 artigos restantes foi avaliado para elegibilidade, e 3 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: um estudo abordou sobre a estabilização da cadeia global de fornecimento de ibogaína o que poderá contribuir para o desenvolvimento da ibogaína como tratamento para o vício e não sua aplicação em dependentes; um estudo direcionado nos efeitos da utilização da Ibogaína para tratamento de dependentes de álcool; outro, abordou sobre a conversão de voacangina desesterificada em Ibogaína por aquecimento, mas não sua aplicação. Ao final de todo o processo foram selecionados para inclusão nesta revisão 7 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)*.



Fonte: Autoria própria

Os estudos foram realizados com maior frequência nos países da Europa como Londres (n=6) e Suíça (n=1) respectivamente. Os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides foram melhora expressiva na sensação de abstinência (frequência, durabilidade e intensidade) e redução do desejo pelo uso de opiáceos na grande maioria dos pacientes dos estudos [MALCOLM, B.J.; POLANCO; M.; BARSUGLIA; J.P. 2018; NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. 2017; MASH, D. C. *et al.*, 2018; BROWN, T. K.; ALPER, K., 2017; [KNUIJVER, T. 2021; DAVIS, A. K. *et al.*, 2018; BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. 2019], relatos de sentimentos relacionados a mudança do estado de espírito [DAVIS, A. K. *et al.*, 2018; BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. 2019], aumento do intervalo QTc [MALCOLM, B.J.; POLANCO; M.; BARSUGLIA; J.P. 2018; NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B., 2017; MASH, D. C. *et al.*, 2018] [KNUIJVER, T. 2021], hipotensão [MASH, D. C. *et al.*, 2018], bradicardia [MASH, D. C. *et al.*, 2018; KNUIJVER, T. 2021], ataxia da marcha [MASH, D. C. *et al.*, 2018; KNUIJVER, T. 2021], náuseas e vômitos [MASH, D. C. *et al.*, 2018; KNUIJVER, T. 2021]. Um estudo houve uma morte a qual foi justificada sem maiores detalhes por uma associação entre a ingestão de ibogaína e arritmia cardíaca [NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. 2017].

Com relação à administração da Ibogaína, os artigos mostraram quantidades, tempo e resultados diferentes. Os estudos nos quais a eficácia do tratamento foi avaliado por mais tempo, período de 12 meses, foi o de NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. [2017] e o estudo de BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. [2019].

NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. [2017] recrutou dependentes de opióides entre 28 e 47 anos (sendo 50% do sexo feminino) os quais foram submetidos a um jejum alimentar e de opiáceos por 12 a 33 horas antes da primeira dosagem. A administração de Ibogaína HCl nas porcentagens 98,5% e 99,5% foi iniciada no período noturno de forma escalonada em cápsulas via oral, associada a benzodiazepina concomitante e soníferos, e envolveu múltiplas doses ao longo de 24-96 horas. Seus resultados positivos foram relatados por 85,7% dos voluntários. Nenhum outro estudo analisado fez associação medicamentosa. Já a pesquisa de BROWN, T. K.; ALPER, K. [2017] foi composta por 25 homens e 5 mulheres na faixa etária de 29 anos. Inicialmente um grupo de indivíduos foi estabilizado com opióide de ação curta, oxicodona, por dois ou três dias na concentração de 90 mg a 270 mg/dia dividido em três doses e o outro, o qual fazia uso de opioides de ação prolongada, foi instruído a fazer esta alteração para opióide de ação curta por pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Assim, 1.540 ± 920 mg de ibogaína HCl 94% de pureza

foram divididas em uma dose inicial de 3 mg/kg ministradas no período da manhã, após os indivíduos terem se absterido do uso de opióides durante a noite, nos primeiros sintomas de abstinência (3 ou mais como sudorese, inquietação, bocejos ou olhos lacrimejantes), e outra, com concentração 4x maior que a inicial, de 2 a 12 horas após a primeira. Cinco desses indivíduos receberam adicionalmente um extrato bruto da casca da raiz de *T. iboga* (dose média 1610 ± 1650 mg). Os extratos brutos de “alcaloides totais” têm um teor total estimado de alcaloides entre 15% e 50%, cerca de 25% a 50% dos quais podem ser de ibogaína. O estudo mostrou uma diminuição do uso de opioides da linha de base de pré-tratamento de $31,0 \pm 11,6$ para $14,0 \pm 9,8$ após o tratamento com ibogaína, uma redução média de $17,0 \pm 12,5$ pontos.

Apesar de apresentar resultados mais imediatos, a pesquisa de MALCOLM, B. J.; POLANCO; M.; BARSUGLIA; J.P. [2018] foi composta de 50 participantes, com idade entre 21 e 60 anos, para tratamento de uma semana na qual os quatro primeiros dias foram realizados no centro médico de internação e o restante em ambiente residencial. A dosagem de 18-20mg/kg de ibogaína, derivada da Voacanga e importada da Phytostan Enterprises, foi dividida em 100mg inicial mais o restante calculado após duas horas. Houve também uma dose adicional para pacientes que apresentaram abstinência após 72 horas na concentração de 1-5mg/kg. Ao fim, após 48h do fim do tratamento, 78% dos pacientes não apresentaram sinais clínicos críticos de abstinência.

Ademais, efeitos na melhora do estado de espírito também foram relatados pelos artigos de DAVIS, A. K. *et al.* [2018] E BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. [2019]. Ambos são estudos os quais analisam dados secundários de um estudo retrospectivo maior avaliando a eficácia subjetiva do tratamento com ibogaína entre uma amostra de usuários crônicos de opioides que receberam tratamento. No primeiro, um questionário com 46 perguntas retiradas do ‘Questionário de Efeitos Persistentes’, originalmente usado para medir mudanças em atitudes, humores, comportamento e espírito, foi aplicado em 38 participantes que fizeram tratamento com ibogaína previamente em uma clínica no México. Dos 80% que responderam à desintoxicação, 32% relataram uma nova perspectiva de vida, felicidade e liberdade; 41% se sentiram mais vivos, sem depressão ou ansiedade; 44% se sentiram determinados a não utilizarem mais drogas além de não sonharem mais com esse tipo de substância. No segundo, 44 participantes (México, $n = 30$; Nova Zelândia, $n = 14$) preencheram o Questionário dos Estados da Consciência (SCQ) para quantificar a magnitude de sua experiência psicotrópica. Os autores, então, dividiram as respostas em temas e relataram que os subtemas mais citados foram transformação ($n=32$), confronto ($n=21$), revendo a própria vida ($n=20$) dentro de ‘Processo’.

Os relatos sobre o aumento do intervalo QTc causado pelo uso da Ibogaína foi abordado com maior ênfase nos estudos de MASH, D. C. *et al.*, [2018] e KNUIJVER, T. [2021]. A pesquisa de MASH, D. C. *et al.*, [2018] relata a reunião de 191 indivíduos dependentes de opióides para um tratamento de 12 dias o qual se iniciava com a troca de opióides por sulfato de morfina (solução oral de morfina 10 mg/5 ml) para controle da abstinência antes da desintoxicação da Ibogaína. Os participantes, então, receberam doses orais de ibogaína HCl (8-12 mg / kg) em cápsulas de gel sob condições abertas. Para evitar complicações cardíacas destacadas no estudo e causadas pelo aumento do intervalo QTc devido à doses de Ibogaína, foram excluídas quaisquer pessoas com frequência cardíaca bradicárdica abaixo de 50 bpm ou síndrome do QT longo. Em uma escala na qual poderia variar de 0-13 o nível de abstinência, Escala Objetiva de Abstinência de Opióides (OOWS), pacientes que pré-ibogaína escalavam suas sensações entre 3-13, 36 horas após o tratamento mudaram para 0-2.

No estudo de KNUIJVER, T. [2021], 14 pessoas com idade entre 20 e 60 anos, antes da administração de ibogaína, receberam 20 mg de metoclopramida para prevenir náuseas, promover conforto e garantir a ingestão completa. Foi então administrado 10 mg/kg de ibogaína-HCl 102,3% de pureza da Phytostan por via oral em uma mistura de iogurte, às 8h30. Apesar de um dos critérios de exclusão serem história de doença cardíaca clinicamente significativa (incluindo fibrilação ventricular, síndrome do QT longo (SQTL), 50% dos indivíduos atingiram um QTc de mais de 500ms durante o período de observação. Em seis dos 14 indivíduos, o prolongamento acima de 450ms durou mais de 24 horas após a ingestão de ibogaína. A abstinência e os efeitos psicomiméticos foram, em sua maioria, bem tolerados e gerenciáveis (11/14 não retornaram à morfina dentro de 24 horas).

4 DISCUSSÃO

Embora haja a presença de efeitos colaterais importantes ligados ao seu uso, a ibogaína, dentre os artigos analisados, apresentou resultados surpreendentes na redução dos sintomas de abstinência de opióides, de modo a alcançar a cessação do uso dessas substâncias ou sua redução sustentada em usuários, se comparada atualmente a outros tratamentos com a mesma diretriz. Os desdobramentos apresentados nessas narrativas de elicitación sugerem que os efeitos duradouros após a ação da noribogaina podem atingir locais no circuito de dependência no cérebro para diminuir os desejos intratáveis e o desejo de usar opióides que desencadeiam o ciclo de recaída do vício. Porém, a indisponibilidade legal da ibogaína na maioria dos países do mundo, bem como a falta de apoio legislativo aos possíveis provedores de tratamento nesses locais, mostra-se como o principal empecilho para a execução de ensaios clínicos adequados e

bem controlados, fato o qual dificulta o desenvolvimento de meios para driblar seus efeitos adversos e acessibilizar suas vantagens.

Um estudo comparativo sobre a eficácia de seis diferentes vias de tratamento para o transtorno de uso de opioides, dentre elas a ausência de tratamento, a desintoxicação de pacientes internados ou serviços residenciais, a saúde comportamental intensiva, o uso de buprenorfina ou metadona, naltrexona e saúde comportamental não intensiva, evidenciou buprenorfina ou metadona como o mais eficaz. Essa via, a qual tornou-se referência mundial para o desempenho da abstinência supervisionada, foi associada a uma taxa relativa de redução de 32% no uso de cuidados agudos graves relacionados a opioides aos 3 meses e a uma taxa relativa de redução de 26% aos 12 meses, baseados em uma coorte de 40 885 indivíduos segurados entre 2015 e 2017 [WAKEMAN, S.E *et al.*, 2020].

Embora com uma amostra expressivamente menor, 14 indivíduos, o que impede uma comparação conclusiva, o estudo de NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. [2017] relata a eficácia do tratamento com ibogaína para a cessação do uso de opioides por meio de exames negativos de drogas na urina de seus pacientes submetidos a doses de ibogaína HCl aos três (87,5%), seis (85,7%) e 12 meses (75%), respectivamente, o que sugere a superioridade desse método perante o anterior. Ademais, enquanto o tratamento com buprenorfina e metadona pode durar anos, o com Ibogaína HCl pode ser administrado em dose única ou fracionada em poucos dias como feito por NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. [2017] no período de 24 a 96 horas.

Outras repercussões persistentes puderam ser observadas no âmbito emocional após resultados positivos da desintoxicação utilizando Ibogaína. De acordo com DAVIS *et al.*, [2017], por exemplo, respondedores ao tratamento os quais realizaram desintoxicação de uma semana entre os anos de 2012 e 2015 no México e completaram o questionário enviado (n=59), relataram maior senso pessoal de gratidão e autenticidade, e significado e apreciação pela vida; maiores mudanças persistentes em sua capacidade de tolerar sentimentos difíceis/dolorosos, capacidade de lidar com o estresse e redução da raiva insalubre; maior mudança nos níveis subjetivos de paz interior, alegria, sentimentos de amor/coração aberto e experiências de sacralidade na vida; maior senso de consciência espiritual e maior conexão com suas relações intra/interpessoais. BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. [2019] sugere que tais mudanças podem estar relacionadas a forte ação onírica da Ibogaína a qual promove visões cíclicas que levam ao confronto de realizações envolvendo remorso e arrependimento pelas ações dos participantes em relação aos outros, e que, por isso, pode ser um elemento discreto na capacidade de cura da ibogaína.

Mesmo com aparente grau significativo de efetividade a curto prazo, o tratamento com ibogaína não descarta a necessidade de intervenções psicossociais apropriadas a longo termo. A dificuldade em integrar os efeitos da experiência com a ibogaína na vida diária após o tratamento, tanto para os pacientes que respondem quanto para os que não respondem, é considerável. Por isso, é necessária a conexão desses indivíduos a alguma forma de apoio psicológico residencial ou ambulatorial como terapeuta ou a outro profissional especializado em reabilitação de dependentes químicos. Tais serviços, especialmente para aqueles com baixos níveis de apoio familiar ou outro suporte social, podem contribuir para uma resposta mais consistente e responsável ao tratamento [KNUIJVER, T. 2021; DAVIS, A. K. *et al.*, 2018].

Em contrapartida aos efeitos positivos, essa substância encontrada na raiz da Iboga pode trazer consequências adversas aos seus usuários. No intervalo entre 1990 e 2020, 33 mortes foram relatadas e relacionadas ao uso de Ibogaína publicamente (0,33% dos 10 mil possíveis tratados até 2020). As fatalidades ocorreram principalmente em ambientes inseguros, sem monitoramento médico adequado e recursos avançados de suporte à vida cardíaca, incluindo "instalações de tratamento" (15 casos), casas de pacientes (6 casos) e ambientes não revelados (12 casos). Muitas das mortes relatadas foram atribuídas ao prolongamento do intervalo QT [LUZ, 2017].

Apesar da maioria dos estudos envolvendo desintoxicação com Ibogaína abordarem sobre a preocupação com o aumento do intervalo QT durante o tratamento, entre os artigos analisados, apenas 1 relatou uma morte causada por uma possível arritmia cardíaca a qual poderia ter sido detectada se o dever de cuidado tivesse sido executado com eficiência pelo provedor do tratamento [NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. 2017].

Nos outros estudos analisados neste artigo, embora relatassem a detecção do aumento do intervalo QT durante o monitoramento do paciente, conseguiram driblar consequências trágicas ao descartarem por meio de investigações criteriosas indivíduos com doenças cardíacas para a realização do tratamento [MALCOLM, B. J.; POLANCO; M.; BARSUGLIA; J.P., 2018; NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B., 2017; MASH, D. C. *et al.*, 2018; BROWN, T. K.; ALPER, K.2017; [KNUIJVER, T. 2021]. Porém, segundo KNUIJVER, T. [2021], esta ação por si só não é suficiente uma vez que mesmo em um ambiente experimental bem controlado, a ibogaína produz um prolongamento do QTc clinicamente relevante inclusive em pacientes sem anormalidades cardíacas pré-existentes. Isso indica que a administração de ibogaína deve ser restrita a ambientes bem controlados com monitoramento cardíaco rigoroso mesmo sem a participação de indivíduos que possuam qualquer tipo de

doença de natureza cardíaca. Ademais, complicações como hipotensão, bradicardia, ataxia da marcha, náuseas e vômitos também foram descritos como desfechos secundários. Em geral, foram analisadas nas primeiras 12 horas após administração da Ibogaína e foram consideradas reações leves.

Apesar da grande expectativa criada em torno dos resultados utilizando esse poderoso alcaloide onírico derivado do *Tabernanthe iboga*, como alegações de altas taxas de abstinência feitas meses após a desintoxicação, devido a dificuldade em obter avaliações longitudinais de acompanhamento de indivíduos dependentes, bem como, a baixa amostra dos estudos realizados e a ilegalidade do uso de Ibogaína em muitos países, não existe, na atualidade, um estudo verificado com ensaios clínicos controlados. Pesquisas com essas características são necessárias para demonstrar os benefícios e riscos reais na revisão de drogas humanas.

Este estudo teve algumas limitações. Os resultados comumente avaliados sobre os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides foram poucos, e no geral, apresentaram uma amostra pequena o que inviabiliza conclusões precisas em relação aos resultados. Mais estudos são necessários para melhor caracterizar os efeitos do tratamento com Ibogaína em adultos e idosos dependentes de opióides.

5 CONCLUSÕES

A Ibogaína é uma droga psicoativa que, dentre os artigos analisados os quais apresentam dados de observações abertas em pacientes voluntários, apoiam a conclusão de que essa substância deve ser considerada para o desenvolvimento clínico de uma terapia assistida por medicação robusta com o intuito de realizar a transição da manutenção de opioides para a abstinência livre de drogas. Porém, como visto, deve ser levado em conta todos os riscos apresentados de modo que futuros estudos clínicos controlados sejam compostos por profissionais especializados, coorte significativa e local adequado a fim de demonstrar os benefícios e riscos reais na revisão de drogas humanas para avançar este produto no mercado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF ADDICTION PSYCHIATRY (AAAP) 27th Annual Meeting and Symposium, 2016, Bonita Springs, FL. *The American Journal on Addictions*, v. 26, n. 3, p. 232-293, mar. 2017. DOI: 10.1111/ajad.12545. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajad.12545>. Acesso em: 10 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira (LNUD). Rio de Janeiro: FioCruz/ICT, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>. Acesso em: 10 jun. 2022.

BROWN, T. K.; ALPER, K. 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, mai.2017. DOI: 10.1080/00952990.2017.1320802. Disponível em:<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00952990.2017.1320802>. Acesso em: 01 mai. 2022.

BROWN, T. K.; NOLLER, G. E.; DENENBERG, J.O. Ibogaine and Subjective Experience: Transformative States and Psychopharmacotherapy in the Treatment of Opioid Use Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 51, n. 2., p. 155-165, abr./jun. 2019. DOI: 10.1080/02791072.2019.1598603. Disponível em:<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2019.1598603?needAccess=true>. Acesso em: 01 mai. 2022.

CORKERY, J.M. Ibogaine as a treatment for substance misuse: Potential benefits and practical dangers. *Progress in Brain Research*, v. 242, p. 217-257, oct. 2018. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.08.005. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612318300979?via%3Dihub>. Acesso em: 28 jun. 2022

DAVIS, A. 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, jul. 2018. DOI: 10.1080/02791072.2018.1487607. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247813/pdf/nihms-996106.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2022.

KNUIJVER, T. *et al.* Safety of ibogaine administration in detoxification of opioid-dependent individuals: a descriptive open-label observational study. *Addiction*, v. 117, n. 1, p. 118-128, jan.2021. DOI: 10.1111/add.15448. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/add.15448>. Acesso em: 01 mai. 2022.

LUZ, M.; MASH, D. C. Evaluating the toxicity and therapeutic potential of ibogaine in the treatment of chronic opioid abuse. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v. 17, n. 9, p. 1019-1022, set. 2017. DOI: 10.1080/17425255.2021.1944099. Disponível em:<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2021.1944099>. Acesso em: 01 mai. 2022.

MALCOLM, B. J.; POLANCO, M.; BARSUGLIA, J.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, abr. 2018. DOI: 10.1080/02791072.2018.1447175.

Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2018.1447175?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em: 01 mai. 2022.

MASH, D. C. *et al.* Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence: Clinical Observations and Treatment Outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9:529, jun. 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00529. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00529/full>. Acesso em: 02 mai. 2022.

MOHER, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, jul. 2009. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/pdf/pmed.1000097.pdf>. Acesso em: 02 mai. 2022.

NOLLER, G. E; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. 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, abr. 2017. DOI: 10.1080/00952990.2017.1310218. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/00952990.2017.1310218?needAccess=true>. Acesso em: 01 mai. 2022.

SAMHSA. SAMHSA Reafirma Esforços para Lidar com a Emergência de Saúde Pública sobre a Crise dos Opioides. Disponível em <https://www.samhsa.gov/newsroom/press-announcements/201710260100>. Acesso em: 10 jun. 2022.

WAKEMAN, S. E. *et al.* Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder. *JAMA Network Open*, v.3, n.2., fev. 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20622. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2760032>. Acesso em: 02 mai. 2022.