

# Ibogaína: Um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides?

Gonçalo Leite de Faria Reis Dias

**M**  
2020



Gonçalo Leite de Faria Reis Dias. Ibogaína: Um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides?



M.ICBAS 2020

## Ibogaína: Um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides?

Gonçalo Leite de Faria Reis Dias



# Ibogaína:

Um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides?

Gonçalo Leite de Faria Reis Dias |  
goncalo.reisdias@gmail.com | Mestrado Integrado em  
Medicina | Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –  
Universidade do Porto

Orientadora: Prof. Doutora Alice Lopes | Professora  
Catedrática Convidada do Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar | Diretora do Serviço de  
Psiquiatria e Psicologia da Saúde do Centro Hospitalar do  
Porto

Coorientador: Dr. Hernâni Carqueja | Médico Psiquiatra  
da Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos  
e nas Dependências – Norte no Centro de Respostas  
Integradas – Porto Ocidental

Julho de 2020

*Em memória do Dr. Claudio Naranjo e de Ram Dass.*

*“Que a humanidade em geral possa dispensar os Paraísos Artificiais parece muito improvável. A maioria dos homens e mulheres leva uma vida na pior das hipóteses tão dolorosa, na melhor tão monótona, pobre e limitada, que o desejo de escapar, a ânsia de se transcender a si próprio, mesmo que por apenas alguns momentos, é e sempre foi um dos principais apetites da alma.”*

*“O homem que retorna pela Porta na Parede nunca será bem o mesmo homem que saiu. Ele será mais sábio, mas menos seguro, mais feliz, mas menos satisfeito, mais humilde em reconhecer a sua ignorância e, ainda assim, mais bem equipado para entender a relação das palavras com as coisas, do raciocínio sistemático com o mistério insondável que tenta, sempre em vão, compreender.”*

*- Aldous Huxley, As Portas da Percepção*

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus orientadores, a Dra. Alice Lopes e o Dr. Hernâni Carqueja, pelo apoio prestado, ao longo da elaboração deste documento. O Dr. Hernâni não só orientou esta tese como aceitou ser o meu tutor, num segundo estágio na área das dependências realizado no Centro de Respostas Integradas do Porto Ocidental. Apesar da pandemia ter levado ao cancelamento desse estágio, a meio da sua realização, e à alteração do tema da presente dissertação, fico grato ao Dr. Hernâni, por isso.

Queria também agradecer à Ema, ao Enes, ao Miguel, ao Lucas, ao Kiko e à Mariana, que leram esta ou partes desta dissertação e contribuíram com as suas críticas para o seu aperfeiçoamento.

Por último, gostaria de agradecer à minha família, pois, sem o seu apoio, provavelmente nunca teria ingressado neste curso.

## Resumo

**Introdução:** A ibogaína é um dos alcaloides presentes na casca da raiz da iboga e considerada a principal responsável pelas propriedades psicoativas e alucinogênicas do consumo desta planta. O seu uso como opção no tratamento de dependências ganhou alguma visibilidade, ainda nos anos 60, graças a Howard Lotsof.

**Importância:** Vive-se atualmente uma crise global relacionada com o uso de opioides de proporções nunca vistas, atingindo mais de 54 milhões de pessoas. A Organização Mundial de Saúde conclui ser premente endereçar os problemas de saúde associados ao uso de opioides, lembrando a importante necessidade de atualizar e reforçar o conhecimento científico centrado neste tema. Por essas mesmas razões, considera-se a corrente revisão de significativa relevância.

**Objetivos:** A presente dissertação revê a literatura existente até à data, no que concerne ao uso da ibogaína, no tratamento da dependência de opioides.

**Métodos:** Foi conduzida uma pesquisa pelos termos “ibogaine” e “opioid”, no Pubmed e Cochrane, tendo sido analisados 117 artigos. Efetuou-se também uma pesquisa pelos termos “opioid dependence” e “opioid addiction”, na base de dados Cochrane, tendo 18 artigos sido selecionados.

**Resultados:** A ibogaína, tendo em conta o seu mecanismo farmacológico singular e os seus efeitos putativamente extrafarmacológicos, apresenta-se como um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides, visando a possibilidade de cura do paciente e a alteração de padrões de comportamento disfuncionais, para atitudes que lhe permitam uma melhoria da sua qualidade de vida, a longo prazo. A evidência aponta para a possibilidade da noribogaína, o seu principal metabolito, e a 18-metoxicoronaridina, seu congénere sintético, poderem ser alternativas igualmente eficazes e bastante mais seguras do que a ibogaína. A importância do papel terapêutico da experiência psicadélica parece estar bem fundamentada tanto teórica como empiricamente.

## Abstract

**Introduction:** Ibogaine is one of the alkaloids present in iboga's root bark and it is considered responsible for its psychoactive and hallucinogenic properties. Its use in the treatment of addictions gained some visibility, in the 60s, thanks to Howard Lotsof.

**Importance:** There is currently a global crisis of an unprecedented scale related to the use of opioids affecting more than 54 million people. The World Health Organization concludes that it is urgent to address the health problems associated with the use of opioids, recalling the important need to update and reinforce the scientific knowledge focused on this topic. For these same reasons, the current review is considered of significant relevance.

**Objectives:** This dissertation reviews the existing literature to date regarding the use of ibogaine in the treatment of opioid dependence.

**Methods:** A search for the terms "ibogaine" and "opioid" was conducted in Pubmed and Cochrane, and 117 articles were analyzed. A search for the terms "opioid dependence" and "opioid addiction" was also carried out in the Cochrane database, with 18 articles selected.

**Results:** Taking into account its singular pharmacological mechanism and its putative extra-pharmacological effects, ibogaine presents itself as a new paradigm in the treatment of opioid dependence, aiming at the possibility of curing the patient and changing dysfunctional behavior patterns, for attitudes that allow an improvement in the quality of life in the long run. The evidence indicates that noribogaine, its main metabolite, and 18-methoxychoronaridine, its synthetic congener, may be equally effective and safer alternatives than ibogaine. The importance of the therapeutic role of the psychedelic experience seems to be well founded both theoretically and empirically.

**Key words:** Mental health, Addiction, Substance abuse, Opioids, Opiates, Heroin, Ibogaine, Iboga, Noribogaine, 18-methoxychoronaridine, Psychedelic therapy, Harm reduction

## Lista de abreviaturas

18MC – 18-metoxicoronaridina

CDT – Comissão de Dissuasão da Toxicodependência

CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde  
10ª Edição

DA – Dopamina

DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais 5ª Edição

EMCDDA – *The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

ENLCD – Estratégia Nacional de Luta Contra a Droga

GITA – *The Global Ibogaine Alliance*

NSP – Novas substâncias psicoativas

OMS – Organização Mundial de Saúde

RRMD – Redução de riscos e minimização de danos

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

WDR19 – *World Drug Report 2019*



## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	ii
Abstract .....	iii
Lista de abreviaturas .....	iv
Introdução.....	1
Importância desta revisão.....	2
Objetivos .....	2
Métodos .....	2
Resultados.....	4
A crise global de opioides.....	4
Abordagem da dependência de opioides .....	5
Redução de danos .....	5
Tratamento farmacológico.....	8
Desintoxicação .....	12
Tratamento não farmacológico.....	13
Ibogaína.....	14
Uso tradicional .....	15
A subcultura da ibogaína.....	19
Mecanismo de ação .....	20
Modelos animais .....	24
Estudos com humanos .....	29
Discussão.....	33
Conclusão .....	39
Glossário.....	40
Referências.....	42

## Introdução

O tratamento das dependências, em particular da dependência de opioides, caracteriza-se frequentemente por um longo período terapêutico podendo esse processo prolongar-se durante uma vida inteira, e por uma eficácia muitas vezes pouco consistente, sendo comuns múltiplas recaídas. Estas características aplicam-se à maioria das abordagens clínicas classicamente utilizadas na dependência de opioides, tanto em Portugal como noutros países europeus: as psicoterapias, as comunidades terapêuticas, os grupos de autoajuda (p.e. narcóticos anónimos), os tratamentos de desintoxicação, as terapias de substituição de opioides com metadona ou buprenorfina, o uso de antagonistas opioides como a naltrexona.

A ibogaína é um dos alcaloides presentes na casca da raiz da iboga (*Tabernanthe iboga*) e considerada a principal responsável pelas propriedades psicoativas e alucinogénicas do consumo desta planta. Esta é tradicionalmente usada pelos povos Mitsogo do Gabão, nos seus rituais de iniciação e passagem à idade adulta. O seu uso como opção no tratamento de dependências ganhou alguma visibilidade, ainda nos anos 60, quando Howard Lotsof, um adolescente dos EUA, e um grupo de amigos, tomaram a decisão de consumir ibogaína, num contexto de festa<sup>1</sup>. Do seu grupo de amigos, além dele próprio, 6 eram dependentes de opioides. Estes notaram uma clara cessação do *craving* e dos seus sintomas de abstinência, após a experiência, tendo-se este efeito mantido, pelo menos durante 6 meses<sup>2,3</sup>. Howard Lotsof viria a tornar-se o grande impulsionador da investigação das propriedades antiaditivas da ibogaína.

Mais recentemente, têm sido publicados trabalhos científicos que apontam para a utilidade da ibogaína como estimulante, analgésico, adjuvante psicoterápico e no tratamento das dependências de substâncias (p.e. opioides, cocaína, álcool, anfetaminas)<sup>4</sup>. Existe evidência de que esta possa responder diretamente aos problemas referidos, no primeiro parágrafo, através da redução substancial dos tempos de tratamento e de taxas de recaída consideravelmente inferiores às restantes opções terapêuticas<sup>5-12</sup>.

A presente dissertação revê a literatura existente até à data, no que concerne ao uso da ibogaína no tratamento da dependência de opioides.

## Importância desta revisão

A Organização Mundial de Saúde (OMS), no *World Drug Report 2019*<sup>13</sup>, conclui ser premente endereçar os problemas de saúde associados ao uso de opioides, fazendo referência à crise resultante do consumo de opioides atualmente experienciada a nível global. No mesmo documento, lembra a importante necessidade de atualizar e reforçar o conhecimento científico centrado neste tema. Por essas mesmas razões, considera-se a corrente revisão de significativa relevância, neste contexto.

## Objetivos

Este artigo pretende rever a literatura existente referente à utilização de ibogaína no tratamento da dependência de opioides, tendo como principais objetivos:

- a síntese e a organização da literatura atual, no que concerne a este tema;
- a avaliação crítica da mesma, identificando possíveis falhas nos presentes estudos, assim como novas áreas de estudo recomendadas;
- o enquadramento do uso da ibogaína no tratamento da dependência de opioides com o restante estado da arte;
- a discussão dos achados relativos a esta matéria.

## Métodos

De modo a atingir os objetivos acima expostos, foi conduzida uma pesquisa pelos termos “ibogaine” e “opioid”, no Pubmed (abril 2020) e Cochrane (abril 2020). Foram encontrados 120 artigos. Vários artigos foram sugeridos mais do que uma vez pelo motor de pesquisa. Excluíram-se artigos que não na língua inglesa e estudos dedicados à biossíntese da ibogaína ou seus congêneres. Acrescentaram-se, posteriormente à pesquisa, referências-cruzadas dos trabalhos previamente selecionados. Foram analisados no total 117 artigos.

Para enquadrar os achados relativos ao uso da ibogaína no tratamento da dependência de opioides com o estado da arte no tratamento desta patologia, efetuou-se uma pesquisa pelos termos “opioid dependence” e “opioid addiction”, na base de dados Cochrane (abril 2020). Encontraram-se 83 artigos, dos quais 18 foram selecionados. Foram excluídos os artigos repetidos, que não incidiam no tema da dependência de opioides e um artigo que se dedicava somente ao estudo de recém-nascidos. Outros 15 artigos foram adicionados, a partir das referências anteriores.

Este estudo também se apoiou em 2 documentos acerca da evolução do sistema de tratamento de dependências e da política da droga, em Portugal, disponíveis na página oficial do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, e no WDR19 disponibilizado pela OMS.

## Resultados

### A crise global de opioides

Segundo o WDR19<sup>13</sup>, estimava-se que 271 milhões de pessoas (5,5% da população mundial) tivessem consumido drogas, em 2017, um aumento de 30% relativamente a 2009. Na África, Ásia, Europa e América do Norte, a prevalência do uso de opioides atingiu um máximo recorde. Cerca de 54 milhões de pessoas afirmam ter usado opioides, no ano de 2017, um crescimento de 56% em relação ao ano anterior. Destes, mais de 29 milhões afirmavam terem consumido opiáceos, caracterizando uma subida de 50% comparando com o ano de 2016.

A crise global relacionada com o consumo de opioides é sobretudo evidente na América do Norte, com 4% da população a recorrer a opioides (a maior prevalência do uso de opioides alguma vez registada), e nos Próximo e Médio Orientes, onde se estima que 1,6% da população consuma opiáceos (a maior prevalência anual do uso destas substâncias), segundo o mesmo relatório. Nos Estados Unidos, em 2017, registaram-se 47 mil mortes por *overdose* de opioides (16% mais do que em 2016), sendo este número maioritariamente atribuível aos opioides sintéticos como o fentanil. Estes foram associados a 50% mais mortes do que no ano prévio. As apreensões de fentanil e dos seus análogos sugerem que o tráfico se expandiu globalmente, a partir da América do Norte. Em 2013, registaram-se apreensões em apenas 4 países, sendo que, em 2017, este número cresceu para 16. Nos centro e oeste europeus, as apreensões de fentanil e seus análogos subiram de 1kg, em 2013, para 17kg, em 2017.

O continente africano tem sido associado a uma crise relacionada a outro opioide sintético, o tramadol. As apreensões globais de tramadol passaram de pouco menos de 10kg, em 2009, para cerca de 125 toneladas, em 2017.

Ainda de acordo com o WDR<sup>13</sup>, relativamente às novas substâncias psicoativas (NSP), em 2017, registaram-se 46 opioides sintéticos dentro desta classe (29% das NSP, neste ano). Um número extraordinariamente alto, tendo em conta que, em 2009, só uma NSP era da classe dos opioides.

No entanto, não só um uso crescente de opioides sintéticos caracteriza esta crise. No ano de 2017, foram apreendidas globalmente quase 700 toneladas de ópio, mais de 100 toneladas de heroína e cerca de 90 toneladas de morfina, também um recorde relativo à apreensão de opiáceos<sup>13</sup>.

Os opioides são ainda a droga de preferência entre os utilizadores de droga por via injetável. Esta população, que, em 2017, se estimava estar nos 11,7 milhões de pessoas, tem um risco acrescido de morte por *overdose*, contração de doenças infecciosas, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e as hepatites B e C, e de envolvimento criminal. A incidência de VIH é 22 vezes superior nos utilizadores de drogas injetáveis, sendo a sua prevalência marcadamente maior no sudoeste asiático e no sul e sudeste europeus<sup>13</sup>. Estima-se que metade das pessoas que injetam drogas estejam infetadas com hepatite C<sup>13</sup>.

Cerca de 585 mil pessoas morreram por causas relacionadas com o uso de drogas, em 2017. Mais de metade destas mortes deveram-se a hepatite C não tratada e cerca de um terço delas estava associado a distúrbios por uso de substâncias, sendo dois terços deste número relacionado com o consumo de opioides. Pensa-se terem sido perdidos 42 milhões de anos de vida com qualidade, devido ao uso de drogas, principalmente de opioides<sup>13</sup>.

A OMS dá especial destaque à população aprisionada que injeta drogas. Na Ásia, Pacífico e este europeu, 1 em cada 5 reclusos recorreu a este método, enquanto estava preso. A falta de material de injeção leva à improvisação e partilha destes equipamentos, dentro da comunidade prisional que continua a consumir drogas injetáveis, contribuindo para uma prevalência de VIH e hepatite C muito superiores à população geral. O encarceramento por si só constitui fator de risco para aquisição destas doenças na população de pessoas que injetam drogas<sup>13</sup>.

## Abordagem da dependência de opioides

Uma abordagem eficaz de qualquer dependência não se foca exclusivamente neste problema, mas sim numa visão integrada da vida humana. Esta abordagem deverá ser holística, procurando envolver a integralidade das componentes do indivíduo (psíquica, física e espiritual) e da sua comunidade, entre outros.

## Redução de danos

O conceito de redução de danos foi desenvolvido nos anos 80, em Amesterdão<sup>14,15</sup>. A abordagem não moralista, pragmática e multifacetada típica do pensamento holandês permitiu

oferecer aos dependentes de drogas uma nova forma de tratamento multifacetada e sem a necessidade da abstinência de drogas<sup>16</sup>.

Associados ao programa de Amesterdão estavam as carrinhas de distribuição de metadona, as clínicas de administração de metadona, comunidades terapêuticas<sup>16</sup>, programas de troca de seringas e de distribuição de preservativos<sup>14,15</sup>. Dole e Nyswander<sup>17</sup>, nos EUA, em 1963, terão sido os pioneiros na utilização dos programas de substituição e desintoxicação de opioides, para o tratamento deste tipo de dependências, sendo que já aplicariam algumas noções da redução de danos.

Esta atitude permitiu estabelecer entre o dependente e os seus cuidadores um primeiro contacto, facilitando a troca de conhecimento sobre a utilização de drogas entre ambas as partes e possibilitando alterações nas atitudes e comportamentos do indivíduo em relação ao seu consumo. Este era e é o foco principal dos programas de redução de danos<sup>16</sup>.

Da mesma perspetiva e sendo a dependência de drogas um problema não só do indivíduo, mas sim um problema social e de saúde pública, podemos imaginar como estas medidas, para serem eficazes, devem ser apoiadas por leis em conformidade com as mesmas. Um exemplo de referência mundial é o caso português.

Após o 25 de Abril, com a rápida abertura dum país extremamente fechado ao mundo exterior, viu-se o número de dependentes de substâncias, em Portugal, aumentar em larga escala, devido à facilidade de acesso a drogas e ausência de informação sobre os riscos associados ao consumo das mesmas. A estratégia inicial do governo português foi, entre 1975 e 1987, principalmente a da repressão. Consequentemente viu-se o número de dependentes escalar e a dependência a atingir todas as classes sociais. Estimava-se que 1% da população portuguesa, nessa data, fosse dependente de heroína<sup>18</sup>.

Até 1987, somente o Centro de Estudos da Profilaxia da droga - Centro Regional do Norte, no Porto, criado em 1977, era responsável pela administração de metadona a heroinodependentes<sup>19</sup>. Numa segunda fase, em 1987, com a abertura do Centro das Taipas - uma unidade médica especializada no tratamento das dependências de substâncias, em Portugal – em Lisboa, viu-se uma maior aproximação à possibilidade de tratamento dos dependentes, porém com poucas alterações no panorama nacional<sup>18,20</sup>.

Em 1999, é aprovada e publicada a Estratégia Nacional de Luta Contra a Droga (ENLCD). Graças à implementação da mesma, em 2000, é aprovada a lei da descriminalização da droga (Lei nº30/2000). Esta lei pioneira entra em vigor em novembro de 2001, prevendo a descriminalização

da posse e do consumo de todas as substâncias. Acompanhando a ENLCD, são criadas as primeiras Comissões de Dissuasão da Toxicodependência (CDT), cria-se a possibilidade de implementação de estruturas de redução de riscos e minimização de danos (RRMD) e centram-se todas as respostas (prevenção, dissuasão, RRMD, tratamento e reinserção social) num único organismo, o Instituto de Drogas e Toxicodependência. Deste modo, é atenuada a discriminação ao utilizador de drogas, podendo o dependente facilmente aceder a cuidados médicos sem medo de processo criminal (o que acontecia até então)<sup>18,20</sup>.

Talvez a maior preocupação relativa a este tipo de abordagem seja considerar que haja um encorajamento do uso existente de drogas ou do novo uso de drogas<sup>16</sup>. No entanto, em Amesterdão, nunca se observou um aumento de utilizadores de drogas injetáveis<sup>21</sup> e, no que concerne ao consumo por parte dos utilizadores já existente, verificou-se um aumento menor do uso deste tipo de drogas nos grupos que tinham acesso a estes programas, quando comparados com grupos que não o faziam<sup>22,23</sup>. Do mesmo modo, a idade média dos utilizadores que frequentavam estes programas foi crescendo ao longo dos anos<sup>14</sup>, o que não seria de esperar caso os programas de redução de danos estimulassem o consumo de novos utilizadores<sup>16</sup>.

Em Portugal, observou-se uma descida acentuada no número de pessoas com doenças associadas ao consumo de drogas (p.e. VIH, hepatites B e C, tuberculose) assim como uma queda na percentagem de consumidores de drogas entre os infetados com VIH<sup>20</sup>, ou seja, menos consumidores com comorbilidades e menos infetados com consumos problemáticos, o nível de consumo de drogas tornou-se o mais baixo da União Europeia<sup>24</sup>, a preocupação dos portugueses relativamente ao consumo de droga passou do 1º lugar, em 1997, segundo um estudo do Eurobarómetro, para ocupar o 13º, em 2009<sup>25</sup>, os recursos policiais passaram a ser mobilizados para onde melhor lhes diz respeito, garantindo um reforço na segurança pública, havendo também uma diminuição na taxa de crimes relacionados com o consumo de drogas<sup>20</sup>. No entanto, há um impacto não equitativo da aplicação destas políticas entre jovens e pobres, sendo estes os principais notificados para as CDT<sup>20</sup>.

Hoje, a *Global Commission on Drug Policy* condena seriamente a guerra às drogas, recomendando alternativas como a descriminalização, segundo um relatório publicado a junho de 2011<sup>26</sup>. Yury Fedotov, diretor executivo do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, no prefácio ao WDR19, afirma não ser possível o sucesso nos tratamento e prevenção dos problemas associados ao uso de drogas sem a conjugação de políticas adequadas<sup>13</sup>.

É importante relevar que nem todo o uso de drogas é problemático ou nocivo e que nem todo o utilizador de drogas é dependente. Assim, um dos pontos fulcrais no tratamento da



dependência de opioides é definir quais os seus objetivos. Será o objetivo preponderante a cessação do uso de opioides? Pode assumir-se que um tratamento é eficaz enquanto o paciente permanecer sob esse regime?

Duma perspectiva de redução de danos, o interesse do tratamento da dependência de opioides deverá ser focado em diminuir os riscos de *overdose*, transmissão de infeção e envolvimento criminal, assim como a integração adequada destas pessoas na sociedade. Uma maneira de atingir estes objetivos é através de maiores períodos de abstinência do uso de opioides, menor número de recaídas e menor gravidade das mesmas, assim como o desincentivo do uso de polissubstâncias, porém estes dados não devem ser confundidos com a meta principal do tratamento<sup>16,27</sup>. Como exemplo, a lógica das salas de consumo assistido é exatamente diminuir os riscos acima expostos sem mirar à abstinência do utilizador.

A maioria dos estudos incluídos no presente trabalho foca-se em analisar determinados aspetos – a abstinência de uso de opioides, o período de retenção no tratamento, a percentagem de pacientes a concluir o tratamento, os efeitos adversos associados à administração de determinado fármaco e, no caso dos estudos dirigidos à desintoxicação dos pacientes, a gravidade da sintomatologia da síndrome de abstinência. Poucos dos estudos encontrados se dedicaram a analisar resultados como a mortalidade e criminalidade, sendo que ainda menos se preocuparam em explorar a sintomatologia psiquiátrica dos pacientes e o seu grau de satisfação com a vida. Por estas razões, deve ter-se cuidado em assumir que determinado tratamento é considerado superior, quando comparado com outro.

### Tratamento farmacológico

Tradicionalmente o tratamento farmacológico da dependência de opioides divide-se em duas abordagens – a da manutenção, em que o paciente é mantido sob determinado regime farmacológico durante toda a duração do tratamento, sendo esta indefinida; a da desintoxicação, preparando-o para uma vida de abstinência<sup>28</sup> ou sendo utilizada como primeiro passo para outras formas de tratamento<sup>29</sup>. É importante ressaltar que a desintoxicação por si só não é considerada um tratamento eficaz<sup>30,31</sup>, sendo pautada por baixas taxas de conclusão de tratamento e altas taxas de recaída pós-tratamento<sup>32,33</sup>. Do mesmo modo, os tratamentos de manutenção podem ser marcados por elevadas taxas de recaída<sup>33</sup>.

## Manutenção

As intervenções de manutenção destinam-se a um tratamento crónico e possivelmente permanente da dependência do paciente, sendo utilizados tanto agonistas como antagonistas dos recetores opioides, estes últimos por um período mais circunscrito.

### Agonistas dos recetores opioides

A substituição do opioide abusado por um agonista dos recetores de opioides, normalmente a metadona ou a buprenorfina, permite a estabilização do paciente, levando a uma diminuição da sintomatologia associada à abstinência, do *craving* e de comportamentos de risco. No entanto, também estes fármacos provocam dependência e uma autêntica síndrome de abstinência, caso alguma dose não seja administrada. Uma vantagem é, ao terem uma semivida mais longa do que, por exemplo, a heroína, permitem que o doente se mantenha estável durante mais tempo, sem sentir necessidade de outra administração<sup>34</sup>. A sua utilização no tratamento da dependência de opioides não se destina à cura do paciente<sup>35</sup>.

Apresenta-se de seguida uma breve análise histórica das terapias de substituição: morfina no tratamento da dependência de ópio (1810-1865); cocaína no tratamento da dependência de morfina (1884-1910); heroína no tratamento da dependência de morfina (1898-1914); metadona no tratamento da dependência de heroína (1960-presente)<sup>36</sup>.

### **Metadona**

É provavelmente o fármaco mais utilizado no tratamento da dependência de opioides, sendo um agonista total dos recetores opioides. É significativamente mais eficaz do que as alternativas não farmacológicas em reter os pacientes no tratamento e a diminuir o consumo de opioides, além disso também é eficaz na redução da atividade criminal e mortalidade dos dependentes de opioides<sup>37</sup>. A terapia de substituição com metadona é responsável por uma diminuição da transmissão de VIH, pois leva a uma redução do uso problemático de opioides (p.e. partilha de seringas)<sup>37</sup>.

Doses entre os 60 e 100mg/dia são eficazes na retenção dos pacientes no tratamento e na redução do consumo de heroína e cocaína, durante o mesmo. Doses inferiores são eficazes na cessação dos sintomas de abstinência, porém não neutralizam os efeitos eufóricos da heroína<sup>35</sup>. A dose de tratamento é normalmente ajustada pelo médico, tendo em atenção as necessidades e

dificuldades do paciente. A utilização de doses mais baixas, a pedido do paciente, poderá contribuir negativamente para a eficácia terapêutica<sup>35,37</sup>.

### ***Buprenorfina***

É uma alternativa à metadona. Doses acima de 2mg são geralmente suficientes para reter os pacientes em tratamento e doses próximas de 16mg tendem a ser mais eficazes na supressão do consumo de opioides ilícitos<sup>34</sup>. O tratamento de manutenção com buprenorfina parece ser superior à desintoxicação ou abordagem psicológica relativamente ao consumo de opioides e incidência de efeitos adversos<sup>38</sup>. A literatura disponível quanto à eficácia comparada dos dois agentes é contraditória. No entanto, a evidência favorece a metadona como fármaco mais eficaz na retenção em tratamento quando são utilizadas doses flexíveis de acordo com o desejo do paciente e quando são fixadas doses baixas de ambos os fármacos (2-6mg de buprenorfina, <40mg de metadona)<sup>34</sup>.

As menores taxas de retenção nos grupos de buprenorfina podem-se explicar por induções lentas ao tratamento, embora também se considere a hipótese da buprenorfina ser menos eficaz por ser apenas um agonista opioide parcial, possivelmente criando uma síndrome de abstinência nos pacientes que consumiram heroína recentemente<sup>34</sup>.

A buprenorfina está associada a uma síndrome de abstinência neonatal menos grave do que quando é utilizada a metadona ou a morfina, em pacientes grávidas<sup>39</sup>.

### ***Heroína***

Uma revisão demonstra que a administração supervisionada de heroína por via endovenosa, quando associada a um regime de manutenção com doses flexíveis de metadona, tem efeitos significativamente positivos na retenção no tratamento, uso de drogas ilícitas, criminalidade e encarceramento em dependentes de heroína<sup>40</sup>. Além disso, evidenciou-se que estes têm uma melhor integração no seu ambiente laboral e observou-se também uma redução na mortalidade.

Esta abordagem, no entanto, relaciona-se com um ligeiro aumento na frequência de efeitos adversos (p.e. prurido, ardor, hipersudorese, dispneia), pelo que apenas é recomendada pelos autores para dependência refratária a outros tipos de tratamento.

### ***Morfina***

A administração de morfina de libertação prolongada por via oral é proposta para aqueles pacientes que não conseguem tolerar a metadona ou que respondam insuficientemente a outros tipos de tratamento. Este fármaco é eficaz na redução do *craving* por opioides, dos sintomas

depressivos, queixas físicas e sintomas de ansiedade<sup>41</sup>. Um estudo indica que 7 em 9 pacientes preferem a morfina à metadona ou buprenorfina<sup>42</sup>. No entanto, relativamente ao funcionamento social a metadona e a buprenorfina obtiveram melhores resultados. A utilização de morfina associa-se a uma maior incidência de efeitos adversos<sup>41</sup>.

Numa revisão que incluía três estudos randomizados controlados com 870 dependentes de ópio, a evidência não favorecia qualquer abordagem farmacológica de manutenção em prol das restantes, no tratamento dessa dependência<sup>43</sup>.

#### Antagonistas dos recetores opioides

Os antagonistas dos recetores opioides são usualmente utilizados para reverter os efeitos da *overdose* de opioides, porém também podem ser empregues no tratamento de manutenção por potencialmente prevenir a recaída no uso destas drogas, aumentando a adesão ao tratamento. Um indivíduo que, sob esta terapêutica, consuma algum opioide irá precipitar uma síndrome de abstinência aguda e grave. Os tratamentos de manutenção com antagonistas dos recetores opioides são normalmente utilizados em indivíduos nos quais a recaída pode ter consequências bastante negativas para a sua vida, não pelo consumo da droga em si, mas devido a outras circunstâncias como o seu despedimento ou reencarceramento (no caso de ex-reclusos), se apresentarem análises de urina positivas para o uso de opioides<sup>44</sup>.

#### **Naltrexona**

A evidência científica parece apontar que o efeito da naltrexona de libertação prolongada é dose-dependente e poderá diminuir o *craving*<sup>45</sup>. Este fármaco não se mostrou superior à buprenorfina, benzodiazepinas ou psicoterapias, como tratamento de manutenção<sup>44</sup>.

Dois estudos apontam para que a naltrexona possa ser útil na redução de novas encarcerações<sup>46,47</sup> e como terapêutica adjuvante para os pacientes que possam enfrentar graves consequências, caso não cessem o seu consumo de opioides<sup>44</sup>. De ressaltar que, para estes autores, a naltrexona tem apenas utilidade em circunstâncias que não envolvem diretamente um prejuízo na saúde física e mental do consumidor.

## Desintoxicação

A desintoxicação tem por objetivos a limitação da sintomatologia associada à abstinência, preparando o paciente para uma vida livre de drogas ou para o tratamento de manutenção com um antagonista opioide ou abordagem psicossocial. Dos regimes terapêuticos abaixo descritos, nenhum é eficaz na supressão completa destes sintomas, pelo que a regra é a utilização concomitante de medicação sintomática<sup>48</sup>.

### Agonistas opioides

A sua utilização na desintoxicação do mesmo tipo de substâncias permite a redução dos sintomas físicos e psicológicos da abstinência<sup>49,50</sup> e o aumento das taxas de retenção no tratamento<sup>49</sup>.

#### ***Metadona***

A metadona parece bastante mais adequada para controlar os sintomas iniciais da síndrome de abstinência do que os agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, mas a redução da sua dosagem nas fases finais de tratamento evidencia um aumento nesta sintomatologia que não é encontrado com o segundo grupo farmacológico<sup>49</sup>.

#### ***Buprenorfina***

Parece tão eficaz quanto a metadona para melhorar a sintomatologia da abstinência, sem provocar efeitos adversos relevantes. Acredita-se que o padrão de abstinência possa variar entre os dois fármacos e que a síndrome de abstinência resolva mais rapidamente com a buprenorfina, sendo o pico da sintomatologia mais precoce e abrupto com esta<sup>50</sup>.

Quando comparada com agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, a buprenorfina demonstra ser mais eficaz relativamente à moderação da gravidade da síndrome de abstinência, duração do tratamento e probabilidade de conclusão do mesmo<sup>50</sup>.

### Antagonistas opioides

Os antagonistas opioides (p.e. naloxona, naltrexona) podem ser utilizados para precipitar a síndrome de abstinência, levando a uma menor duração e a maiores taxas de conclusão do

tratamento<sup>29</sup>, embora se associem a uma sintomatologia mais intensa, obrigando à sedação ou anestesia do paciente, o que implica a possibilidade de riscos potencialmente fatais<sup>29,51</sup>.

Esta abordagem parece estar associada a mais efeitos adversos do que outras alternativas para a desintoxicação do paciente. Tendo em conta os riscos para o paciente e os altos custos associados a este procedimento, não é recomendado este tipo de procedimento<sup>51</sup>.

### Agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos

Uma das características da síndrome de abstinência de opioides é a hiperatividade noradrenérgica. Os agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos (p.e. clonidina, lofexidina, guanfacina) permitem a moderação destes efeitos, embora causem habitualmente hipotensão e sedação<sup>48</sup>. Contribuem também para uma diminuição do tempo de tratamento e maiores taxas de conclusão do mesmo, quando comparados com outras alternativas farmacológicas<sup>48,52</sup>.

A sintomatologia associada à abstinência de opioides ocorre e resolve mais cedo, embora seja possivelmente mais grave, com os agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos do que com a metadona<sup>48</sup>.

### Tratamento não farmacológico

A abordagem não farmacológica é de extremo valor para a conduta dos dependentes de opioides. Podem ser conjugadas outras medidas não farmacológicas, além das medidas de redução de danos abordadas acima e que são eficazes na diminuição do envolvimento criminal e transmissão de infeções e numa melhor integração social do consumidor. A assistência psicossocial, as abordagens psicoterapêuticas, o tratamento psiquiátrico e os grupos de aconselhamento podem ser bastante benéficas para o dependente de opioides<sup>53</sup>.

Amato *et al.*<sup>54</sup> concluíram que a abordagem psicossocial como terapêutica adjuvante à substituição opioide não garantia vantagens na retenção e adesão ao tratamento, na abstinência do uso de opiáceos e na diminuição dos sintomas psiquiátricos do paciente. No entanto, 26 dos 28 estudos analisados foram conduzidos nos Estados Unidos e todos eles foram efetuados num regime em que apoio psicossocial já era oferecido conjuntamente com a restante intervenção, apenas comparando os seus resultados com a oferta de apoio psicossocial adicional.

A combinação de qualquer abordagem psicossocial com qualquer tratamento farmacológico, na desintoxicação de opioides, associa-se a uma diminuição do abandono terapêutico e do uso de opiáceos de forma estatisticamente significativa<sup>53</sup>.

## Ibogaína

A ibogaína é um alcaloide de ocorrência natural presente nas plantas *Tabernanthe iboga*. A sua concentração é superior na casca das raízes deste arbusto, nas quais atinge a concentração de 6%, na sua forma seca<sup>55</sup>. Este cresce nas florestas da África equatorial, principalmente no Congo e no Gabão, onde é utilizado, em rituais sagrados, pelos seus povos originários, no culto da sua ancestralidade, os *Bwiti*.

A primeira descrição conhecida da *T. iboga* data de 1864<sup>56</sup>. A ibogaína é isolada pela primeira vez, quase 40 anos depois<sup>57-59</sup>. Esta é comercializada, em França, em comprimidos de 8mg, com o nome de *Lambarène*, entre 1939 e 1970<sup>56</sup>. As suas propriedades estimulantes são exaltadas por escaladores, montanhistas e variados atletas, sendo este fármaco colocado na lista de *doping* do Comité Olímpico<sup>56</sup>.

Em 1962, nos EUA, Howard Lotsof, um então adolescente dependente de opioides, consome ibogaína recreativamente com 19 amigos, pelas suas propriedades alucinogénicas. São administradas doses de 500mg p.o. (entre os 6 e os 19mg/kg), bastante superiores às utilizadas pelos efeitos estimulantes. Surpreendentemente, Lotsof e 7 dos seus amigos, igualmente dependentes de opioides, notam uma completa cessação dos seus sintomas de abstinência, no final da experiência<sup>2,3</sup>. Este manteve-se abstinente no restante da sua vida, tornando-se investigador e tendo sido o grande impulsionador da pesquisa dos efeitos antiaditivos desta substância. Viria a fundar a *The Global Ibogaine Treatment Alliance* (GITA), uma “corporação não lucrativa dedicada ao apoio dos usos sacramentais e terapêuticos da *iboga*, assim como dos seus alcaloides e análogos, através de iniciativas sustentáveis, investigação científica, educação, e advocacia”, segundo o que consta no seu site oficial.

No virar da década de 60, a OMS classifica a ibogaína como “uma substância provável de causar dependência ou colocar em risco a vida humana”, indo contra qualquer evidência científica existente. Do mesmo modo a *U.S. Food and Drug Administration* decreta-a como *Schedule I*, o mesmo estatuto pertencente a drogas como a heroína, a cocaína e as metanfetaminas, estatuto reservado para drogas com elevado potencial de abuso e sem uso médico<sup>56</sup>.

O Dr. Claudio Naranjo, psiquiatra formado pela Universidade de Harvard, recebe, em 1969, autorização para investigar o uso da ibogaína como adjuvante psicoterápico, em doses suficientes para induzir o seu lado psicadélico. A sua pesquisa é belissimamente descrita, no seu livro *The Healing Journey* (1974). Este afirma que a ibogaína atua como um catalisador, tornando o processo psicoterapêutico substancialmente mais breve e eficaz, “Se a ibogaína não abrir a porta por si própria, certamente lubrificará as dobradiças”<sup>60</sup>.

Efetuar-se diversos estudos com animais. A ibogaína é utilizada sobretudo informalmente, no tratamento das dependências. Os achados levam a acreditar na sua eficácia como potencial tratamento na dependência de opioides, cocaína, anfetaminas, álcool e nicotina. Baseado nesta evidência, em 1991, o *National Institute on Drug Abuse*, nos EUA, inicia o seu projeto, visando a utilização da ibogaína, neste contexto<sup>1</sup>. A sua aprovação depende largamente do parecer da indústria farmacêutica que, não podendo patentear uma substância existente naturalmente, encontra, no seu estudo, pouco interesse financeiro<sup>1</sup>. O projeto tem aqui o seu fim, ficando os setores público e académico com um papel crucial na investigação da ibogaína.

A possível neurotoxicidade e a cardiotoxicidade comprovada da ibogaína levam a questões que concernem a sua utilização com segurança, em humanos. Entretanto, a noribogaína, o principal metabolito ativo da ibogaína, e a 18-metoxicoronaridina (18MC), um congénere sintético da ibogaína, demonstram um perfil de segurança muito mais confiável e também eficácia no tratamento das dependências<sup>61</sup>. Inicia-se a investigação destas duas substâncias.

O mecanismo de ação inédito da ibogaína e o seu amplo espectro de ação, no tratamento das dependências, elevam o interesse na sua pesquisa, potenciando um novo paradigma no entendimento destas patologias.

### Uso tradicional

As cerimónias sacramentais com *iboga* são uma peça fundamental, no culto dos *Bwiti*. Os povos *Mitsogo* e *Fang* do Gabão têm o seu uso ritual bem descrito na literatura francesa. Visto o culto por parte dos *Fang* ter sido altamente influenciado por um sincretismo cristão, devido à ação dos seus colonizadores, será descrito o culto dos *Bwiti* pelos povos *Mitsogo*, segundo Goutarel<sup>56</sup>.

O ritual de iniciação e passagem à idade adulta pelos membros do sexo masculino tem como peça fundamental a mastigação de *iboga*. Este ritual é essencial para a promoção social, dentro da tribo. Aqueles que não passam por este são para sempre considerados mulheres.



A *iboga* atribui àqueles que a utilizam o “mistério do conhecimento visual do além”. Relata-se que o seu utilizador é colocado simultaneamente em dois planos de existência, não havendo distinção entre o nascimento e a morte. Toda a noção de tempo é abolida e o ritual pode perdurar por vários dias.

Na cerimónia de iniciação, cada *banzi*, o iniciante, tem uma mãe, um antigo iniciado responsável pela condução da cerimónia. Esta supervisiona o consumo da raiz de *iboga* e vai ajustando a sua dosagem, de acordo com as respostas fisiológicas do candidato. Sente-lhe o pulso, escuta-lhe o batimento cardíaco, mede-lhe a temperatura e testa-lhe a sensibilidade, picando-o com uma agulha. O *banzi* é instruído a abster-se de práticas sexuais e jejuar, no dia anterior ao ritual.

Durante a cerimónia, os anciãos torram sementes de abóbora sobre o fogo. O *pop* simboliza a libertação do espírito na sua jornada espiritual. O candidato é atingido três vezes na testa com um martelo, para auxiliar esta libertação, que ocorre pelo ponto entre as sobrancelhas.

A desencarnação e a reencarnação do neófito são encenadas, antes do começo das visões. Este é levado até à margem do rio, onde vê uma canoa miniatura com uma pequena tocha ser lançada à água, seguindo a corrente para oeste, na direção do por-do-sol, simbolizando a morte e a desencarnação. Depois, rasteja por entre as pernas de três mulheres, no sentido contrário ao da corrente, para este, na direção do nascer-do-sol, representando o nascimento. O seu cabelo é rapado, pois também os bebés são carecas, e é levado para o templo, no qual é deitado sobre o seu lado esquerdo (símbolo de feminilidade, morte e escuridão), consumindo mais *iboga*, até começar a “perceção normativa das visões”. Para chegar ao além, o *banzi* tem de morrer. O seu corpo fica em terra com os anciãos e a sua alma parte para outro plano de existência.

Os efeitos da *iboga* notam-se 20min. depois do começo da mastigação: náuseas e vômitos violentos e repetidos (“A barriga do *banzi* é esvaziada do leite da sua mãe”); sonolência; incoordenação motora; agitação; tremor; choro e riso; anestesia parcial; hipotermia ou hipertermia. Os efeitos alucinogénicos verificam-se 10h depois. Esse tempo é ocupado com música e danças públicas.

Para ser iniciado, o conteúdo imagético descrito pelo *banzi* deverá corresponder ao conteúdo requerido pelas normas do culto. Os anciãos questionam o neófito quanto à natureza das suas visões, avaliando o valor destas, na sua iniciação. O membro da tribo apenas fará esta viagem duas vezes, no dia da sua iniciação e no dia da sua morte.

Os etnólogos dividiram a experiência cerimonial por parte do *banzi* em 4 estádios:

**1º estádio:**

Imagens vagas, incoerentes e desorganizadas, sem significado religioso e cuja autenticidade é posta em causa pelo *banzi*.

**2º estádio:**

Aparições de animais ameaçadores que, por vezes, se desfazem e se voltam a juntar rapidamente.

**3º estádio:**

Uma visão tranquila e agradável, o neófito é levado pelo vento para uma aldeia sem princípio nem fim, ao som duma harpa que representa a ligação entre a aldeia presente neste mundo e a aldeia presente no além, a ligação entre a vida e a morte. As visões tornam-se cada vez mais normativas. Uma voz atribui ao *banzi* o seu nome de iniciado. A mãe impede que fantasmas levem o neófito pelo caminho errado. Dá-se o seguinte diálogo entre o *banzi* e as entidades que encontra, durante esta fase da experiência:

“Quem procuras, estranho?”

“Eu procuro os *Bwiti*.”

“Estás à procura dos *Bwiti*. Os *Bwiti* somos nós, os teus ancestrais, nós constituímos os *Bwiti*.”

**4º estádio:**

O *banzi* sente as suas pernas imobilizadas, dá-se o encontro com entidades superiores, dois seres extraordinários que o asseguram que está na Aldeia dos *Bwiti*, a aldeia dos mortos, e lhe perguntam as suas intenções.

“O meu nome é *Nzamba-Kana*, o pai da humanidade, o primeiro homem na Terra.”

“O meu nome é *Disumba*, mãe da humanidade, mulher de *Nzamba-Kana* e a primeira mulher na Terra.”

A aldeia é coberta com faíscas e forma-se uma bola de luz.

“Sabes quem sou? Sou o chefe do mundo, o ponto essencial. Esta é a minha mulher, *Ngondi*, a lua, e estes são os meus filhos, *Minanga*, as estrelas. *Bwiti* é tudo aquilo que viste com os teus olhos.”

O sol e a lua transformam-se num rapaz e numa rapariga e desaparecem. Ouve-se um trovão e o vento traz o iniciado de volta para a terra dos vivos. Nas semanas seguintes, vive isolado do resto da comunidade, sendo cuidado por uma jovem que tenha dado à luz recentemente, pois é considerado um recém-nascido.

Os primeiros 3 estadios são vistos pelos etnólogos como o subconsciente freudiano. O 4º estadio é visto como aquele das visões normativas e da imagem coletiva e cultural da tribo, como os arquétipos e o inconsciente coletivo de Jung. Naranjo descreve o conteúdo imagético da ibogaína como diametralmente oposto dos psicadélicos clássicos (p.e. LSD, psilocibina, mescalina), indo de encontro à opinião dos etnólogos. A experiência psicológica causada pela ibogaína, é associada por ele à regressão, sexualidade e impulso animal do subconsciente, estando também presentes dois tipos de arquétipo jungianos, os de estilo mítico (p.e. um tesouro perdido, um homem velho, um santo) e instintivo (p.e. atos sexuais, de agressão, sangue, incesto).

Goutarel<sup>56</sup> realçou a semelhança entre as manifestações do 4º estadio e das experiências de quase morte, catalogadas por Moody e Sabom (p.e. sensação de estar morto, desencarnação, luz ao fundo do túnel, renascimento), o que está de acordo com o facto do iniciado repetir esta viagem, no dia da sua morte. À semelhança daqueles que experimentaram ibogaína, depois das experiências de quase morte, muitos indivíduos deixam de expressar medo para com a mesma e encaram a vida de forma mais positiva e contemplativa. De igual modo, é possível estabelecer-se um paralelo entre estes 4 estadios e as 3 fases do tratamento de 72h com ibogaína descritas nas *guidelines* disponibilizadas pela GITA<sup>62</sup>. O conteúdo imagético parece ser, em parte, independente de qualquer contexto relacionado com o utilizador.

Sanchez-Ramos e Mash<sup>36</sup> relatam um comentário simplista, mas interessante, acerca do uso cerimonial da *iboga* e do seu uso no tratamento das dependências. Como o *banzi*, o dependente assemelha-se a um adolescente preso na transição de criança para adulto. Do mesmo modo que, no culto dos *Bwiti*, a *iboga* é utilizada neste processo de passagem à idade adulta, a administração de ibogaína a um dependente de drogas permite-lhe efetuar esta passagem.

## A subcultura da ibogaína

Devido às complicações legais associadas à administração ou possível prescrição da ibogaína como agente terapêutico, milhares de pessoas recorreram à sua utilização, num contexto clandestino. Há várias décadas, a ibogaína tem sido administrada pelos seus efeitos terapêuticos putativos, em casas particulares, quartos de hotel e clínicas privadas, naquilo que é apelidado de “uma vasta experiência descontrolada”<sup>63</sup>. O termo “subcultura da ibogaína” refere-se a todas as circunstâncias em que esta é administrada fora do seu contexto cerimonial tradicional.

Identificaram-se quatro modelos em que a ibogaína é administrada, nestas condições - estes variam essencialmente no local de tratamento, em quem providencia o tratamento e nas circunstâncias em que este é providenciado: no modelo médico, um médico administra o tratamento, normalmente num hospital ou clínica, para o tratamento de dependências, psicoterapia ou investigação, sendo o paciente monitorizado frequentemente de maneira adequada e aplicando-se critérios de exclusão (p.e. cardiopatia, distúrbios psicóticos); no modelo do “provedor leigo”, este atua como um observador ou um guia, tentando interferir o mínimo possível com o processo do paciente e deixando que a substância atue por si, ocorrendo este modelo habitualmente numa residência ou quarto de hotel sem uma monitorização adequada do paciente, mas ainda aplicando habitualmente alguns critérios de exclusão; o modelo do “ativista” é diferente do anterior, pois é utilizado como forma de desobediência civil e com o intuito explícito de ganhar aceitação do uso da ibogaína; o modelo religioso ou cerimonial é ainda procurado fora de África, no qual os pacientes procuram maioritariamente uma experiência espiritual, embora 1/3 ainda recorra a este contexto para tratamento de dependência de substâncias<sup>64</sup>.

Em 2006, estimava-se que 3414 indivíduos tivessem recorrido ao uso de ibogaína, num destes contextos<sup>64</sup>, um crescimento quatro vezes superior ao número observado, 5 anos antes<sup>1</sup>. Considera-se que este número foi subestimado pelas razões legais que inviabilizam que muitas pessoas possam admitir sem consequências que recorreram a este tratamento. Dos pacientes contabilizados, 68% escolhera utilizar ibogaína para o tratamento de dependências, sendo que 53% do total de pacientes o fizera para o tratamento da dependência de opioides<sup>64</sup>.

A subcultura da ibogaína não é uma contracultura, porque, em vez de se definir pela oposição da medicina convencional, define-se pela procura inovadora dum tratamento que não se encontra disponível nesse contexto<sup>64</sup>, apesar dos riscos para a saúde, custos e proibição que lhe estão associados. A existência desta subcultura ocasiona várias implicações. Em parte, podemos agradecer-lhe grande parte da investigação e interesse na investigação das propriedades da

ibogaína, seus metabolitos e congêneres<sup>1</sup>. Por outro lado, a inexistência dum padrão de qualidade farmacêutico na extração e condicionamento desta substância leva à potencial presença de alcaloides tóxicos que contaminam a mesma, com consequências potencialmente nefastas, para quem a consome<sup>65,66</sup>. Do mesmo modo, à ausência dum contexto médico adequado podem ser atribuídos alguns efeitos colaterais potencialmente fatais. A legalização da prescrição deste fármaco no tratamento das dependências poderá ser uma solução para estes problemas, à semelhança do que aconteceu, na Nova Zelândia<sup>67</sup>.

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da ibogaína é algo inédito e ainda não inteiramente compreendido. Esta atua em diversos recetores cerebrais e o seu efeito antiaditivo parece relacionado com a ação conjunta que produz sobre estes. Além disso, as suas propriedades antiaditivas parecem não ser explicadas exclusivamente pela sua ação farmacológica, mas também pela experiência psicológica que decorre do seu efeito psicadélico específico.

### *Farmacocinética e farmacodinâmica*

A ibogaína é extremamente lipofílica. Passado 1h da sua administração subcutânea ou intraperitoneal, em ratinhos, verificou-se uma concentração 100x superior desta no tecido adiposo do que no plasma<sup>68</sup>. Esta tem uma semivida curta (2h em ratinhos, 7h em humanos)<sup>68,69</sup> que não se correlaciona com a duração dos seus efeitos, que chega a ser superior a 24h<sup>70,71</sup>. Pensa-se que a resposta a esta questão se baseia no facto de, pelo efeito de 1ª passagem, a ibogaína sofrer desmetilação, dando origem ao seu principal metabolito ativo, a noribogaína<sup>72-74</sup>, que parece persistir no plasma por mais de 24h<sup>75</sup> e cuja semivida, em humanos, varia entre as 27 e as 50h<sup>76</sup>. Postulou-se também que os efeitos prolongados da ibogaína se devessem a esta permanecer nos adipócitos por longos períodos, sendo lentamente libertada e convertida em noribogaína<sup>77</sup>, que é bastante menos lipossolúvel do que o seu precursor<sup>78</sup>. Como a ibogaína, a 18MC é sequestrada no tecido adiposo e pensa-se que também possua um metabolito ativo<sup>79,80</sup>.

O metabolismo da ibogaína é principalmente mediado pelo citocromo CYP2D6<sup>74</sup>. Acredita-se que ao polimorfismo relativo a este citocromo seja atribuível a grande variação intraespecífica

dos efeitos causados por esta substância<sup>74</sup>. Sabe-se que 5-10% dos indivíduos caucasianos não portam o gene codificador para as enzimas necessárias ao metabolismo da ibogaína<sup>81</sup>.

A ibogaína parece tornar-se menos biodisponível nos cérebros de ratinhos machos quando comparados com ratinhos fêmeas, sendo que os seus efeitos antiaditivos parecem ser mais marcados em ratinhos fêmeas do que em ratinhos machos<sup>82</sup>. Os autores propuseram que isto se devesse a uma influência das hormonas sexuais sobre os citocromos responsáveis pelo metabolismo da ibogaína.

Em humanos, com doses orais entre as 3 e 60mg de noribogaína, a sua concentração plasmática atingiu valores pico entre as 2 e as 3h, após a administração<sup>76</sup>. Este fármaco penetra com bastante facilidade a barreira hematoencefálica<sup>83</sup>.

A ibogaína e a noribogaína são principalmente excretadas via renal e gastrointestinal, sendo que, 24h após a administração de 20mg/kg p.o de ibogaína, em humanos, a sua concentração plasmática tinha descido 90%<sup>84</sup>.

Na tentativa de estabelecer um perfil farmacológico completo da ibogaína<sup>85</sup>, concluiu-se que esta interage com os recetores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, muscarínicos M<sub>1</sub> e M<sub>2</sub> e de recaptção de dopamina (DA), norepinefrina e serotonina, com os canais de sódio e NMDA. A ibogaína tem uma afinidade relativamente alta para o recetor  $\sigma_2$  e significativamente mais baixa para o recetor  $\sigma_1$ <sup>86</sup>. A sua afinidade para o recetor  $\sigma_2$  é superior a qualquer outra para recetores do sistema nervoso central conhecidos. A ação da ibogaína nos recetores  $\sigma$  parece mediar a libertação de DA e a ação dos recetores NMDA<sup>87</sup>.

Acredita-se que os efeitos  $\kappa$ -agonistas e NMDA antagonistas da ibogaína contribuem para a diminuição da autoadministração de opioides e estimulantes<sup>88-90</sup>; que as suas ações serotoninérgicas parecem reduzir o consumo de álcool<sup>90</sup>; que a ação antagonista nicotínica inibe seletivamente a libertação de catecolaminas<sup>91</sup> e reduz a apetência por nicotina e outras drogas<sup>90,92</sup>; que a sua interação com os recetores  $\sigma_2$  poderá explicar a sua neurotoxicidade<sup>90</sup>; que os seus efeitos tremorigénicos se devam à sua ação nos canais de sódio<sup>88</sup>; que as suas propriedades  $\mu$ -opioides se associem ao seu efeito antinociceptivo, ao bloqueio dos sintomas agudos de abstinência de opioides e à supressão de autoadministração de morfina<sup>93</sup>. A ibogaína é um potente inibidor do metabolismo das anfetaminas<sup>94</sup>.

A noribogaína parece ter uma afinidade 10 vezes superior do que a ibogaína para os recetores 5HT<sup>95</sup>. A relação da ibogaína, noribogaína e 18MC com os recetores  $\kappa$ - e  $\mu$ -opioides não é consensual. Um estudo apontava para que estas substâncias exercessem um efeito direto nos

recetores  $\kappa$ -opioides<sup>75</sup> e outros estudos indicavam um efeito funcional<sup>96,97</sup>. Um estudo afirmava que este efeito era  $\kappa$ -agonista<sup>96</sup> e outro  $\kappa$ -antagonista<sup>97</sup>. Do mesmo modo, alguns estudos indicavam um efeito direto nos recetores  $\mu$ -opioides<sup>96,98</sup> e outros um efeito funcional<sup>97,99</sup>. Um estudo afirmava que o seu efeito era  $\mu$ -agonista<sup>99</sup> e outros  $\mu$ -antagonista<sup>96-98</sup>. Num estudo de Fase I com noribogaína, não se verificou qualquer efeito  $\mu$ -agonista<sup>76</sup>.

A 18MC tem afinidades bastante menores do que a ibogaína para os recetores NMDA, recetores  $\sigma_2$ , canais de sódio e transportadores 5HT<sup>79</sup>. A ação da 18MC como antagonista dos recetores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$  parece ser a principal responsável pelos seus efeitos antiaditivos<sup>80,100,101</sup>, tendo bastante mais afinidade e sendo bastante mais seletiva para estes recetores do que a ibogaína e outros agentes utilizados, pela sua ação nos mesmos recetores, para o tratamento do tabagismo (p.e. bupropiona, dextrometorfano, mecamilamina)<sup>80</sup>. A 18MC, ao contrário da ibogaína, que é ansiogénica, poderá ter algum efeito ansiolítico<sup>80</sup>. Do mesmo modo, também não parece ter um efeito tremorigénico<sup>80,102</sup>.

Ao contrário dos psicadélicos clássicos, as propriedades psicadélicas da ibogaína não podem ser explicadas pela sua ação nos recetores 5HT<sub>2</sub>, mas, em semelhança com a salvinorina A, o princípio ativo da planta alucinogénica *Salvia divinorum*, podem, sim, ser explicadas pelo seu agonismo aos recetores  $\kappa$ -opioides<sup>96,103</sup>. O seu bloqueio dos canais NMDA poderá ser responsável pelos seus efeitos dissociativos<sup>95</sup>, tal como a ketamina e a fenciclidina<sup>104</sup>. Sendo que a 18MC não aumenta os níveis extracelulares de serotonina, um estudo previa que não exercesse um efeito alucinogénico, embora a sua afinidade para os recetores  $\kappa$ -opioides seja semelhante à da ibogaína<sup>79</sup>.

Segundo Wasko et al.<sup>105</sup>, a ideia de que as propriedades antiaditivas da ibogaína se devem à sua ação nos recetores nicotínicos ou que o principal recetor em que esta atua ainda está ainda por descobrir é muito pouco convincente, enquanto que a explicação destes seus efeitos pelo seu amplo espectro de ação parece ser bastante mais plausível.

### *A experiência psicadélica*

Dobkin de Rios et al.<sup>106</sup> explicam como as substâncias alucinogénicas podem atuar, no tratamento das dependências, através do “modelo redentor” – por transformações no funcionamento psicossocial global do indivíduo, ajudando-o a analisar e modificar padrões comportamentais autodestrutivos, de modo a evitar as substâncias cujo abuso lhe tenha sido

danoso. A redenção é um processo que implica o atingimento por parte do indivíduo dum estado considerado por ele mais desejável, em detrimento doutro estado menos desejável: numa abordagem secular, fala-se do redireccionamento da libido e da alma, para um estado mais harmonioso da personalidade, associado à expansão ou estreitamento da consciência; numa abordagem religiosa, vê-se a redenção como a salvação, o arrependimento ou o pedido de perdão a Deus e absolvição dos pecados. Nas tradições africanas, como o culto aos *Bwiti*, a necessidade de redenção é expressa através de mitos que resgatam o herói de peripécias causadas pelos espíritos daqueles que já partiram. Esta é redirecionada à reintegração da ordem cósmica, social e política na comunidade, no momento presente. Do mesmo modo, o uso apropriado duma substância psicoativa em determinado contexto clínico ou religioso auxilia um indivíduo a libertar-se da dependência de outra substância, permitindo a sua integração como um membro funcionante da sua comunidade ou grupo social.

Parte essencial do modelo redentor, é o papel dos psicadélicos em provocar estados de hipersugestibilidade. A sugestibilidade é considerada um mecanismo psicológico normal e adaptativo que capacita o indivíduo de lidar com o stress e outros conflitos, sendo crucial enquanto estratégia de sobrevivência<sup>107</sup>. Estados de sugestão permitem, por vezes, o transcender da percepção normal da realidade e a criação de coesão dentro duma comunidade. Em paralelo com a experiência religiosa, os alucinogénios, aumentando a sugestibilidade, podem propiciar a quem os utiliza apropriadamente um caminho moral individual. O uso tradicional cultural destas substâncias permite provocar “estados alterados de consciência controlados”, levando a uma experiência educativa rápida e eficaz, reforçando os valores e a coesão duma identidade cultural<sup>106</sup>.

Os autores explicam duas visões para o “modelo redentor”. Enquanto que, num contexto secular ou científico, a dinâmica bioquímica e neuroquímica é central ao atingimento da redenção, da perspectiva religiosa ou espiritual, os efeitos psicológicos da sugestibilidade, do acesso a memórias antigas e do aumento da autocompreensão são privilegiados. A hipótese religiosa enfatiza as conquistas pessoais e a orientação divina como mecanismos de mudança. Apesar disso, ambas abordagens visam alcançar o mesmo objetivo fundamental, o fim da dependência.

No mesmo estudo, é argumentado que o atingimento daquilo que Laughlin et al.<sup>108</sup> apelidam de “absoluta unidade do ser” é uma das peças fulcrais para o funcionamento dos psicadélicos como ferramentas transformadoras de comportamento. Esta é um estado psicológico, durante o qual toda a percepção da multiplicidade do ser é erradicada - o indivíduo perde toda a noção dos limites da sua individualidade, a sensação da passagem do tempo é eliminada e tudo o que sobra é uma consciência de unicidade perfeita indiferenciada e intemporal. Este estado não é



percecionado como ilusão, alucinação ou delírio, mas como uma realidade fundamental e subjacente a toda a restante. O universo é apreendido como um todo, como algo perfeito e pleno. Após a experiência, este estado é comumente interpretado como a presença de Deus ou como a união com Deus; a morte deixa de ser temida. A realidade do indivíduo é ajustada, através da experiência direta do sagrado, que lhe dá um sentido e um propósito para a vida. Este estado pode ser equiparado à percepção da *gestalt*, no seu sentido mais amplo.

Sanchez-Ramos e Mash<sup>36</sup> fazem uma analogia entre o uso de psicadélicos e a história da conversão de Paulo, o apóstolo, a caminho de Damasco. A experiência religiosa ou a obtenção de um estado de “consciência cósmica” poderá facilitar a descoberta dum significado e dum sentido para a vida desligado do comportamento materialista da procura de drogas.

## Modelos animais

### *Autoadministração*

Vários estudos evidenciaram que uma injeção única de ibogaína (10-80mg/kg i.p.) era eficaz na supressão da autoadministração de opioides em ratinhos dependentes destas substâncias, duma maneira algo específica e dose dependente<sup>71,90,109,110</sup>. Estes efeitos prolongaram-se de algumas horas após a administração de ibogaína até pelo menos 30 dias<sup>71,110</sup>, embora, num dos estudos não se tenha observado um efeito prolongado<sup>109</sup>. Glick et al.<sup>71,110</sup> afirmavam não conseguir prever que ratinhos responderiam de que maneira. No entanto, como a nova administração de ibogaína levava a uma diminuição prolongada da autoadministração de opioides em cada vez mais ratinhos previamente resistentes ao tratamento, os autores concluíam que, a longo prazo, quase todos ou todos os ratinhos mostrariam este tipo de efeitos duradouros, caso o regime de administração de ibogaína continuasse. Este efeito parecia, pelo menos em parte, explicado pela ação  $\kappa$ -agonista e antagonista do NMDA da ibogaína<sup>90</sup>. Verificou-se igualmente uma supressão dos comportamentos de procura de cocaína<sup>90,109,110</sup> e comportamentos compulsivos de procura de comida<sup>109</sup>.

De igual modo, a noribogaína (40mg/kg i.p.)<sup>77,110</sup> e a 18MC (2-40mg/kg i.p.)<sup>80,102</sup> mostraram efeitos prolongados na supressão da autoadministração de opioides, em ratinhos dependentes, porém sem efeitos tremorigénicos. A noribogaína pareceu também eficaz na supressão da

autoadministração de cocaína<sup>77,110</sup> e a 18MC na supressão da autoadministração de cocaína<sup>80,102</sup> e metanfetamina<sup>80</sup>.

Se a noribogaína fosse totalmente responsável pelos efeitos da ibogaína, como alguns investigadores previam, esperava-se que esta fosse bastante mais potente do que a ibogaína, o que não se verificou<sup>102</sup>.

Relativamente à 18MC, esta pareceu exercer um efeito mais específico do que o seu congénere<sup>102</sup>. Tal como com a ibogaína, os autores propunham que, a longo prazo, quase todos ou todos os ratinhos mostrariam os mesmos efeitos duradouros, caso o regime de administração de 18MC continuasse<sup>102</sup>.

### *Abstinência*

Os resultados acerca do efeito da ibogaína na síndrome de abstinência opioide parecem ser contraditórios. Enquanto alguns estudos com ratinhos afirmam a eficácia desta substância (20-80mg/kg i.p.) na diminuição dos sinais associados à abstinência opioide, duma maneira dose-dependente<sup>111-114</sup> e sem os efeitos tremorigénicos da ibogaína<sup>112</sup>, outros estudos negavam qualquer utilidade do uso deste fármaco com esse intuito<sup>115,116</sup>. Uma das razões propostas para a variação dos resultados entre estudos era a difícil quantificação das manifestações comportamentais da síndrome de abstinência nos ratinhos<sup>115</sup>. Um dos estudos concluía que a inibição dos recetores NMDA pela ibogaína tem um papel importante na diminuição dos sinais de abstinência opioide<sup>113</sup>.

A noribogaína (10-100mg/kg p.o.)<sup>83</sup> e a 18MC (10-40mg/kg i.p.)<sup>117</sup> parecem eficazes na redução dos sinais de abstinência opioide duma maneira dose-dependente, em ratinhos.

### *Tolerância*

O pré-tratamento com ibogaína (40-80mg/kg i.p. 10min. -19h) impediu a criação de tolerância aos efeitos antinocicetivos da morfina, em ratinhos<sup>118-120</sup>. Um dos estudos concluía que a ibogaína exerce estes efeitos pela inibição seletiva dos recetores  $\mu$ -opioides<sup>119</sup>.

Relativamente à noribogaína, os achados são contraditórios, com um estudo a apontar a sua eficácia no impedimento da criação de tolerância aos efeitos antinocicetivos da morfina<sup>121</sup> e

outro estudo a negar estes efeitos<sup>118</sup>. Enquanto que, no 1º estudo, a noribogaína era administrada 10min. antes da administração de morfina, esta era administrada 19h antes, no segundo.

Quer a ibogaína quer a noribogaína<sup>118</sup> e a 18MC<sup>122</sup> parecem potenciar os efeitos analgésicos da morfina, quando coadministradas com este último fármaco, sugerindo que estes fármacos restabelecem a sensibilização prévia a opioides, diminuindo a tolerância aos mesmos<sup>122</sup>.

#### *Preferência condicionada de lugar*

A ibogaína (40mg/kg i.p.) impede a criação da preferência condicionada de lugar induzida pela morfina, em ratinhos não dependentes de opioides<sup>123</sup>. No entanto, esta não interfere com a manutenção dessa preferência, em ratinhos morfíno-dependentes<sup>124</sup>.

Do mesmo modo, a ibogaína (40mg/kg i.p.) impede a criação da aversão condicionada de lugar, quando se precipita uma síndrome de abstinência com naloxona (1ml/kg s.c.), em ratinhos morfíno-dependentes<sup>114</sup>.

Não se observou a criação duma preferência ou aversão condicionadas de lugar, quando a ibogaína foi administrada a ratinhos e ratos não dependentes<sup>83,124</sup>, sugerindo que esta substância não é percebida como um estímulo hedónico, diminuindo o seu potencial de abuso.

#### *Estímulo discriminativo*

Um estudo indica que os efeitos da ibogaína como estímulo discriminativo parecem ser mediados pelos recetores opioides e  $\sigma_2$ , mas não pelos recetores NMDA<sup>125</sup>. Outro estudo evidenciava que os efeitos da noribogaína como estímulo discriminativo não estão associados à sua atividade  $\kappa$ -agonista e agonista NMDA<sup>126</sup>. O mesmo estudo concluía também que poderá ser este metabolito a mediar o efeito de estímulo discriminativo da ibogaína.

#### *Atividade locomotora*

Até 19h após a sua injeção, a ibogaína (5-60mg/kg i.p.) foi eficaz em reduzir significativamente a atividade locomotora induzida pela administração de morfina, em ratinhos<sup>127</sup>.

Doses de ibogaína (5 e 10mg/kg i.p.) que teriam sido inativas, foram capazes de provocar este efeito em ratos pré-tratados com morfina. Estes resultados levaram os autores do estudo a concluir que a história de exposição prévia a opioides poderá influenciar a variação interindividual na eficácia da ibogaína no tratamento deste tipo de dependência. Também a noribogaína (40mg/kg i.p.) mostrou eficácia na diminuição da agitação locomotora associada à morfina<sup>77</sup>. Já a 18MC parece não interferir com este aspeto<sup>128</sup>.

### *Libertação de dopamina*

O incremento dos níveis de dopamina (DA) no corpo estriado associa-se à facilitação do condicionamento por reforço positivo. As vias dopaminérgicas são as responsáveis por mediar o circuito do desejo, no cérebro. O seu papel no desenvolvimento das dependências é já evidente, sendo que o consumo de determinadas substâncias ou certos comportamentos atuam como estímulos para o aumento das concentrações extracelulares de DA, no corpo estriado, sendo interpretados como reforço positivo e levando à criação de automatismos que conduzem à repetição destes comportamentos<sup>129</sup>. Por outro lado, o estado hipodopaminérgico do córtex pré-frontal de indivíduos dependentes, durante a abstinência, associa-se a um aumento da impulsividade, traduzindo-se num aumento do *craving* e do comportamento compulsivo de procura de droga<sup>130</sup>.

Pensa-se que os efeitos moduladores da DA que a ibogaína exerce nos recetores  $\kappa$ -opioides e 5HT<sub>3</sub>, no corpo estriado, poderão explicar parcialmente as suas propriedades antiaditivas<sup>131</sup>. Um estudo evidenciava que esta substância, quando perfundida em doses baixas ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$ M), no corpo estriado de ratinhos, reduzia significativamente os níveis extracelulares de DA<sup>132</sup>. Surpreendentemente, doses superiores ( $5 \times 10^{-4}$ - $10^{-3}$ M) têm um efeito bifásico, aumentando os níveis extracelulares de DA para, cerca de 20min. depois, os reduzir. Sugeriu-se que a ibogaína poderá causar uma dessensibilização dos seus efeitos ou que possa levar à depleção de DA nos terminais nervosos próximos a onde foi administrada.

Noutro estudo com ratinhos, mostrava-se que a ibogaína (40mg/kg i.p.) agudamente diminuía os níveis extracelulares de DA no corpo estriado e os aumentava no córtex pré-frontal, sendo que, 19h depois, estes níveis estavam reduzidos nas duas regiões<sup>133</sup>. Num estudo subsequente, comprovou-se que os níveis de DOPAC, um dos metabolitos da DA, permaneciam diminuídos, no corpo estriado de ratinhos, uma semana após o tratamento com ibogaína (40mg/kg i.p.), mas não um mês depois<sup>134</sup>.

O pré-tratamento com ibogaína (40mg/kg i.p.), 6-8h e 19h antes da administração de morfina (0,5-1mg/kg i.v.), não interferiu com a atividade dopaminérgica do corpo estriado de ratinhos<sup>135</sup>. No entanto, a sua igual administração, em ratinhos morfínicos dependentes, bloqueia completamente a elevação de DA, no corpo estriado, usualmente provocada pela administração de morfina<sup>136</sup>. Isto vai ao encontro com a conclusão de outro estudo que evidenciava que a exposição prévia a opioides pode explicar a variação individual das propriedades antiaditivas da ibogaína<sup>127</sup>.

Também a noribogaína (40mg/kg i.p.)<sup>77</sup> e a 18MC (40mg/kg i.p.)<sup>102,128</sup> são capazes de reduzir os níveis extracelulares de DA no corpo estriado de ratinhos. A 18MC parece modular os efeitos dopaminérgicos da morfina no sistema mesolímbico, através da sua ação na habenua, núcleo interpeduncular e *locus coeruleus*, onde se localizam principalmente os recetores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$ <sup>100,101</sup>.

### Segurança

Os resultados de estudos pré-clínicos mostraram a produção de tremores com ibogaína<sup>112</sup>, mas não com noribogaína<sup>77,80</sup> nem 18MC<sup>102</sup>.

A ibogaína (>400mg/kg i.g.) e a noribogaína (>500mg/kg i.g.) evidenciaram alguma toxicidade, tendo provocado convulsões, comportamento de nervosismo e paralisia de membro, em ratos<sup>137</sup>.

Foram documentados danos cerebelares em ratinhos tratados com ibogaína (100mg/kg i.p.), pondo-se a hipótese de esta ser neurotóxica<sup>138</sup>. Este efeito parecia ser replicável em ratinhos, mas não em ratos<sup>139</sup>. No entanto, vários estudos contradizem esta hipótese<sup>84,134,140</sup>. Nem a noribogaína<sup>141</sup> nem a 18MC<sup>102</sup> evidenciaram neurotoxicidade, em estudos com animais.

Um estudo<sup>79</sup> negava a existência de cardiotoxicidade por parte da 18MC, afirmando que esta parece ter um espectro de ações mais reduzido e uma janela terapêutica substancialmente maior do que ibogaína.

## Estudos com humanos

### Eficácia

Analisando os resultados de estudos com 414 pacientes, a ibogaína (620-2300mg p.o.) parece ser eficaz em reduzir ou até suprimir totalmente os sintomas de abstinência opioide e em manter esta abstinência, em quase todos os sujeitos, num efeito que vai das 24h até pelo menos 24 meses, após a sua administração<sup>5-12</sup>. Este tratamento parece resultar mesmo nos pacientes mais refratários a outras formas de tratamento<sup>7</sup>. Notou-se também uma diminuição no consumo de álcool<sup>12</sup>, tabaco<sup>12</sup> e cocaína<sup>10</sup>.

Ao contrário da metadona, cujo efeito na diminuição dos sintomas associados à abstinência opioide, segundo as pontuações da *Subjective Opioid Withdrawal Scale*, é menor em dependentes de polissubstâncias<sup>142</sup>, a ibogaína não discrimina este efeito<sup>6</sup>.

O tratamento com ibogaína associou-se a uma melhoria das pontuações do *Addiction Severity Index Lite*, incluindo estatutos social/familiar, legal e de empregabilidade, até aos 12 meses de duração, envolvendo 3 estudos com 94 pessoas<sup>6,9,11</sup>. Também as pontuações do *Beck's Depression Inventory-II*, que mede a gravidade de episódios depressivos, estiveram significativamente reduzidas, até pelo menos 12 meses<sup>10,11</sup>, assim como o *craving*, de acordo com o *Brief Substance Craving Scale* e o *Heroin Craving Questionnaire-29*, até 30 dias, após o tratamento<sup>9,10</sup>.

Os doentes reportam a importância dos efeitos psicadélicos da ibogaína na gestão da sua dependência, afirmando que estes lhes deram maior compreensão sobre o seu problema, relatando visões extremamente pessoais e marcantes, envolvendo memórias do seu passado e dos seus entes queridos, e, nas palavras duma paciente, um “acordar espiritual”, uma conexão com o Universo, o divino ou algo superior<sup>5-7,10,143</sup>. Os pacientes afirmavam “finalmente senti-me vivo”, “depressão e ansiedade foram-se”, “sem *cravings*, sem sonhos de drogas”<sup>143</sup>.

Relativamente à função terapêutica dos estados alterados de consciência e à experiência psicadélica, nos tratamentos com ibogaína, num estudo transversal<sup>144</sup>, 63% dos pacientes (N=27) reportava ter tido uma experiência diferente ou completamente diferente do esperado. Da totalidade dos pacientes, 97% afirmava que uma grande parte da experiência ou quase toda ela envolveu alucinações, maioritariamente do tipo visual. Alterações na percepção do corpo e do tempo foram mencionadas por quase todos os pacientes. As alucinações envolviam comumente animais,

peças vivas e mortas, o soar de tambores e zumbidos. A maioria dos pacientes relatava que as visões contavam uma história altamente simbólica com um significado óbvio e que lhes era pessoal, envolvendo muitas vezes memórias da sua infância. Todos os pacientes referiam que a experiência psicadélica lhes tinha permitido ganhar compreensão sobre o seu passado, 92% mencionava compreender melhor o significado da vida e 88% afirmava ter conseguido compreender melhor o processo da criação. O alívio da culpa que sentiam foi reportado por 85% dos pacientes. 97% dos participantes considerava ter-se tornado uma pessoa melhor, devido à experiência com ibogaína, sendo este resultado positivamente correlacionável com a intensidade sentida dos estados alterados de consciência. Outro estudo transversal relatava conclusões semelhantes<sup>145</sup>. A maioria dos pacientes (N=44) afirmava que as visões provocadas pela ibogaína lhe tinha permitido confrontar o seu remorso e arrependimento pelas ações que tomaram em relação aos outros, libertando-se da sua sensação de culpa e inutilidade. Muitos participantes mencionavam uma “transformação espiritual”.

O longo período sem *craving* graças à ibogaína foi mencionado como de extrema importância e como uma janela de oportunidade para mudança pessoal<sup>6</sup>. Segundo um dos pacientes, “A *iboga* não faz o trabalho por ti. No entanto, ajudar-te-á a fazer o teu próprio trabalho”<sup>6</sup>.

Num dos estudos, para os pacientes, os maiores desafios relatados ocorreram pós-tratamento, sendo a principal dificuldade a incorporação da experiência psicadélica e transformadora de paradigmas, na vida quotidiana<sup>143</sup>.

Num estudo em que se administrou uma dose baixa de ibogaína (20mg p.o.) a 21 sujeitos, não foram registados quaisquer efeitos estatisticamente significativos<sup>146</sup>.

Num estudo de fase I, em que se administrou noribogaína (60-180mg p.o.) a 27 pacientes, não foram registados dados estatisticamente significativos relativamente à manutenção da abstinência opioide<sup>147</sup>.

### Segurança

Num estudo com 191 dependentes de opioides ou cocaína, foram observados vários casos de hipotensão ortostática e bradicardia, pouco após a administração de ibogaína, entre os dependentes de cocaína<sup>10</sup>. A administração de fluidos reverteu estes sinais. Graças a esta

observação, passaram a administrar-se fluidos intravenosos, 1h antes da ibogaína, a todos os pacientes. A ibogaína foi bem tolerada e não ocorreram efeitos adversos significativos.

Um estudo de caso sobre uma doente com *torsade de pointes* associada à ingestão de um extrato de ibogaína comprado pela internet veio salientar a importância de ter uma equipe de emergência preparada e conhecedora dos efeitos da ibogaína, pois sendo o estudo desta substância complicado legalmente, a educação e consciência acerca desta substância poderá ser crucial para a saúde dos pacientes que se colocam em risco, de modo a obterem alívio das suas dependências<sup>148</sup>.

Um caso de estudo relata a ocorrência de distúrbio persistente da percepção induzido por alucinogênicos<sup>150</sup> que durou até às 5 semanas, após o tratamento com ibogaína dum paciente para distúrbio de uso de opioides<sup>149</sup>.

Em dois estudos de fase I com noribogaína, não se identificou qualquer problema grave de segurança ou tolerabilidade do uso desta substância<sup>76,147</sup>. Foram reportados os seguintes efeitos adversos: aumento da fotossensibilidade, cefaleia e náusea<sup>147</sup>. Documentou-se um aumento dose e concentração-dependente do intervalo QT, que foi clinicamente preocupante para as doses de 120 e 180mg de noribogaína (aumento mediano de 28 e 42ms respetivamente), impondo-se monitorização de ECG, nos ensaios subsequentes<sup>147</sup>.

Um estudo coorte randomizado de fase II para testar a eficácia e segurança da ibogaína na desintoxicação de metadona está atualmente a ser realizado<sup>151</sup>. Está também a ser efetuado um estudo de fase I para avaliar a segurança e tolerabilidade da 18MC em indivíduos saudáveis<sup>152</sup>.

### **Óbitos**

Foram registadas na totalidade 33 mortes (25M, 8F; 24-60 anos) temporalmente relacionadas com a ingestão de ibogaína<sup>4</sup>. Nos óbitos em que se registou a etnia do falecido, 10 eram caucasianos e 1 era negro<sup>4</sup>. A concentração de ibogaína encontrada no sangue (N=16) foi de 0,24-9,3mg/L<sup>4</sup>. Dos 33 casos, 26 procuravam tratamento para dependência de opioides<sup>4</sup>. Estima-se que ocorra 1 morte em cada 427 episódios de tratamento<sup>4</sup>.

Das causas de morte registadas, 9 relatavam associação entre o uso de ibogaína e comorbilidades prévias<sup>153-156</sup>, sendo que 8 destas mencionavam cardiopatia e 1 doença coronária e doença hepática grave. Negligência médica esteve associada a 2 mortes<sup>4</sup>. O uso concomitante de outras drogas esteve associado a 6 óbitos<sup>4,157</sup>, sendo que em 4 destas se evidenciou consumo concomitante de opioides. Sabe-se que a toxicidade dos opioides pode ser bastante maior, após a administração de ibogaína<sup>158,159</sup>. Relativamente à única morte cuja causa relatada era *overdose* de ibogaína, o relatório de autópsia evidenciava consumo concomitante de opioides e outras drogas<sup>4</sup>.



Tromboembolismo pulmonar foi causa de 3 mortes<sup>153</sup>. Não se conhece qualquer relação entre o consumo de ibogaína e esta patologia, mas é evidente a relação entre ela e viagens de avião de longo alcance, sendo que estes 3 pacientes se deslocaram dessa maneira. Não se chegou a uma conclusão concreta acerca da causa de 13 óbitos<sup>153,160-162</sup>. Apenas uma morte foi exclusivamente atribuída ao consumo de ibogaína<sup>4</sup>, tratava-se de uma mulher caucasiana de 32 anos aparentemente saudável e que morreu de paragem cardíaca.

As únicas *guidelines* existentes acerca do uso terapêutico de ibogaína foram elaboradas pela GITA<sup>62</sup>. Estas têm em conta os problemas de segurança aqui evidenciados, mostrando preocupação com a triagem e monitorização do paciente. Entre as contraindicações registadas, indicam cardiopatia, hepatopatia e distúrbios psicóticos.

#### ***Potencial de abuso***

Não se conhecem estudos nem relatos que afirmem um potencial aditivo relacionado ao consumo de ibogaína, noribogaína ou 18MC.

## Discussão

A magnitude da crise de opioides atualmente vivenciada leva à necessidade urgente da sua abordagem. Os esforços que estão a ser empregues, nesse sentido, claramente não estão a ser suficientes e respostas eficazes continuam em falta. A evidência mostra-nos como políticas repressivas e proibicionistas têm efeitos tendencialmente opostos aos desejados, quando são aplicadas. Uma política de drogas útil, no sentido da redução do seu uso abusivo e prejudicial, não deve perseguir judicialmente o consumidor, mas, sim, permitir-lhe a livre procura de ajuda psicossocial e tratamento médico.

Relativamente a este último, a oferta farmacológica atual também está longe de ser perfeita. O tratamento farmacológico das dependências é pautado por taxas de recaída substanciais e taxas de retenção em tratamento significativamente baixas. No entanto, tendo o bem-estar do paciente como objetivo terapêutico principal, pouco se pode ainda afirmar sobre estes regimes terapêuticos, pois também poucos são os estudos que se dedicam a estudar o impacto destas abordagens, na qualidade de vida do paciente, na criminalidade e mortalidade, na sua integração social, na família, no emprego e na comunidade.

No que concerne à abordagem não farmacológica, Amato et al.<sup>54</sup> concluíram que a abordagem psicossocial como terapêutica adjuvante à substituição opioide não garantia vantagens no tratamento. No entanto, este estudo apenas fornecia informação relativamente à prestação adicional de apoio psicossocial a quem já era oferecido este tipo de apoio de base. Por estas razões, considera-se que a conclusão retirada poderá facilmente induzir em erro.

Será então a ibogaína um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides?

O mecanismo de ação farmacológico da ibogaína, da noribogaína e da 18MC é em si uma novidade. A variedade de recetores em que atuam e a sua ampla aplicabilidade em diferentes tipos de dependências contribuem para um conhecimento mais abrangente sobre os distúrbios aditivos. No entanto, ainda não existe uma explicação farmacológica para os efeitos prolongados destas substâncias, na manutenção da abstinência e na mudança radical de estilo de vida que frequentemente proporcionam a quem as utiliza. A hipótese de que estes efeitos se devem a uma mudança neurológica permanente, induzida, por exemplo, por efeitos neurotóxicos, parece já ter sido abandonada. Os investigadores têm vindo a dar cada vez mais atenção a algo que os utilizadores de ibogaína já mencionavam, que é a importância da experiência psicadélica na

diminuição de comportamentos prejudiciais para a saúde e melhoria do bem-estar de quem a consome.

A presença de métodos para induzir estados alterados de consciência, independentemente do contexto, época ou lugar, aponta para uma transversalidade no papel dos mesmos<sup>163</sup>, o que leva alguns investigadores a inferir que alguma função profundamente adaptativa da vida humana, talvez tão importante como a alimentação e a reprodução, vem referenciada nestes mesmos estados<sup>164</sup>. O uso de drogas é um método fácil e prático para modificar a consciência, sendo parte integrante da história civilizacional de quase qualquer sociedade conhecida<sup>165</sup>. No entanto, que função ocupa então o uso de drogas na vida humana?

São enumeradas 7 funções relacionadas com o uso de drogas<sup>166</sup>: hedonística/recreativa; compensativa; económica; política; formadora de identidade e coesiva de grupo; médica; religiosa. Baker<sup>164</sup> apropria-se destas últimas três funções para explicar o papel das drogas psicadélicas na resolução de problemas. Este refere a capacidade humana de criar modelos explicativos extremamente complexos e abstratos do mundo como uma fantástica adaptação e vantagem evolutiva, embora, após a formação dos mesmos, estes dificilmente sejam alterados, mesmo quando evidentemente disfuncionais. O autor argumenta que os estados alterados de consciência permitem ao indivíduo a redefinição destes modelos, diminuindo assim a tensão entre as várias componentes do seu universo pessoal e entre o universo pessoal e o exterior. Quando usadas corretamente, as substâncias psicadélicas, segundo o autor, são extremamente eficazes, nesta sua função, e, de facto, este modo de as utilizar poderá explicar uma enorme variedade de efeitos medidos pelos investigadores destas substâncias, o que, por vezes, sugere que estejam a estudar substâncias diferentes, quando não é o caso<sup>167</sup>. Qual então a maneira correta de utilizar as drogas psicadélicas?

É difícil abordar esta questão sem enfatizar a importância do que Leary et al.<sup>168</sup> dão aos conceitos de *set* e *setting*. O primeiro (truncação de “*mindset*”) refere-se ao estado mental que a pessoa leva para a experiência, compondo-se dos seus pensamentos, desejos, expectativas, sentimentos, humor e preconceitos. O segundo refere-se ao contexto físico e social em que a experiência se desenrolará. Assegurando que o indivíduo encare a experiência psicadélica com um estado mental positivo e num local onde se sinta e esteja seguro, maiores são as hipóteses de esta ser benéfica para a saúde do utilizador.

A importância terapêutica da experiência psicadélica, só nos anos mais recentes, parece estar a ser reconhecida pela comunidade científica: a utilização de MDMA no tratamento de síndrome de stress pós-traumático em veteranos de guerra, encontra-se atualmente em fase

3<sup>169,170</sup>; o estudo da ketamina está também em fase 3 para o tratamento de distúrbio depressivo major<sup>171,172</sup>; diversas destas substâncias estão a ser equacionadas no tratamento das dependências<sup>173-175</sup>; a utilização de alucinogénicos nos cuidados paliativos tem mostrado resultados positivos, na diminuição da ansiedade e depressão relacionadas com o fim de vida<sup>176,177</sup>.

A ampla utilização de substâncias psicadélicas em diferentes patologias psiquiátricas aponta para a possibilidade de que estes ajam num fator mais nuclear da saúde mental<sup>178</sup>, não sendo provável que a sua eficácia se deva unicamente a um efeito puramente neurofarmacológico<sup>179</sup>. Do mesmo modo que se compreende que certos traumas possam ter efeitos negativos crónicos na saúde mental de um indivíduo, pode-se postular a hipótese de que experiências positivas e catárticas, como certas experiências místicas e religiosas, até mesmo provocadas por psicadélicos, possam ter efeitos benéficos persistentes na sua saúde mental<sup>179</sup>. Temos o exemplo dum estudo efetuado com psilocibina na cessação tabágica<sup>175</sup> e cujos participantes reportavam que certos efeitos prolongados da experiência (p.e. aumento da apreciação estética; altruísmo; comportamento pro-social) tinham sido para eles bastante mais importantes do que o facto de terem deixado de fumar.

A utilização deste tipo de substâncias no tratamento das dependências não é uma novidade. A cura de Towns para o alcoolismo e outras dependências de substâncias envolvia a administração de duas solenáceas com efeitos alucinogénicos, a *Atropa belladonna* e a *Hyoscyamus niger*<sup>180</sup>. Foi graças a este método que Bill Wilson, ex-alcoólico e cofundador dos Alcoólicos Anónimos, se viu livre da sua dependência<sup>181</sup>. Na verdade, um dos 12 passos do programa que esta associação sugere para a recuperação do alcoolismo e que envolve o reconhecimento dum poder superior está diretamente relacionado com a experiência psicadélica que Bill Wilson vivenciou<sup>181</sup>. Este reconhecimento ou aceitação terá advindo, segundo Wilson, dum “acordar espiritual” proporcionado pela experiência psicadélica. Entretanto, esta conotação ter-se-á perdido, assim como a ênfase na espiritualidade<sup>182</sup>.

Como atua então a experiência psicadélica na psique, de maneira a beneficiá-la?

Há circunstâncias na vida de uma pessoa que a colocam numa profunda crise. Esta poderá ter efeitos criticamente negativos ou permitir a transformação do indivíduo numa maneira mais resiliente e positiva. No ramo da psicologia transpessoal, estas crises evolutivas capazes de influenciar radicalmente um indivíduo positivamente chamam-se emergências espirituais<sup>183</sup>, quer pelo facto de não poderem ser adiadas quer por haver, nestas experiências, um “algo que vem ao de cima”.

O espectro experiencial das emergências espirituais é bastante variado, envolvendo emoções fortes, alterações da percepção e do processo de pensamento, sintomas físicos que vão de tremores à asfixia, confundindo-se frequentemente com doenças do foro psicótico ou neurótico<sup>183</sup>. Já o conteúdo destas experiências é mais limitado, encaixando em três categorias<sup>183</sup>: biográfica, envolvendo o reviver das memórias traumáticas da vida dum indivíduo, da sua infância ou outros eventos; perinatal, em que o indivíduo revive o seu nascimento e vive a sua morte e renascimento; transpessoal, de caráter místico e espiritual, transcendendo os limites normais da personalidade, em que se dá uma união do *Self* com o *Outro*. A experiência psicadélica pode encaixar nestas três categorias<sup>183</sup>.

As circunstâncias que levam o indivíduo a estas crises não são totalmente compreendidas. Esta mudança interior poderá ser tanto lenta e gradual como extremamente abrupta. Por vezes, o indivíduo sofre uma série de desapontamentos ou um choque emocional<sup>184</sup>, como a morte dum ente querido, uma experiência de quase-morte ou uma “viagem” de psicadélicos<sup>183</sup>. No entanto, muitas vezes não se consegue encontrar qualquer causalidade com um evento na vida da pessoa<sup>184</sup>.

Roberto Assagioli<sup>184</sup> explica que uma energia supraconsciente advinda destas experiências atua na personalidade, de maneira a elevá-la a um estado organizacional superior. Este estado traduz-se no êxtase, júbilo e satisfação do indivíduo. Caso o *Self* seja suficientemente robusto, esta integração da personalidade torna-se permanente. No entanto, em alguns casos, esta transformação só é mantida, durante um certo período, havendo uma tendência regressiva para o indivíduo retornar à sua personalidade anterior, tendo, porém, um modelo ideal a alcançar. Noutros casos, a incapacidade de integrar a experiência impede o indivíduo de a reconhecer, tornando-a muito dolorosa ou até patológica.

O sentimento de interconectividade relatado acerca das experiências psicadélicas pode correlacionar-se com o despertar duma consciência ecológica, numa atitude de amor pela Natureza e preocupação por problemáticas ambientais, após estas experiências<sup>185</sup>. Enquanto um sentimento de desconexão se relaciona com muitos distúrbios psiquiátricos graves<sup>186</sup>, o sentimento de conectividade é uma das chaves para o bem-estar psicológico e recuperação da saúde mental<sup>187-189</sup>.

De certa forma, aquilo que foi aqui descrito vai de encontro a algumas das propostas científicas no campo da física e mecânica quânticas. Wheeler<sup>190</sup>, através das suas colaborações com Bohr e Einstein, elaborou um documento, no qual expõe o papel do observador na existência do Universo. Sumariamente, concluiu-se que “um fenómeno elementar só é um fenómeno elementar, quando é um fenómeno observado”, ou seja, não só nós, observadores, dependemos do Universo

para existir como o Universo poderá apenas existir na presença dum observador. Por esta interdependência, pode-se inferir que toda a experiência é a do Universo experienciando-se a si próprio. A isto se pode chamar “absoluta unidade do ser”, talvez o mesmo que Romain Rolland, na sua correspondência com Freud, cunhou como “sentimento oceânico” e o que as tradições budista e hindu apelidam de samádi.

A imagética comum nas experiências com ibogaína entre os seus utilizadores, seja um dependente de opioides nos EUA ou uma criança congoleza a ser iniciada na vida adulta, vem fundamentar a teoria dos arquétipos e do inconsciente coletivo idealizada e proposta por Jung. Além disso, o reconhecimento pela ciência de alguns fenómenos psicadélicos vem de certa forma permitir a integração de duas dimensões da vida humana tradicionalmente vistas como opostas, que são a ciência e a espiritualidade. Esta hipótese parece bastante atrativa, quer por ajudar a satisfazer uma curiosidade científica quer por permitir uma abordagem verdadeiramente holística do paciente, focando-se nos seus domínios físico, psíquico e espiritual.

No entanto, a ibogaína nada se assemelha a uma *magic bullet*. Enquanto que para alguns pacientes, até mesmo os mais refratários a outras formas de tratamento, uma toma parece ser suficiente para os tornar abstinentes para o resto da vida e para os ajudar a melhorar a sua vida largamente, para muitos outros o seu efeito não parece ser tão milagroso, embora Glick et al.<sup>71,102,110</sup> proponham que a possibilidade de novas tomas possa levar a uma eficácia terapêutica semelhante, para todos os pacientes. Os riscos de segurança e tolerabilidade da ibogaína também não devem ser ignorados, tendo em conta a sua capacidade de provocar a morte, em doentes indevidamente triados e monitorizados. No entanto, os benefícios da toma de ibogaína parecem ser superiores ao seu prejuízo, quando são efetuadas uma seleção e uma monitorização adequadas.

Pearl et al.<sup>82</sup> evidenciava a variação sexual intraespecífica da biodisponibilidade da ibogaína, nos cérebros de ratinhos. A esta diferença não parecem ser atribuíveis as incongruências entre alguns estudos. Parece mais plausível a hipótese de estas se deverem à variação subjetiva de cada observador quantificar certos comportamentos tidos por estes animais.

Uma crítica feita aos estudos que abordam o tratamento tradicional da dependência de opioides pode ser extensível aos estudos com ibogaína, noribogaína e 18MC. Do mesmo modo, poucos destes estudos se dedicam ao impacto desta terapêutica no domínio psicossocial do paciente, como a criminalidade e integração na comunidade. No entanto, algumas vantagens parecem ser evidentes relativamente a este tipo de terapêutica, quando comparada com terapias de manutenção. Uma delas é a possibilidade de cura do paciente, em vez da substituição duma dependência opioide por outra dependência do mesmo tipo - como se pode ver pela breve análise

histórica das terapias de substituição<sup>36</sup>, cada fármaco utilizado como droga de substituição serve para substituir o fármaco de substituição usado anteriormente. É também de relevar que nem a ibogaína nem a noribogaína ou a 18MC têm potencial de abuso.

A subcultura existente à volta da ibogaína acarreta diversos riscos para o seu utilizador e vem tornar premente a sua prescrição legal. Deste modo, a existência dum controlo de qualidade desta substância e a possibilidade de oferecer ao paciente apoio médico, antes e durante o tratamento, poderiam evitar algumas mortes. O apoio psicológico pós-tratamento também poderia ser bastante útil, na integração da experiência, tendo em conta ser este o aspeto mais difícil que os utilizadores afirmam vivenciar<sup>143</sup>.

## Conclusão

A ibogaína, tendo em conta o seu mecanismo farmacológico singular e os seus efeitos putativamente extrafarmacológicos, apresenta-se como um novo paradigma no tratamento da dependência de opioides, visando a possibilidade de cura do paciente e a alteração de padrões de comportamento disfuncionais, para atitudes que lhe permitam uma melhoria da sua qualidade de vida, a longo prazo. À utilização desta substância, em contextos informais, na maioria das vezes como forma de tratamento para a dependência de opioides, podem ser atribuíveis efeitos colaterais que podem levar à morte, pelo que a prescrição legal e regulação do seu uso merecem ser consideradas e aprofundadas.

A evidência indica que a noribogaína é uma alternativa igualmente eficaz e bastante mais segura do que a ibogaína, pelo que a sua utilização deve ser privilegiada. Embora ainda não haja estudos com humanos, a 18MC parece ter também um perfil de segurança superior ao da ibogaína, em estudos com animais, pelo que a sua investigação deverá ser preferencial.

É clara a necessidade de se continuar a investigar a utilização destas substâncias, nestes e noutros contextos, para que seja confirmada a sua eficácia e para que se esclareçam os seus efeitos secundários, as condições ideais de dispensa destes compostos e o perfil desejado dos seus destinatários.

A importância terapêutica da experiência psicadélica parece estar bem fundamentada tanto teórica como empiricamente. Apesar disso, a ausência de estudos com humanos da 18MC ainda não permitiu confirmar a existência dum efeito psicadélico e, não estando esse presente, isso poderia ser útil no esclarecimento do papel que este tipo de experiência tem, num contexto terapêutico.

Tendo em conta a importância dada ao *setting*, também seria interessante comparar a eficácia destas substâncias em diferentes contextos terapêuticos.



## Glossário

*Craving* – traduzido literalmente como “desejo”, caracteriza-se pela ânsia e urgência psicológica do uso de determinada substância que está a ser negada, sendo impulsionado por certos gatilhos específicos do paciente (p.e. a vontade duma pessoa em cessação tabágica de fumar um cigarro, quando vai tomar um café);

*Dependência* – considerada uma doença de carácter crónico<sup>13</sup>, um agregado de fenómenos fisiológicos, cognitivos e comportamentais advindos dum uso repetido de determinada substância e que tipicamente inclui um desejo forte de consumir essa substância, dificuldades no controlo do seu uso, persistência no uso da mesma, apesar de consequências danosas relacionadas, uma prioridade ao uso da substância superior a quaisquer outras atividades e obrigações, aumento de tolerância e, por vezes, associado a uma síndrome de abstinência física<sup>191</sup>;

*Distúrbios por uso de substâncias* – caracterizam-se por um agrupamento de sintomas associados a um uso contínuo de certa substância, apesar de problemas significativos na vida do indivíduo relacionados ao uso da mesma<sup>150</sup>;

*Estímulo discriminativo* – no condicionamento operante, é o estímulo utilizado repetidamente para provocar uma resposta comportamental específica, estando associado ao reforço positivo ou negativo;

*Novas substâncias psicoativas* – substâncias de abuso não controladas pela Convenção Única sobre Estupefacientes das Nações Unidas de 1961 ou a de 1971 e que poderão apresentar um risco para a saúde pública. O termo "novas" apenas se relaciona com o facto de se terem tornado disponíveis recentemente e não com a data da sua criação;

*Opiáceos* – opioides derivados da papoila-dormideira (p.e. ópio, morfina, heroína);

*Opioides* – substâncias que se ligam aos recetores opioides endógenos;

*Outro* – o conceito de *Outro* é parte essencial daquilo que define e constitui o *Si mesmo*, pois este só existe quando um *Outro* o contrapõe (confrontar com *Self*);

*Preferência condicionada de lugar* – tipicamente, drogas que atuem por um mecanismo de reforço (p.e. cocaína, morfina, heroína) produzem uma preferência condicionada de lugar, enquanto que as substâncias que causam o efeito oposto produzem uma aversão condicionada de lugar. Este paradigma é utilizado comumente como um modelo comportamentalista para estudar os efeitos recompensadores ou causadores de repulsa de diversas substâncias psicoativas;

*Self* – este conceito resume todo o entendimento que um ser senciente tem acerca da sua existência, incluindo os seus atributos físicos, psicológicos e sociais. Na psicanálise jungiana, o *Self* retrata a unificação do consciente e subconsciente, representando a psique como um todo (confrontar com *Outro*);

*Síndrome de abstinência* – constelação de sintomas associados à privação da droga habitual de uso do dependente. No caso dos opioides, estes sintomas são agitação, ansiedade, dores musculares, lacrimejamento, insónia, rinorreia, hipersudorese, pele de galinha, midríase, diarreia, taquicardia, hipertensão, cólicas abdominais, tremores, *craving* e espirros;

*Uso problemático de substâncias* – consumo de drogas associado a alto risco como o uso intravenoso, diário ou relacionado a distúrbios por uso de substâncias<sup>150,191</sup>;

*Uso de substâncias nocivo para a saúde* – padrão de consumo de drogas causador de dano para a saúde física e/ou mental do indivíduo<sup>191</sup>.

## Referências

1. Alper KR. Ibogaine: A Review. In: ; 2001:1-38.
2. Lotsof HS. Patent 4,499,096; Chem. Abstr. 102,160426w. Published online 1985.
3. Lotsof HS. Patent 4,587,243; Chem. Abstr. 106,12967r. Published online 1986.
4. Corkery JM. *Ibogaine as a Treatment for Substance Misuse: Potential Benefits and Practical Dangers*. Vol 242. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/bs.pbr.2018.08.005
5. Alper KR, Lotsof HS, Frenken GMN, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict*. 1999;8(3):234-242. doi:10.1080/105504999305848
6. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;44(1):24-36. doi:10.1080/00952990.2017.1320802
7. Cloutier-Gill L, Wood E, Millar T, Ferris C, Eugenia Socias M. Remission of Severe Opioid Use Disorder with Ibogaine: A Case Report. *J Psychoactive Drugs*. 2016;48(3):214-217. doi:10.1080/02791072.2016.1180467
8. Davis AK, Barsuglia JP, Windham-Herman A-M, Lynch M, Polanco M. Subjective effectiveness of ibogaine treatment for problematic opioid consumption: Short- and long-term outcomes and current psychological functioning. *J Psychedelic Stud*. 2017;1(2):65-73. doi:10.1556/2054.01.2017.009
9. Malcolm BJ, Polanco M, Barsuglia JP. Changes in Withdrawal and Craving Scores in Participants Undergoing Opioid Detoxification Utilizing Ibogaine. *J Psychoactive Drugs*. 2018;50(3):256-265. doi:10.1080/02791072.2018.1447175
10. 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;9(JUN):1-12. doi:10.3389/fphar.2018.00529
11. Noller GE, Frampton CM, Yazar-Klosinski B. Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;44(1):37-46. doi:10.1080/00952990.2017.1310218
12. Sheppard SG. A preliminary investigation of ibogaine: Case reports and recommendations for further study. *J Subst Abuse Treat*. 1994;11(4):379-385. doi:10.1016/0740-5472(94)90049-3
13. Nations U, ed. *World Drug Report*. United Nations publication; 2019.
14. Buning EC, van Brusse GHA. Combatting AIDS among intravenous drug users in Amsterdam. Published online 1988.
15. Buning E. The role of harm reduction programmes in curbing the spread of HIV by drug injectors. *AIDS drug misuse*. Published online 1990:153-161.
16. Brettle RP. HIV and harm reduction for injection drug users. *AIDS*. 1991;5(2):125-136. doi:doi.org/10.1097/00002030-199102000-00001
17. Dole VP, Nyswander M. A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction. *J Occup Environ Med*. 1965;8(4):241. doi:10.1097/00043764-196604000-00028

18. Augusto JP. Evolution of the Portuguese Addiction Treatment System 1958-2014. Published online 2016.
19. Vasconcelos C. Breve história das terapêuticas de substituição em Portugal - conclusões principais. *Toxicodependências*. 2000;6(2):67-79.
20. Domosławski A. *Política Da Droga Em Portugal: Os Benefícios Da Descriminalização Do Consumo de Drogas.*; 2011.
21. Buning EC, Coutinho RA, Van Brussel GHA, Van Santen GW, Van Zadelhoff AW. Preventing AIDS in drug addicts in Amsterdam. *Lancet*. 1986;327(8495):1435.
22. Hartgers C, Buning EC, Coutinho RA. Evaluation of needle exchange program in Amsterdam. V International Conference on AIDS. Montreal. Presented at the: 1989.
23. Van Den Hoek A, Van Hasstrech HJA, Coutinho RA. Evaluation of needle exchange program in Amsterdam. V International Conference on AIDS. Montreal. Presented at the: 1989.
24. *Statistical Bulletin 2010.*; 2010.
25. Goulão J. Interdiction or Decriminalization – What Works with Drug Crime? Discurso feito no 12th International Criminal Law Congress. Presented at the: 2010.
26. *War on Drugs: Report of the Global Comission on Drug Policy.*; 2011.
27. Leshner AI. Drug Abuse and Addiction Treatment Research. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(8):691. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830200015002
28. Kleber HD, Riordan CE. The treatment of narcotic withdrawal: a historical review. *J Clin Psychiatry*. 1982;43(6 Pt 2):30-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7045089>
29. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5). doi:10.1002/14651858.CD002021.pub4.www.cochranelibrary.com
30. Lipton DS, Maranda MJ. Detoxification from heroin dependency: An overview of method and effectiveness. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1982;2(1):31-55. doi:10.1300/J251v02n01\_03
31. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective? *Lancet*. 1996;347(8994):97-100. doi:10.1016/S0140-6736(96)90215-9
32. Gossop M, Green L, Phillips G, Bradley B. Lapse, relapse and survival among opiate addicts after treatment. A prospective follow-up study. *Br J Psychiatry*. 1989;154(MAR.):348-353. doi:10.1192/bjp.154.3.348
33. Vaillant GE. What Can Long-term Follow-up Teach us About Relapse and Prevention of Relapse in Addiction? *Br J Addict*. 1988;83(10):1147-1157. doi:10.1111/j.1360-0443.1988.tb03021.x
34. Mattick R, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Libr Syst Rev*. 2014;CD002207(2). doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4.www.cochranelibrary.com
35. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online 2003. doi:10.1002/14651858.cd002208

36. Sanchez-Ramos JR, Mash D. Pharmacotherapy of Drug-dependence with Ibogaine. In: Winkelman M, Andritzky A, eds. *Sacred Plants, Consciousness and Healing*. ; 1995:353-367.
37. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. [Review] [30 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002209; PMID: 12804430]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3). doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2.www.cochranelibrary.com
38. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5). doi:10.1002/14651858.CD011117.pub2.www.cochranelibrary.com
39. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2013;(12). doi:10.1002/14651858.CD006318.pub3.www.cochranelibrary.com
40. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin Maintenance for Chronic Heroin-Dependent Individuals. *Cochrane Database Syst Rev Heroin*. Published online 2011. doi:10.1002/9781118454503.ch47
41. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6). doi:10.1002/14651858.CD009879.pub2.www.cochranelibrary.com
42. Clark N, Khoo K, Lintzeris N, Ritter A, Whelan G. A randomised trial of once-daily slow-release oral morphine versus methadone for heroin dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66.
43. Rahimi-Movaghar A, Amin-Esmaeili M, Hefazi M, Yousefi-Nooraie R. *Pharmacological Therapies for Maintenance Treatments of Opium Dependence*. Vol 2013.; 2013. doi:10.1002/14651858.CD007775.pub2
44. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral Naltrexone Maintenance Treatment for Opioid Dependence1. *Cochrane Database Syst Rev Oral*. Published online 2011. doi:10.1002/9781118454503.ch45
45. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2). doi:10.1002/14651858.CD006140.pub2
46. Callahan EJ, Rawson RA, McCleave B, Arias R, Glazer M, Liberman RP. The Treatment of Heroin Addiction: Naltrexone Alone and with Behavior Therapy. *Int J Addict*. 1980;15(6):795-807. doi:10.3109/10826088009040057
47. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(6):529-534. doi:10.1016/S0740-5472(97)00020-2
48. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5. doi:10.1002/14651858.CD002024.pub5
49. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2). doi:10.1002/14651858.CD003409.pub4

50. Gowing L, Ali R, White J, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):2-5. doi:10.1002/14651858.CD002025.pub5.www.cochranelibrary.com
51. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid Antagonists Under Heavy Sedation or Anaesthesia for Opioid Withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev Opioid.* Published online 2010. doi:10.1002/9781118454503.ch43
52. Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(6). doi:10.1002/14651858.CD007522.pub2
53. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MMF, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4). doi:10.1002/14651858.CD005031.pub3
54. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004147. doi:10.1002/14651858.CD004147.pub4
55. Pope HG. Tabernanthe iboga: an African narcotic plant of social importance. *Econ Bot.* 1969;23(2):174-184. doi:10.1007/BF02860623
56. Goutarel R, Gollnhofer O, Sillans R. Pharmacodynamics and the Therapeutic Applications of the Iboga and Ibogaine. *Psychedelic Monogr Essays.* 1993;6.
57. Dybowsky J, Landrin E. No Title. *Compt Rend Acad Sci.* 1901;133:748.
58. Halle A, Heckel E. Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre Tabernaemontana originaire du Congo. *Compt Rend Acad Sci.* 1901;133:850.
59. Lambert M, Heckel E. No Tit. *Compt Rend Acad Sci.* 1901;133:1236.
60. Naranjo C. *The Healing Journey - New Approaches to Consciousness.*; 1974.
61. Glick SD, Maisonneuve IM, Szumlinski KK. Mechanisms of action of ibogaine: Relevance to putative therapeutic effects and development of a safer iboga alkaloid congener. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56(C):39-53. doi:10.1016/S0099-9598(01)56006-X
62. Dickinson J, Mcalpin J, Wilkins C, Fitzsimmons C, Greene D, Chaves BR. Clinical Guidelines for Ibogaine-Assisted Detoxification. 2016;(September 2015).
63. Vastag B. Ibogaine Therapy : A ' Vast , Uncontrolled Experiment ' Experimental Drought Predicts Grim Future for Rainforest. *Science (80- ).* 2005;308(April):345-346. doi:10.1126/science.308.5720.345
64. Alper KR, Lotsof HS, Kaplan CD. The ibogaine medical subculture. *J Ethnopharmacol.* 2008;115(1):9-24. doi:10.1016/j.jep.2007.08.034
65. Jenks CW. Extraction studies of Tabernanthe iboga and Voacanga africana. *Nat Prod Lett.* 2002;16(1):71-76. doi:10.1080/1057563029001/4881
66. Kontrimaviciute V, Breton H, Mathieu O, Mathieudaude J, Bressolle F. Liquid chromatography–electrospray mass spectrometry determination of ibogaine and noribogaine in human plasma and whole bloodApplication to a poisoning involving Tabernanthe iboga root. *J Chromatogr B.* 2006;843(2):131-141. doi:10.1016/j.jchromb.2006.05.035

67. Mash DC. Breaking the cycle of opioid use disorder with Ibogaine. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;44(1):1-3. doi:10.1080/00952990.2017.1357184
68. Hough LB, Pearl SM, Glick SD. Tissue distribution of ibogaine after intraperitoneal and subcutaneous administration. *Life Sci*. 1996;58(7):PL119-PL122. doi:10.1016/0024-3205(95)02322-4
69. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, et al. Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. In: ; 2001:155-171. doi:10.1016/S0099-9598(01)56012-5
70. Baumann MH, Pablo J, Ali SF, Rothman RB, Mash DC. Comparative neuropharmacology of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, noribogaine. *Alkaloids Chem Biol*. 2001;56(C):79-113. doi:10.1016/S0099-9598(01)56009-5
71. Glick SD, Rossman K, Steindorf S, Maisonneuve IM, Carlson JN. Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol*. 1991;195(3):341-345. doi:10.1016/0014-2999(91)90474-5
72. Glue P, Winter H, Garbe K, et al. Influence of CYP2D6 activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 20 mg dose of ibogaine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(6):680-687. doi:10.1002/jcph.471
73. Mash DC, Staley JK, Baumann MH, Rothman RB, Lee Hearn W. Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sci*. 1995;57(3):PL45-PL50. doi:10.1016/0024-3205(95)00273-9
74. Obach RS, Pablo J, Mash DC. Cytochrome P4502D6 Catalyzes the O-Demethylation of the Psychoactive Alkaloid Ibogaine to 12-Hydroxyibogamine. *Drug Metab Dispos*. 1998;26(8):764-768.
75. Pearl SM, Herrick-Davis K, Teitler M, Glick SD. Radioligand-binding study of noribogaine, a likely metabolite of ibogaine. *Brain Res*. 1995;675(1-2):342-344. doi:10.1016/0006-8993(95)00123-8
76. Glue P, Lockhart M, Lam F, Hung N, Hung CT, Friedhoff L. Ascending-dose study of noribogaine in healthy volunteers: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability. *J Clin Pharmacol*. 2014;55(2):189-194. doi:10.1002/jcph.404
77. Glick SD, Pearl SM, Cai J, Maisonneuve IM. Ibogaine-like effects of noribogaine in rats. *Brain Res*. 1996;713(1-2):294-297. doi:10.1016/0006-8993(95)01563-9
78. Zetler G, Singbartl G, Schlosser L. Cerebral Pharmacokinetics of Tremor-Producing Harmala and Iboga Alkaloids. *Pharmacology*. 1972;7(4):237-248. doi:10.1159/000136294
79. Glick SD, Maisonneuve IM, Szumlinski KK. 18-Methoxycoronaridine (18-MC) and ibogaine: Comparison of antiaddictive efficacy, toxicity, and mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;914(518):369-386. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05211.x
80. Maisonneuve IM, Glick SD. Anti-addictive actions of an iboga alkaloid congener: A novel mechanism for a novel treatment. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75(3):607-618. doi:10.1016/S0091-3057(03)00119-9
81. Gonzalez FJ, Meyer UA. Molecular genetics of the debrisoquin-sparteine polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50(3):233-238. doi:10.1038/clpt.1991.131
82. Pearl SM, Hough LB, Boyd DL, Glick SD. Sex differences in ibogaine antagonism of morphine-induced locomotor activity and in ibogaine brain levels and metabolism. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;57(4):809-815. doi:10.1016/S0091-3057(96)00383-8

83. Mash DC, Ameer B, Prou D, Howes JF, Maillet EL. Oral noribogaine shows high brain uptake and anti-withdrawal effects not associated with place preference in rodents. *J Psychopharmacol.* 2016;30(7):688-697. doi:10.1177/0269881116641331
84. Mash DC, Kovera CA, Buck BE, et al. Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence a. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;844(1):274-292. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb08242.x
85. Sweetnam PM, Lancaster J, Snowman A, et al. Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;118(4):369-376. doi:10.1007/BF02245936
86. Mach RH, Smith CR, Childers SR. Ibogaine possesses a selective affinity for  $\sigma_2$  receptors. *Life Sci.* 1995;57(4):57-62. doi:10.1016/0024-3205(95)00301-L
87. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. The effect of ibogaine on sigma- and NMDA-receptor-mediated release of [3H]dopamine. *Brain Res Bull.* 1996;40(1):63-67. doi:10.1016/0361-9230(96)00039-1
88. Deecher DC, Teitler M, Soderlund DM, Bornmann WG, Kuehne ME, Glick SD. Mechanisms of action of ibogaine and harmaline congeners based on radioligand binding studies. *Brain Res.* 1992;571(2):242-247. doi:10.1016/0006-8993(92)90661-R
89. Glick SD, Maisonneuve IM, Pearl SM. Evidence for roles of  $\kappa$ -opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Res.* 1997;749(2):340-343. doi:10.1016/S0006-8993(96)01414-X
90. Glick S, Maisonneuve I. Mechanisms of Antiaddictive Actions of Ibogaine. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;844(1):214-226. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb08237.x
91. Mah SJ, Tang Y, Liauw PE, Nagel JE, Schneider AS. Ibogaine acts at the nicotinic acetylcholine receptor to inhibit catecholamine release. *Brain Res.* 1998;797(1):173-180. doi:10.1016/S0006-8993(98)00207-8
92. Badio B, Padgett WL, Daly JW. Ibogaine: A potent noncompetitive blocker of ganglionic/neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 1997;51(1):1-5. doi:10.1124/mol.51.1.1
93. Codd EE. High affinity ibogaine binding to a mu opioid agonist site. *Life Sci.* 1995;57(20). doi:10.1016/0024-3205(95)02171-E
94. Glick SD, Gallagher CA, Hough LB, Rossman KL, Maisonneuve IM. Differential effects of ibogaine pretreatment on brain levels of morphine and (+)-amphetamine. *Brain Res.* 1992;588(1):173-176. doi:10.1016/0006-8993(92)91360-Q
95. Mash DC, Staley JK, Pablo JP, Holohean AM, Hackman JC, Davidoff RA. Properties of ibogaine and its principal metabolite (12-hydroxyibogamine) at the MK-801 binding site of the NMDA receptor complex. *Neurosci Lett.* 1995;192(1):53-56. doi:10.1016/0304-3940(95)11608-Y
96. Maillet EL, Milon N, Heghinian MD, et al. Noribogaine is a G-protein biased  $\kappa$ -opioid receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2015;99:675-688. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.08.032
97. Rabin RA, Winter JC. Ibogaine and noribogaine potentiate the inhibition of adenylyl cyclase activity by opioid and 5-HT receptors. 1996;316:343-348.
98. Antonio T, Childers SR, Rothman RB, et al. Effect of Iboga Alkaloids on  $\mu$ -Opioid Receptor-



- Coupled G Protein Activation. *PLoS One*. 2013;8(10):1-18.  
doi:10.1371/journal.pone.0077262
99. Pablo JP, Mash DC. Noribogaine stimulates [35S] GTPγS binding. *Neuroreport*. 1998;9(1):109-114.
  100. Panchal V, Taraschenko OD, Maisonneuve IM, Glick SD. Attenuation of morphine withdrawal signs by intracerebral administration of 18-methoxycoronaridine. *Eur J Pharmacol*. 2005;525(1-3):98-104. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.060
  101. Taraschenko OD, Shulan JM, Maisonneuve IM, Glick SD. 18-MC Acts in the Medial Habenula and Interpeduncular Nucleus to Attenuate Dopamine Sensitization to Morphine in the Nucleus Accumbens. *Synapse*. 2007;61:547-560. doi:10.1002/syn
  102. Glick SD, Kuehne ME, Maisonneuve IM, Bandarage UK, Molinari HH. 18-Methoxycoronaridine, a non-toxic iboga alkaloid congener: effects on morphine and cocaine self-administration and on mesolimbic dopamine release in rats. *Brain Res*. 1996;719(1-2):29-35. doi:10.1016/0006-8993(96)00056-X
  103. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, et al. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(18):11934-11939. doi:10.1073/pnas.182234399
  104. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. 1983;79(2):565-575. doi:10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x
  105. Wasko MJ, Witt-Enderby PA, Surratt CK. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2475-2483. doi:10.1021/acschemneuro.8b00294
  106. de Rios M, Grob C, Baker J. Hallucinogens and Redemption. *Journal of Psychoactive Drugs*. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):239-248. doi:10.1080/02791072.2002.10399960
  107. Simon H. A mechanism for social selection and successful altruism. *Science (80- )*. 1990;250(4988):1665-1668. doi:10.1126/science.2270480
  108. Laughlin C, McManus J, D'Aquili E. *Brain, Symbol & Experience*. Columbia University Press; 1992.
  109. Dworkin SI, Gleeson S, Meloni D, Koves TR, Martin TJ. Effects of ibogaine on responding maintained by food, cocaine and heroin reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;117(3):257-261. doi:10.1007/BF02246099
  110. Glick SD, Kuehne ME, Raucci J, et al. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Res*. 1994;657(1-2):14-22. doi:10.1016/0006-8993(94)90948-2
  111. Dzoljic ED, Kaplan CD, Dzoljic MR. Effect of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Arch Int Pharmacodyn*. 1988;294:64-70.
  112. Glick SD, Rossman K, Rao NC, Maisonneuve IM, Carlson JN. Effects of ibogaine on acute signs of morphine withdrawal in rats: Independence from tremor. *Neuropharmacology*. 1992;31(5):497-500. doi:10.1016/0028-3908(92)90089-8
  113. Leal MB, Michelin K, Souza DO, Elisabetsky E. Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: Role of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2003;27(5):781-785. doi:10.1016/S0278-

5846(03)00109-X

114. Parker LA, Burton P, McDonald R V., Kim JA, Siegel S. Ibogaine interferes with motivational and somatic effects of naloxone-precipitated withdrawal from acutely administered morphine. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2002;26(2):293-297. doi:10.1016/S0278-5846(01)00268-8
115. Francés B, Gout R, Cros J, Zajac J. Effects of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal in morphine-dependent mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 1992;6(8-9):327-332. doi:10.1111/j.1472-8206.1992.tb00127.x
116. Sharpe LG, Jaffe JH. Ibogaine fails to reduce naloxone-precipitated withdrawal in the morphine-dependent rat. *Neuroreport*. 1990;1(1):17-19. doi:10.1097/00001756-199009000-00005
117. Rho B, Glick SD. Effects of 18-methoxycoronaridine on acute signs of morphine withdrawal in rats. *Neuroreport*. 1998;9(7):1283-1285. doi:10.1097/00001756-199805110-00004
118. Bagal AA, Hough LB, Nalwalk JW, Glick SD. Modulation of morphine-induced antinociception by ibogaine and noribogaine. *Brain Res*. 1996;741(1-2):258-262. doi:10.1016/S0006-8993(96)00938-9
119. Cao YJ, Bhargava HN. Effects of ibogaine on the development of tolerance to antinociceptive action of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptor agonists in mice. *Brain Res*. 1997;752(1-2):250-254. doi:10.1016/S0006-8993(96)01470-9
120. Sharma SS, Bhargava HN. Enhancement of morphine antinociception by ibogaine and noribogaine in morphine-tolerant mice. *Pharmacology*. 1998;57(5):229-232. doi:10.1159/000028246
121. Bhargava HN, Cao YJ. Effects of noribogaine on the development of tolerance to antinociceptive action of morphine in mice. *Brain Res*. 1997;771(2):343-346. doi:10.1016/S0006-8993(97)00914-1
122. Szumlinski KK, Maisonneuve IM, Glick SD. The potential anti-addictive agent, 18-methoxycoronaridine, blocks the sensitized locomotor and dopamine responses produced by repeated morphine treatment. *Brain Res*. 2000;864(1):13-23. doi:10.1016/S0006-8993(00)02069-2
123. Parker LA, Siegel S, Luxton T. Ibogaine attenuates the establishment of a morphine place preference. *Exper Clin Psychopharmacol*. 1995;3:344-348.
124. Luxton T, Parker LA, Siegel S. Ibogaine fails to interrupt the expression of a previously established one-trial morphine place preference. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 1996;20(5):857-872. doi:10.1016/0278-5846(96)00064-4
125. Helsley S, Filipink RA, Bowen WD, Rabin RA, Winter JC. The effects of sigma, PCP, and opiate receptor ligands in rats trained with ibogaine as a discriminative stimulus. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59(2):495-503. doi:10.1016/S0091-3057(97)00454-1
126. Zubaran C, Shoaib M, Stolerman IP, Pablo J, Mash DC. Noribogaine generalization to the ibogaine Stimulus: Correlation with noribogaine concentration in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(1):119-126. doi:10.1016/S0893-133X(99)00003-2
127. Pearl SM, Glick SD, Johnson DW. Prior morphine exposure enhances ibogaine antagonism of morphine-induced locomotor stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;121(4):470-475. doi:10.1007/BF02246495

128. Maisonneuve IM, Glick SD. Attenuation of the reinforcing efficacy of morphine by 18-methoxycoronaridine. *Eur J Pharmacol*. 1999;383(1):15-21. doi:10.1016/S0014-2999(99)00560-9
129. Volkow ND, Fowler J, Wang G, Swanson J, Telang F. Dopamine in Drug Abuse and Addiction. *Arch Neurol*. 2007;64(11):1575.
130. Volkow N, Joanna S. F, Gene-Jack W, Goldstein RZ. Role of Dopamine, the Frontal Cortex and Memory Circuits in Drug Addiction: Insight from Imaging Studies. *Neurobiol Learn Mem*. 2002;78(3):610-624. doi:10.1006/nlme.2002.4099
131. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. The effect of ibogaine on  $\kappa$ -opioid- and 5-HT<sub>3</sub>-induced changes in stimulation-evoked dopamine release in vitro from striatum of C57BL/6BY mice. *Brain Res Bull*. 1995;36(6):587-591. doi:10.1016/0361-9230(94)00250-5
132. Reid MS, Jr KH, Souza KH, Broderick PA, Berger SP. Neural Transmission Microdialysis procedures. *J Neural Transm*. Published online 1996:967-985.
133. Maisonneuve IM, Keller RW, Glick SD. Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol*. 1991;199(1):35-42. doi:10.1016/0014-2999(91)90634-3
134. Maisonneuve IM, Rossman KL, Keller RW, Glick SD. Acute and prolonged effects of ibogaine on brain dopamine metabolism and morphine-induced locomotor activity in rats. *Brain Res*. 1992;575(1):69-73. doi:10.1016/0006-8993(92)90424-8
135. French ED, Dillon K, Ali SF. Effects of ibogaine, and cocaine and morphine after ibogaine, on ventral tegmental dopamine neurons. *Life Sci*. 1996;59(12). doi:10.1016/0024-3205(96)00412-2
136. Pearl SM, Maisonneuve IM, Glick SD. Prior morphine exposure enhances ibogaine antagonism of morphine-induced dopamine release in rats. *Neuropharmacology*. 1996;35(12):1779-1784. doi:10.1016/S0028-3908(96)00116-5
137. Kubilienė A, Marksienė R, Kazlauskas S, Sadauskienė I, Ražukas A, Ivanov L. Acute toxicity of ibogaine and noribogaine. *Medicina (B Aires)*. 2008;44(12):984. doi:10.3390/medicina44120123
138. O'Hearn E, Long DB, Molliver ME. Ibogaine induces glial activation in parasagittal zones of the cerebellum. *Neuroreport*. 1993;4(3):299-302. doi:10.1097/00001756-199303000-00018
139. Scallet AC, Ye X, Rountree R, Nony P, Ali SF. Ibogaine Produces Neurodegeneration in Rat, but Not Mouse, Cerebellum. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;801(1 Cellular and):217-226. doi:10.1111/j.1749-6632.1996.tb17444.x
140. Helsley S, Dlugos CA, Pentney RJ, Rabin R., Winter J. Effects of chronic ibogaine treatment on cerebellar Purkinje cells in the rat. *Brain Res*. 1997;759(2):306-308. doi:10.1016/S0006-8993(97)00365-X
141. Authier S, Accardi M V., Paquette D, et al. Functional neurotoxicity evaluation of noribogaine using video-EEG in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:306-312. doi:10.1016/j.vascn.2016.04.012
142. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1987;13(3):293-308. doi:10.3109/00952998709001515

143. Davis AK, Renn E, Windham-Herman AM, Polanco M, Barsuglia JP. A Mixed-Method Analysis of Persisting Effects Associated with Positive Outcomes Following Ibogaine Detoxification. *J Psychoactive Drugs*. 2018;50(4):287-297. doi:10.1080/02791072.2018.1487607
144. Heink A, Katsikas S, Lange-Altman T. Examination of the Phenomenology of the Ibogaine Treatment Experience: Role of Altered States of Consciousness and Psychedelic Experiences. *J Psychoactive Drugs*. 2017;49(3):201-208. doi:10.1080/02791072.2017.1290855
145. Brown TK, Noller GE, Denenberg JO. Ibogaine and Subjective Experience: Transformative States and Psychopharmacotherapy in the Treatment of Opioid Use Disorder. *J Psychoactive Drugs*. 2019;51(2):155-165. doi:10.1080/02791072.2019.1598603
146. Forsyth B, Machado L, Jowett T, et al. Effects of low dose ibogaine on subjective mood state and psychological performance. *J Ethnopharmacol*. 2016;189:10-13. doi:10.1016/j.jep.2016.05.022
147. Glue P, Cape G, Tunnicliff D, et al. Ascending Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of Noribogaine in Opioid-Dependent Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(6):460-468. doi:10.1002/cpdd.254
148. Grogan J, Gerona R, Snow JW, Kao L. Ibogaine Consumption With Seizure-Like Episodes, QTc-Prolongation, and Captured Cardiac Dysrhythmias. *J Emerg Med*. 2019;57(4):e99-e104. doi:10.1016/j.jemermed.2019.06.052
149. Knuijver T, Belgers M, Markus W, Verkes R, van Oosteren T, Schellekens A. Hallucinogen Persisting Perception Disorder After Ibogaine Treatment for Opioid Dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(6):646-648. doi:10.1097/JCP.0000000000000966
150. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing; 2013.
151. Preliminary Efficacy And Safety Of Ibogaine In The Treatment Of Methadone Detoxification. Published 2020. Accessed April 20, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003948>
152. A Study To Assess 18-Methoxycoronaridine. Published 2020. Accessed June 5, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292197?term=18-MC&draw=2&rank=1>
153. Alper KR, Stajić M, Gill JR. Fatalities Temporally Associated with the Ingestion of Ibogaine. *J Forensic Sci*. 2012;57(2):398-412. doi:10.1111/j.1556-4029.2011.02008.x
154. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2012;50(10):911-1164.
155. Jalal S, Daher E, Hilu R. A Case of Death Due to Ibogaine Use for Heroin Addiction. *Am J Addict*. 2013;22(3):302-302. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00330.x
156. Papadodima SA, Dona A, Evaggelakos CI, Goutas N, Athanaselis SA. Ibogaine related sudden death: A case report. *J Forensic Leg Med*. 2013;20(7):809-811. doi:10.1016/j.jflm.2013.06.032
157. Mazoyer C, Carlier J, Boucher A, Péoc'h M, Lemeur C, Gaillard Y. Fatal case of a 27-year-old male after taking iboga in withdrawal treatment: GC-MS/MS determination of ibogaine and ibogamine in iboga roots and postmortem biological material. *J Forensic Sci*.

- 2013;58(6):1666-1672. doi:10.1111/1556-4029.12250
158. Popik P, Layer RT, Skolnick P. 100 years of ibogaine: neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):235-253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7568327>
  159. Schneider JA, McArthur M. Potentiation action of ibogaine on morphine analgesia. *Experientia.* 1956;12(8):323-324. doi:10.1007/BF02159638
  160. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1072-1254. doi:10.1080/15563650.2017.1388087
  161. Meisner JA, Wilcox SR, Richards JB. Ibogaine-associated cardiac arrest and death: case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;6(2):95-98. doi:10.1177/2045125315626073
  162. Myeboga. Ibogaine Related Fatalities. Published 2018. Accessed June 5, 2020. <https://www.myeboga.com/ibogaine/fatalities>
  163. Bourguignon E. Introduction: A Framework for the Comparative Study of Altered States of Consciousness. In: Bourguignon E, ed. *Religion, Altered States of Consciousness, and Social Change.* ; 1973:3-35.
  164. Baker JR, Ph D. Consciousness Alteration as a Problem-Solving Device: The Psychedelic Pathway. 1994;(December):1-70.
  165. Escotado A. *Historia General de Las Drogas.* Espasa; 1999.
  166. Blatter A. *Der Erlernte Rausch-Die Funktionen Des Cannabiskonsums Auf Jamaika Und in Deutschland.* 2nd ed. (Baker CR& JR, ed.); 1993.
  167. Bennet G. LSD: 1967. *Br J Psychiatry.* 1968;114(515):1219-1222. doi:10.1192/bjp.114.515.1219
  168. Leary T, Metzner R, Alpert R. *The Psychedelic Experience: A Manual Based On The Tibetan Book Of The Dead.* Penguin Classics; 2008.
  169. A Multi-Site Phase 3 Study Of MDMA-Assisted Psychotherapy For PTSD (MAPP1). Published 2020. Accessed June 3, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537014?term=mapp1&draw=2&rank=1>
  170. A Multi-Site Phase 3 Study Of MDMA-Assisted Psychotherapy For PTSD (MAPP2). Published 2020. Accessed June 3, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077437?term=mapp2&draw=2&rank=2>
  171. Ketamine Versus Electroconvulsive Therapy In Depression. Published 2020. 3 June 2020
  172. Evaluation Of Schemes Of Administration Of Intravenous Ketamine In Depression. Published 2020. Accessed June 3, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03742557?term=ketamine+depression+phase+3&draw=2&rank=2>
  173. Eischens P, Atherton WL. Psychedelic therapy as a complementary treatment approach for alcohol use disorders. *J Psychedelic Stud.* 2018;2(1):36-44. doi:10.1556/2054.2018.005
  174. Ezquerra-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology.* 2018;142:72-82.

doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.017

175. Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol.* 2018;32(7):756-769. doi:10.1177/0269881118780612
176. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(1):71. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116
177. Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165-1180. doi:10.1177/0269881116675512
178. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E, Kaelen M, Watts R. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;235(2):547-550. doi:10.1007/s00213-017-4701-y
179. Schenberg EE. Psychedelic-assisted psychotherapy: A paradigm shift in psychiatric research and development. *Front Pharmacol.* 2018;9(JUL):1-11. doi:10.3389/fphar.2018.00733
180. Markel H. An Alcoholic'S Savior: God, Belladonna Or Both? *NYTimes.* <https://www.nytimes.com/2010/04/20/health/20drunk.html>. Published 2010.
181. Wilson B. *Alcoholics Anonymous Comes Of Age.* Harper; 1957.
182. Kelly JF. Is Alcoholics Anonymous religious, spiritual, neither? Findings from 25 years of mechanisms of behavior change research. *Addiction.* 2017;112(6):929-936. doi:10.1111/add.13590
183. Grof S, Grof C. Spiritual Emergency: Understanding Evolutionary Crisis. In: *Spiritual Emergency: When Personal Transformation Becomes Crisis.* Tarcher; 1989.
184. Assagioli R. Self-realization and Psychological Disturbances. In: *Spiritual Emergency: When Personal Transformation Becomes Crisis.* Tarcher; 1989.
185. Doblin R, Burge B. *Manifesting Minds: A Review Of Psychedelics In Science, Medicine, Sex, And Spirituality.* North Atlantic Books; 2014.
186. Karp DA. *Speaking of Sadness: Depression, Disconnection, and the Meanings of Illness.* Oxford University Press; 1997.
187. Cervinka R, Röderer K, Hefler E. Are nature lovers happy? On various indicators of well-being and connectedness with nature. *J Health Psychol.* 2012;17(3):379-388. doi:10.1177/1359105311416873
188. Leamy M, Bird V, Boutillier C Le, Williams J, Slade M. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry.* 2011;199(6):445-452. doi:10.1192/bjp.bp.110.083733
189. Lee RM, Dean BL, Jung K-R. Social connectedness, extraversion, and subjective well-being: Testing a mediation model. *Pers Individ Dif.* 2008;45(5):414-419. doi:10.1016/j.paid.2008.05.017
190. Wheeler J. Law Without Law. In: *Quantum Theory And Measurement.* Princeton University Pres.; 2016.
191. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and

related health problems : tenth revision, 2nd ed. Published online 2004.