

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Curso de Farmácia e Bioquímica

Uso de ibogaína no tratamento de dependência química.

Rodolfo Medeiros de Aquino

**Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo**

Orientadora:

Profa. Dra. Dominique C H Fischer

São Paulo

2019

"Quando todos estão pensando igual é porque ninguém está pensando"

Walter Lippmann

Agradecimentos

A minha orientadora Profa. Dra. Dominique CH Fischer por ter me acompanhado ao longo deste desafio, sempre se mostrando com disponibilidade e pronta para me auxiliar.

Aos meus pais por terem me proporcionado todo o suporte para que eu chegasse até aqui, às minhas cunhadas por cada conselho proferido, aos meus irmãos Elvis Medeiros de Aquino e Leonardo Medeiros de Aquino, ambos farmacêuticos responsáveis por me inspirar a trilhar a mesma carreira profissional, além de contribuírem na minha formação ética.

Aos meus amigos de graduação, em especial aproveito a oportunidade para saudar Jesus Daniel, Alex Monteiro, Gustavo Henrique da Costa, Rafael Kawamorita, Lucas Ayres e a todos que de alguma forma tenham me ajudado a tornar este momento possível.

Sumário

Lista de Abreviaturas

RESUMO

1.INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 Objetivos específicos	2
3. MATERIAIS E MÉTODOS	3
4. RESULTADOS	3
4.1. Tratamento convencional da dependência química.....	3
4.2. A espécie <i>Tabernanthe iboga</i> Baill.	5
4.3. A ibogaína. Estrutura química e uso.	6
4.4. Mecanismo de ação da ibogaína.....	7
4.5. Impasses legais no Brasil.....	9
4.6. Mecanismo de ação das drogas de abuso	12
4.7. Análise dos estudos científicos	15
5. DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	24
7. REFERÊNCIAS	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH: Enzima álcool hidrogenase

ALDH: Enzima aldeído hidrogenase

AMPc: 3-5-adenosina-monofosfato-cíclico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Art. :Artigo

ATV: Área tegumentar ventral

CFM: Conselho Federal de Medicina

CRM: Conselho Regional de Medicina

CYP2E1: Enzima hepática do complexo P450

DOPA: dopamina

EUA: Estados Unidos da América

GABA: ácido gama-aminobutírico

GDNF: Fator neurotrófico derivado das células gliais

Gi: Proteína “G” inibitória

GLU: glutamato

h: hora

HCl: ácido clorídrico

INPAD: Instituto Nacional de Políticas Públicas de Álcool e outras Drogas

DL₅₀: Dose letal de cinquenta por cento

nAChR: Receptores de acetil-colinesterase

NaCl: cloreto de sódio

NaOH: hidróxido de sódio

NMDA: N-metil-D-aspartato

NORA: noradrenalina

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

RESUMO

AQUINO, R.M. **Uso de ibogaína no tratamento de dependência química**. 2019. 29. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: O consumo de substâncias químicas, tanto lícitas quanto ilícitas, têm sérias consequências à Saúde e na Segurança Pública, em todo o mundo. O alcoolismo é considerado um dos mais sérios problemas de Saúde Pública. Cerca de 12,3 % da população brasileira é dependente de álcool. Nos EUA, a nicotina mostrou ser a causa mais comum de morte por causas evitáveis. Foi considerada o mais potente agente indutor de dependência. Em 2013, aproximadamente, 3 % da população mundial consumiu substâncias entorpecentes, enquanto, no Brasil, estima-se que, 28 milhões de pessoas, tem algum familiar dependente químico. Os sintomas de abstinência e o longo tempo de tratamento contribuem para o alto índice de desistência nas clínicas de desintoxicação tendo surgido a necessidade de tratamentos complementares ou alternativos de modo a aumentar a adesão dos adictos ao processo de desintoxicação. **OBJETIVO:** O presente trabalho visa averiguar a adequação e os fundamentos de uso da ibogaína na dependência química, para avaliar as vantagens e desvantagens do seu emprego em relação ao tratamento convencional de desintoxicação de pacientes dependentes químicos. **MATERIAL E MÉTODOS:** O trabalho foi realizado com base em compilação de dados científicos relacionados ao tema, a partir de artigos publicado desde 1990, obtidos em bases científicas de dados, como: *PubMed*, *SciFinder*, *Scielo*, entre outras. A pesquisa bibliográfica foi feita com auxílio dos seguintes termos: “addicts”, “iboga” e “ibogaine”. Para os dados estatísticos e regulatórios foram consultados sites oficiais relacionados à Saúde Pública, a outros temas pertinentes e à Legislação vigente. **RESULTADOS:** Compilaram-se dados referentes à origem botânica, à elucidação de seus mecanismos de ação e à comparação dos efeitos com aqueles dos medicamentos convencionais. Com base nos dados experimentais de artigos científicos, verificou-se que, a ibogaína apresentou mais de 61 % de efetividade em terapias de desintoxicação, contra 30 % das formas convencionais de tratamento. **DISCUSSÃO:** A ibogaína pode oferecer importante contribuição ao tratamento dos pacientes. Ensaio de sua farmacocinética permitiram avaliar os benefícios e riscos da ibogaína usada em processos de desintoxicação. Por fim, alguns experimentos com animais reforçaram o potencial de uso da ibogaína na dependência química. **CONCLUSÃO:** Os dados e evidências apresentadas permitem confirmar a contribuição potencial da ibogaína ao tratamento de pacientes adictos, tanto usada de forma alternativa, como complementar. Em associação, reduziu os efeitos adversos provocados por medicamentos, aumentando a adesão ao tratamento. Estudos complementares e mais amplos contribuirão para apoiar sua regulamentação por parte dos Órgãos de Saúde e para o uso racional e seguro.

Palavras-chave: ibogaína, dependência química, derivados de Iboga, tratamento, desintoxicação, Saúde Pública.

1. INTRODUÇÃO

O consumo de substâncias químicas ilícitas, como a cocaína, e de algumas lícitas, como o álcool, leva a uma série de complicações à saúde, tais como: endocardite infecciosa, desnutrição, distúrbios comportamentais, dentre outras (BROWN, 2013). Até mesmo muitos crimes cometidos estão associados ao uso de fármacos de abuso. Aproximadamente, 68 % dos homens brasileiros, de 18 anos ou mais, admitiram ter dirigido logo após ter consumido bebidas alcoólicas (PNS, 2013), fato que contribui para o aumento de acidentes fatais no trânsito.

O consumo de álcool está associado a uma série de problemas, incluindo prejuízos de saúde e relacionados à violência, além de problemas ocupacionais. Aproximadamente, 33% dos adolescentes consomem álcool, sendo que tendem a beber de forma a aumentar o risco de desenvolver problemas de álcool, abuso ou dependência (INPAD, 2005).

A exposição de fumantes e não fumantes à fumaça de produtos de tabaco precisa ter a devida notoriedade. No mundo, 12 % de todas as mortes entre adultos com 30 anos ou mais foram atribuídas ao tabaco (COELHO, 2012). O uso de drogas pode evoluir para um quadro de intoxicação aguda ou para o uso contínuo com abuso ou dependência (HUMENIUK; POZNYAK, 2004).

Presente nas folhas do tabaco (*Nicotiana tabacum* L.), a nicotina age estimulando a musculatura esquelética, porém, não possui indicação clínica. A substância é responsável pela propriedade reforçadora do tabagismo, sendo a causa mais comum de mortes, por causas evitáveis, nos EUA, e é considerada a mais perigosa substância causadora de dependência (American Psychiatric Association, 2000).

No Brasil, a probabilidade de um indivíduo com baixa escolaridade se tornar fumante é cinco vezes maior quando comparada aos indivíduos com ensino superior (OPAS, 2004); Portanto, é fundamental a conscientização da sociedade, por meio de Políticas Públicas, de maneira a diminuir os índices de consumo no país, que representam um sério problema de Saúde Pública.

Segundo o Artigo 1º da Lei N° 11.343, de 23 de agosto de 2006, temos os dizeres seguintes: “consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos

capazes de causar dependência, assim como especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União”.

O uso de drogas de adição envolve a ação em áreas específicas do cérebro, ocasionando alterações cognitivas, essenciais para a aprendizagem baseada em recompensa, assim como em comportamentos motivacionais. Assim, induzem ao uso crônico dessas substâncias tóxicas em um mecanismo de autorregulação, aumentando o limiar de recompensa, levando à tolerância e aumento dos efeitos negativos, principalmente na abstinência (KOOK; VOLKOW, 2010). A maior probabilidade de recaída está associada tanto ao circuito de recompensa quanto ao circuito de memória, atribuindo valor emocional a determinadas lembranças (SHAHAN; HOPE, 2005), sendo que a ação dos psicotrópicos ocorre no sistema límbico cerebral.

O tratamento convencional dos adictos requer, de forma geral, seu confinamento, além da demanda de tempo para o lento processo de recuperação e de outros problemas, como os efeitos adversos à Farmacoterapia, usualmente empregada, contribuindo para a baixa adesão dos pacientes. Tal fato despertou o interesse e motivou o desenvolvimento deste trabalho, onde se investigou o potencial da ibogaína, no tratamento desses pacientes.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho visou realizar uma compilação de dados científicos, para averiguar a adequação e os fundamentos do uso da ibogaína, nos quadros de dependência química, estabelecendo a discussão e posicionamento crítico frente o tema, de forma a avaliar as vantagens e as desvantagens do seu emprego, em relação ao tratamento convencional de desintoxicação de pacientes dependentes químicos.

2.1 Objetivos específicos

Traçou-se o panorama geral da ibogaína e de seu emprego, destacando-se aspectos, como: origem botânica, ações farmacológicas, tratamento convencional, tratamento isolado e em associação, efeitos adversos, buscando avaliar o seu potencial de uso, no tratamento dos dependentes químicos, além de abordar os aspectos legais envolvidos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Efetuuou-se a compilação de dados científicos relacionados ao tema, obtidos a partir de artigos completos cujos resumos foram pesquisados nas principais bases de dados, tais como *PubMed*[®], *SciFinder*[®], *Scielo*[®], *Google Scholar*[®], *Web of Science*[®], entre outras, efetuando as buscas por meio dos seguintes termos: “ibogaína”, “indol”, “toxicidade”, “cocaína”, “desintoxicação”, “efeitos adversos”, “compulsão”, “interação”, entre outros, combinados ou isoladamente.

Para dados estatísticos e regulatórios foram consultados sites de Saúde e de Legislação e Agências pertinentes.

Os artigos foram selecionados com base no idioma, tendo sido considerados aqueles redigidos em português e inglês, diretamente, relacionados ao tema e publicados, desde 1990, tendo sido excluídos aqueles que não se enquadraram a estes critérios.

Para facilitar a redação, os artigos foram organizados por subtemas que vieram a compor os itens deste trabalho.

4. RESULTADOS

4.1 Tratamento convencional da dependência química

No caso dos opióides, a metadona é indicada com frequência por apresentar menos efeitos de abstinência, sedação e de euforia, mas a taxa de recaídas é relativamente alta (BROWN, 2017). A bupropiona é um antidepressivo inibidor da recaptura de dopamina e noradrenalina muito utilizado nos tratamentos de desintoxicação de cocaína e nicotina, mas o uso de medicações controladas causa dependência com o uso crônico, além de outros como dor de cabeça e distúrbios ligados ao sono (RANG, 2016).

A **Figura 1** mostra que, de forma geral, o álcool é a droga que mais causa efeitos maléficos, tanto para o consumidor quanto para as pessoas próximas, levando-se em conta fatores como danos à saúde do usuário, prejuízos no âmbito ocupacional, comprometimentos sociais, entre outros.

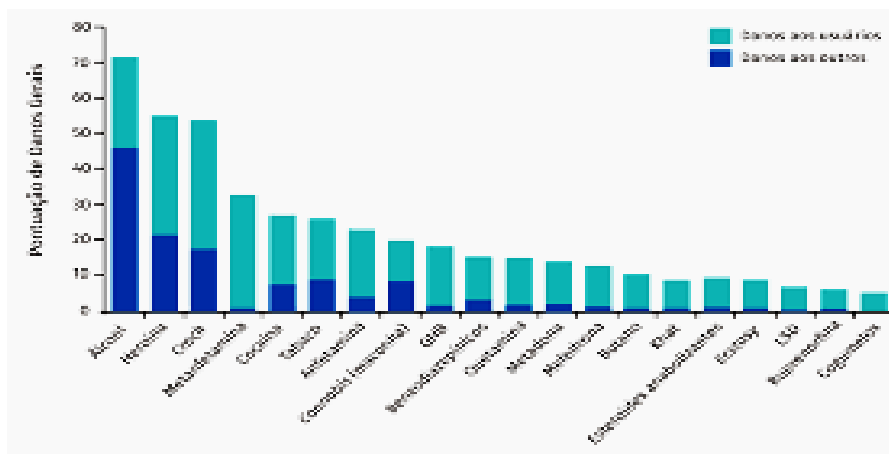


Figura 1 - Dados comparativos entre as diferentes drogas em relação aos efeitos sobre o indivíduo (em azul claro), e em terceiros (em azul escuro) (NUTT et al., 2010).

Há a falsa impressão de que somente as drogas ilícitas são perigosas, mas estudo de NUTT e colaboradores (2010) demonstrou que, as drogas lícitas podem ser mais perigosas, sendo preocupante, uma vez que o consumo é mais popular entre a população jovem, além de estar vinculado a outras substâncias tóxicas, tal como o cigarro.

Após entrevistar 75 pacientes dependentes químicos tratados com ibogaína, 72 % foram encontrados abstinentes, sendo que se descontarmos a taxa dos pacientes que já se declaravam abstinentes antes da introdução do derivado de Iboga, a taxa de sucesso com o método ainda é de 61 %, muito superior aos números observados nos tratamentos convencionais, que ficam em torno dos 30 % de pacientes abstinentes, ou seja, sem recaídas, sendo que em muitos casos a porcentagem não passa dos 10 % (SCHENBERG et al., 2014).

Algumas estratégias usadas para o combate do alcoolismo é o tratamento com dissulfiram, inibidor da enzima aldeído hidrogenase (ALDH), mas apresenta baixa adesão pelos altos níveis de toxicidade pelo acúmulo de ácido acético no organismo. Os tratamentos convencionais para as drogas de abuso, segundo a literatura médica, são a base de ansiolíticos e antidepressivos, sendo que a introdução complementar da ibogaína atenua os efeitos adversos provocados pelas medicações, além de aumentar a adesão por parte dos pacientes.

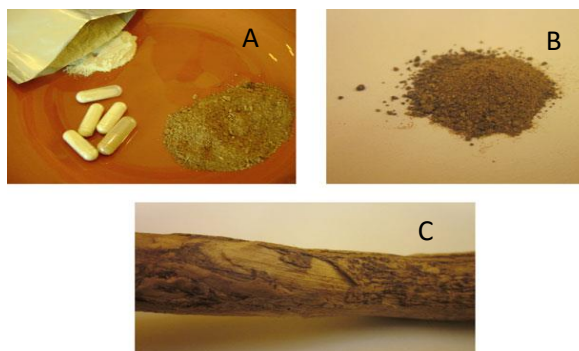


Figura 2 - Formas de consumo da ibogaína. **A.** Cápsulas e pulverizada com 98 % de pureza; **B.** Pulverizada com 40 a 50 % de pureza; **C.** Raiz previamente mondada (ALPER et al., 2012).

Estudos realizados em animais apóiam a eficácia da ibogaína na redução do desejo e do número de recaídas, por usuários de substâncias de adição (BELGERS et al., 2016). Os estudos encontrados mostraram que o derivado de *Iboga* reduziu a auto-administração de medicamentos, principalmente, após as primeiras 24 horas.

4.2. A espécie *Tabernanthe iboga* Baill.

A ibogaína é extraída e isolada, ainda na atualidade, a partir do arbusto da Iboga, espécie denominada *Tabernanthe iboga* Baill., pertencente à família Apocynaceae, sendo característico do Congo e do Gabão. Esta espécie desenvolve-se em áreas de floresta tropical, solos pantanosos e savanas molhadas (WASKO, 2018).

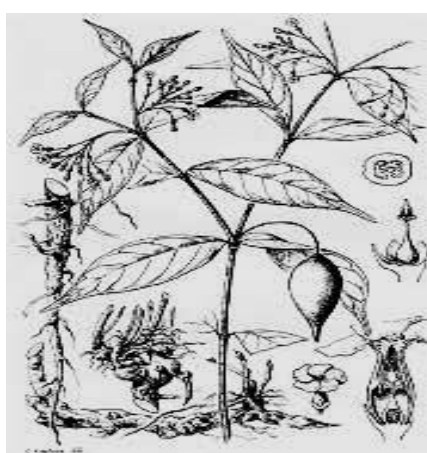


Figura 3 - *Tabernanthe iboga* Baill. Hábito arbustivo (POPE, 1969).

A raiz subterrânea, é a parte vegetal que contém a maior concentração de ibogaína. O arbusto pode alcançar até 1,50 m de altura.

A espécie é encontrada junto a ervas daninhas ou é cultivada em jardins pelos povos locais.

As flores são brancas ou róseas; As folhas são comumente usadas por índios *Bwiti* para manterem-se acordados. Os frutos, de coloração laranja-amarelada, possuem propriedades afrodisíacas são usados por mulheres em problemas de fertilidade e possuem altas concentrações de ioimbina, um alcaloide indólico.

4.3. A ibogaína. Estrutura química e uso.

A ibogaína (12-metoxibogaína) (**Figura 4**) teve sua estrutura elucidada em 1958. Pertence à classe dos alcaloides e é o princípio ativo majoritário da raiz de Iboga (BROWN, ALPER, 2017). Possui núcleo indólico, sendo uma triptamina derivada do triptofano (**Figura 5**) (WASKO et al., 2018). Ambas as moléculas apresentam anel indólico e átomo de nitrogênio equidistantes em suas estruturas.

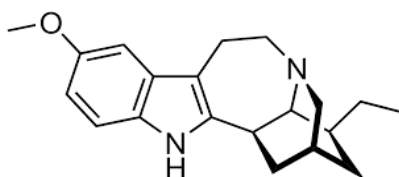


Figura 4 - Estrutura química da ibogaína

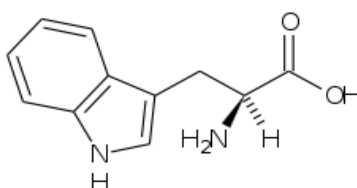


Figura 5 - Estrutura química do triptofano

Há evidências de que o uso de derivados da Iboga podem diminuir o tempo de tratamento, atenuar os sintomas de abstinência e serem eficazes na luta contra a dependência química (KNUIJVER et al., 2018) o que traz novas possibilidades à busca do aumento da adesão, no tratamento da desintoxicação química.

Na América do Norte, Europa e África do Sul, a ibogaína é usada para a desintoxicação aguda de opióides, bem como na redução da compulsão dos usuários.

A ibogaína é usada, geralmente, em dose oral única variando de 10 a 25 mg/Kg de massa corpórea, no caso dos opióides. É mais utilizada na forma de cloridrato, com 95 a 98 % de pureza, com preço no varejo, em média de 250 dólares cada grama (ALPER et al., 2012). Os principais efeitos colaterais associados ao seu uso são ataxia, tremores corpóreos, aumento da temperatura corporal, aumento da pressão/ frequência cardíaca (POPIK; SKOLNICK, 1999).

4.4. Mecanismo de ação da ibogaína

A ibogaína apresenta ação no sistema nervoso central (SNC), assim como a cocaína e a nicotina, exercendo atividade estimulante sobre receptores específicos (WASKO et al., 2018).

O triptofano é o precursor na síntese da serotonina e da melatonina (**Figura 6**), sendo que suas moléculas apresentam semelhança estrutural com a ibogaína.

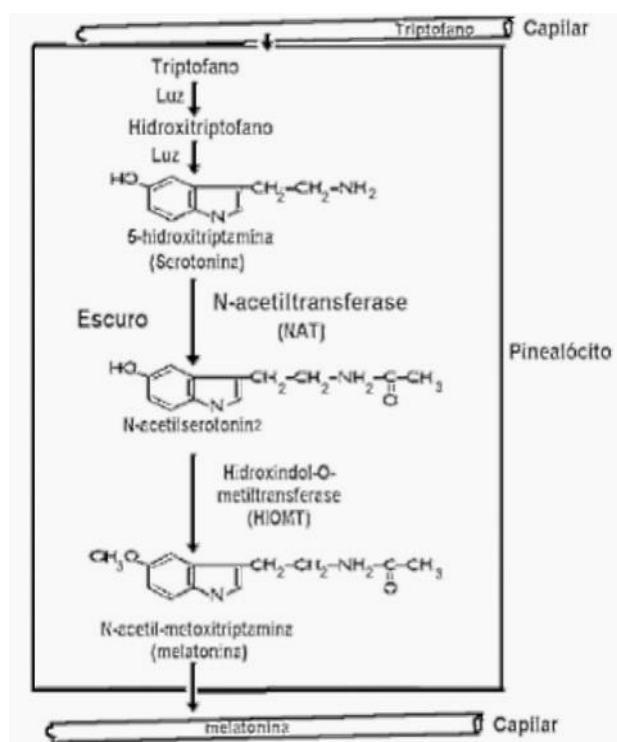


Figura 6 - Síntese da serotonina e da melatonina, a partir do triptofano (MAGANHIN et al., 2008).

A serotonina encontra-se em altas concentrações na pineal, sendo estimuladora, induzindo a liberação de noradrenalina, na fenda pré-sináptica, com máxima concentração, durante o dia, em presença de luz. Por sua vez, a melatonina apresenta concentrações mais elevadas, no período noturno, estando associada ao sono (GILMAN et al., 2015).

A semelhança entre as moléculas da ibogaína e do triptofano, propicia que apresentem funções biológicas similares, no organismo. A administração de ibogaína induz ao aumento dos efeitos da melatonina e da serotonina, uma vez que atua em seus receptores. Os níveis baixos de serotonina no organismo provocam efeitos como a ansiedade, o pânico e a fobia, enquanto que, a baixa na concentração de dopamina sérica está relacionada com a anedonia, a hipersonia e o desempenho cognitivo reduzido (PATRICK, 2009).

O sítio de ligação da enzima responsável por metabolizar a acetilcolina, possui os aminoácidos serina, histidina, ácido glutâmico, em sua estrutura (**Figura 7**). A interação com o nitrogênio da amina quaternária ocorre a partir do núcleo indólico do triptofano. Assim, por similaridade molecular, a ibogaína interage com a acetilcolina e desempenha função reduzida, na degradação do neurotransmissor, fazendo com que permaneça ativo por mais tempo, no organismo.

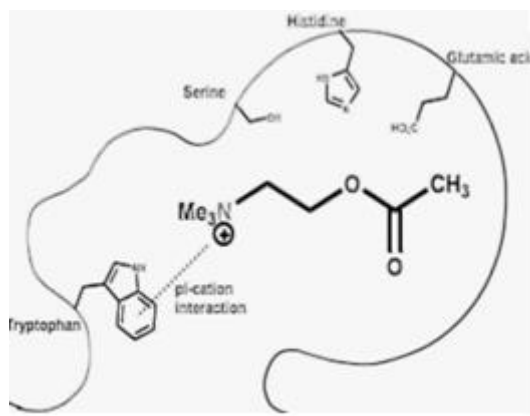


Figura 7 - Interação do triptofano com o sítio de ligação da enzima acetilcolinesterase (GILMAN et al., 2015).

A semelhança estrutural da butirilcolinesterase (**Figura 8**), inibidora inespecífica da acetilcolina, com a ibogaína, reforça a tese de que este alcaloide compete de forma indireta com a acetilcolinesterase contribuindo, portanto, para a maior ação da acetilcolina no organismo.

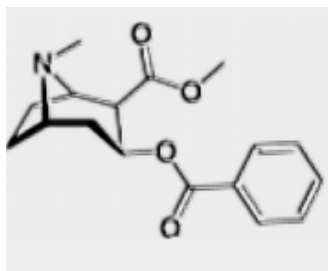


Figura 8 – Estrutura química da butirilcolinesterase (BRUICE, 2006).

A ibogaína exerce função importante, também, sobre os receptores N- metil-D-aspartato (NMDA) (POPIK, SKOLNICK, 1999), presentes no hipocampo, responsável pela memória e recordações, e sobre a sensibilidade proprioceptiva, relativa à percepção sobre o nosso corpo físico. O bloqueio destes receptores pode estar relacionado ao mecanismo neurofisiológico das denominadas viagens astrais. As quais estão no ponto de encontro entre as concepções religiosas e científicas. Tal experiência é recorrente nos relatos do uso da mistura alucinógena conhecida como *Ayahuasca*.

Há indícios de que a ibogaína propicia um aumento significativo da proteína Fator neurotrófico derivado das células gliais (GDNF), responsável por promover a regeneração do tecido nervoso e estimular a criação de conexões nervosas. A GDNF caracteriza-se pela capacidade de aumentar o comprimento dos prolongamentos, o tamanho celular e o número de neurônios dopaminérgicos. Este fator desempenha importante papel na proteção dos neurônios dopaminérgicos contra a degeneração induzida. Tal fato que explica, em parte, os efeitos atenuantes que a substância gera aos pacientes, uma vez que o uso das drogas de abuso levam, com o tempo, a fortes danos ao tecido cerebral. Como responsável pela sensação de recompensa no organismo, a dopamina, diminui, a “fissura” pela droga.

4.5. Impasses legais no Brasil

No Brasil, não há restrições legais à ibogaína, por parte da ANVISA, mas seu uso como medicamento não está regulamentado. Por isso, os tratamentos são considerados experimentais e as clínicas competentes não podem fazer propagandas. As pesquisas são realizadas com produtos importados com autorização prévia da ANVISA (BRASIL, 2016).

Em comunicado do presidente do Conselho Estadual de Políticas sobre Drogas do Estado de São Paulo (CONED-SP) (SÃO PAULO, 2016), foram apresentados os seguintes textos, nos enunciados um e quatro, referentes ao uso de ibogaína e/ou de outras substâncias no tratamento da drogadição:

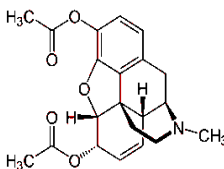
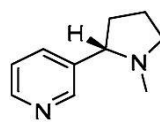
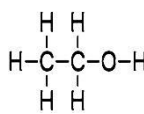
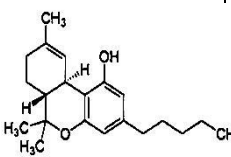
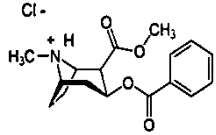
“Enunciado CONED-SP Nº 01, de 29-10-2015: O uso de substâncias alucinógenas ou onirofrênicas para o tratamento do uso problemático de substâncias psicoativas deve ser considerado uma opção que exige investigação científica”.

“Enunciado CONED-SP Nº 04, de 29-10-2015: Os princípios ativos derivados da *T. iboga* e espécies do gênero *Tabernaemontana* (Família Apocynaceae), particularmente, as formulações de ibogaína, somente podem ser administrados, para o tratamento do uso problemático de substâncias psicoativas, em ambiente hospitalar, com supervisão e controle médicos, atendendo ao exercício da profissão e às recomendações da boa prática clínica, incluindo criteriosos exames clínicos e psiquiátricos, bem como avaliação psicológica e acompanhamento psicoterapêutico”.

4.6. Mecanismo de ação das drogas de abuso

A ação de todas as drogas de abuso está relacionada ao aumento da concentração de dopamina, principalmente, no núcleo *accumbens*. Isto, em parte, explica a tolerância, bem como, a dependência criada por tais substâncias após o uso crônico. Na **Tabela 1**, resumiram-se os dados relativos às principais drogas de abuso, como: estrutura química, efeitos causados, sintomas da síndrome de abstinência, formas de tratamento convencional (substâncias e/ou classes de medicamentos), mecanismos de ação envolvidos no tratamento (alvos e ações).

Tabela 1 - Principais drogas de abuso. Efeitos causados, sintomas da síndrome de abstinência, formas de tratamento e mecanismos de ação.

Drogas de Abuso/ Estrutura química	Efeitos causados	Síndrome de abstinência	Formas de Tratamento	Alvos	Ações
heroína 	Euforia, constipação, tolerância, dependência	Anorexia, taquicardia, tremores, espasmos musculares	metadona, narkan	Neurônios GABAérgicos	$\uparrow$ DOPA $\uparrow$ Limiar de dor Hiperpolarização da membrana pós-sináptica.
nicotina 	Náuseas, alteração da frequência cardíaca, câncer, intoxicação aguda	Ansiedade, humor disfórico, inquietude, aumento do apetite	bupropiona, vareniclina	Receptores colinérgicos nicotínicos "alfa2/beta4"	$\uparrow$ DOPA $\uparrow$ NORA
álcool 	Enjôo, vômitos, danos ao fígado, tremores	Inquietude, humor disfórico, ansiedade, crises convulsivas	fomepizol, dissulfiram	Receptores GABAérgicos, receptores CB1	$\uparrow$ NMDA $\uparrow$ DOPA $\downarrow$ Células de Purkinje
maconha 	Déficit comportamental, aumento do apetite, sonolência, aumento da ocorrência de esquizofrenia	Irritabilidade, indisposição, aumento da frequência cardíaca, surtos psicóticos	rimonabanto, ansiolíticos + antidepressivos	Receptores canabíoides CB1/CB2	$\uparrow$ DOPA Sinapse retrógrada Ação sobre o bulbo olfativo
cocaína 	Comprometimento da memória imediata, bronquite obstrutiva, tosse, comprometimento da percepção visual	Comportamento violento, alucinações, tremores, agitação	bupropiona (Zyban), ansiolíticos + dibenzapinas	Transportadores de dopamina	$\uparrow$ DOPA $\uparrow$ Serotonina

Referências: Efeitos (MASH, 2016), tratamentos convencionais (HUMENIUK, POZNYAK, 2004), mecanismos de ação (HONORIO et al., 2006), efeitos colaterais causados pelas drogas de abuso (NIDA, 2016).

4.6. Mecanismo de ação das drogas de abuso

Tanto os opióides exógenos, como a heroína, quanto os endógenos, como as endorfinas, inibem a ação do neurônio GABAérgico dependente de Gi sobre o neurônio dopaminérgico localizado na área tegmental ventral fazendo, assim, que ocorra um aumento da liberação de dopamina, ligada a sensação de recompensa no núcleo *accumbens*, mecanismo responsável pela manifestação do quadro de dependência ao longo do tempo.

Os opióides se ligam com receptores específicos (**Figura 9**), no caso da heroína são do tipo MOR, provocando hiperpolarização e consequente inibição da liberação de neurotransmissores, culminando na redução da transmissão do impulso, provocam aumento da liberação de DOPA, segundo a via mesolímbica.

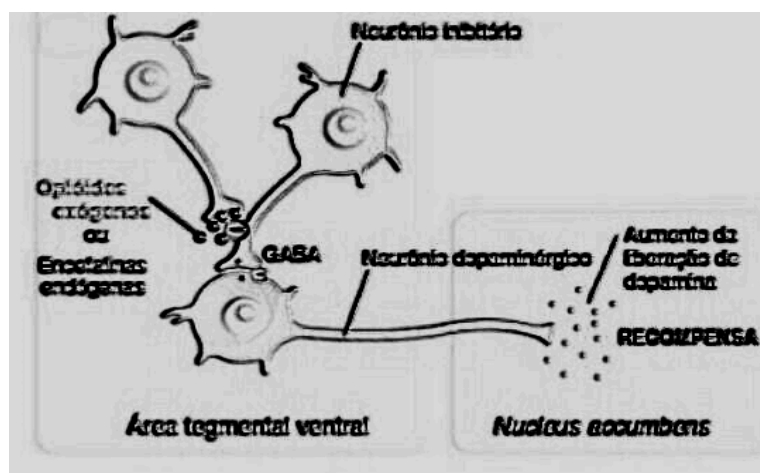


Figura 9 - Mecanismo de liberação de dopamina, por ação de opióides no organismo (GOLAN et al., 2009).

As drogas lícitas servem de ponte para substâncias psicotrópicas com maior potencial tóxico ao organismo, sendo que em alguns casos pode ocorrer a dependência cruzada, fenômeno observado na interação do álcool com a cocaína formando o coca-etileno, substância que amplifica o efeito de ambos os compostos.

A subunidade beta2 do receptor está associada com a liberação de dopamina na via mesolímbica contribuindo no mecanismo de recompensa do cigarro (**Figura 10**), sendo que a subunidade alfa 4 está relacionada a sensibilidade à nicotina. A nicotina é, portanto, agonista dos receptores nicotínicos da acetilcolina.

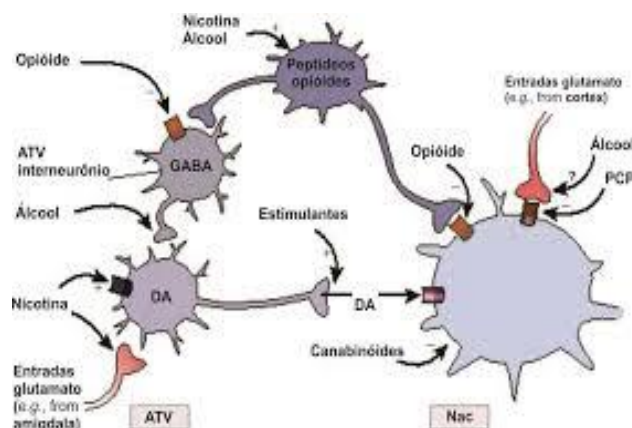


Figura 10 - Esquema dos mecanismos de recompensa das drogas de abuso (Adaptado de NESTLER, 2005).

O etanol é metabolizado, principalmente, pela oxidação hepática sequencial, primeiro em acetaldeído pela ADH e depois em ácido acético pela ALDH, sendo que todas as etapas metabólicas necessitam do cofator NAD. O consumo de álcool exerce suas ações sobre receptores CB1, diminuindo a sua transdução (**Figura 11**).

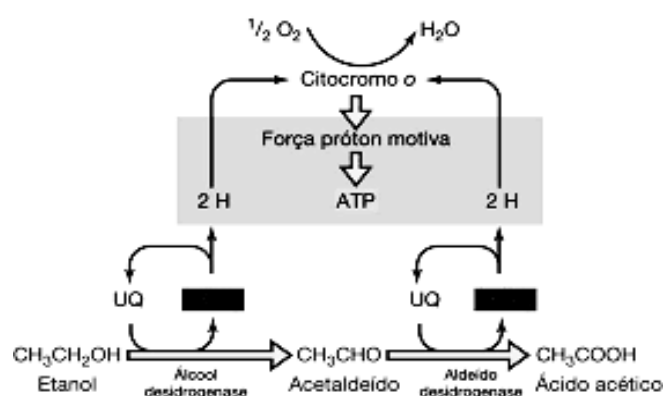


Figura 11- Metabolismo do etanol (MADIGAN, 2004).

As drogas ilícitas causam grandes impactos no SNC e são de grande interesse público, sendo que as grandes quantidades de dopamina liberadas apresentam relação direta com os efeitos de dependência observados.

Os ácidos canabinóides do THC são desprovidos de atividades farmacológicas, devendo ser descarboxilados. Os receptores-alvo (**Figura 12**) são derivados do ácido araquidônico, sendo que os CB1 são expressos, amplamente, no SNC e os CB2; por células do sistema imune. A maconha age no sistema olfativo provocando a chamada “larica”.

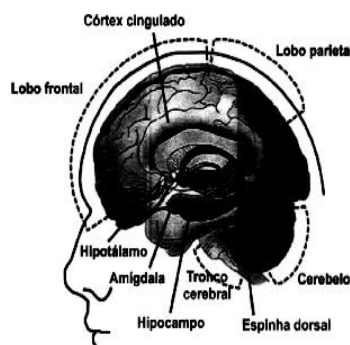


Figura 12 - Regiões do cérebro onde os receptores canabinóides atuam (HONÓRIO et al., 2006).

A cocaína bloqueia o transportador de dopamina (**Figura 13**), neurotransmissor associado ao bem-estar, na fenda pré-sináptica, provocando picos de euforia característicos da droga. Os neurônios dopaminérgicos liberam a dopamina presente nas vesículas da fenda pré-sináptica permitindo, desta forma, que ocorra a transmissão dos impulsos nervosos.

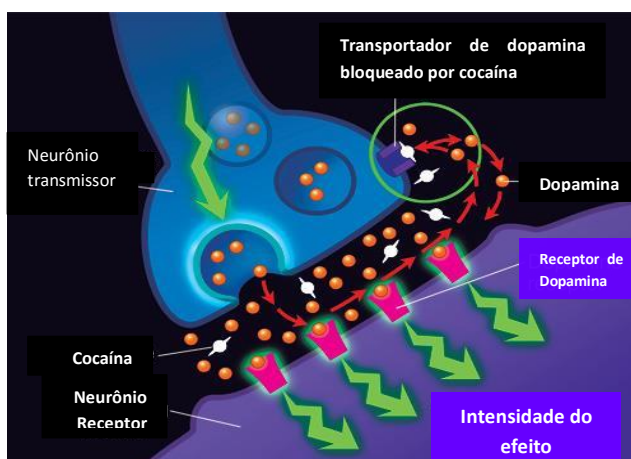


Figura 13 - Representação da interação da cocaína com o transportador de membrana (NIDA, 2016).

O sistema límbico cerebral (**Figura 14**) está relacionado ao prazer, incluindo o sexual e aquele associado ao uso de drogas. É uma rede de estruturas conectadas entre si e se encontra na parte média do cérebro, conectada ao sistema nervoso central. As estruturas trabalham em conjunto e possuem amplo efeito em compartimentos que incluem motivações, comportamentos e memória. Este sistema maneja as respostas instintivas automáticas, apresentando pouca relação com as respostas conscientes ou voluntárias do cérebro.

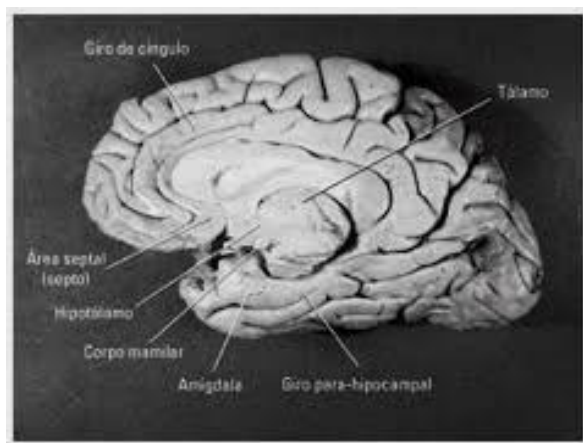


Figura 14 - Estruturas do sistema límbico (ESPIDIÃO-ANTONIO et al., 2008).

A via dopaminérgica mesolímbica, que se inicia no mesencéfalo e se projeta diretamente para o núcleo *accumbens*, é a principal responsável pelos efeitos recompensadores provocados pelas substâncias psicotrópicas.

4.7. Análise dos estudos científicos

A análise dos artigos científicos possibilitou a avaliação da eficiência do uso de substâncias/drogas psicodélicas e alucinógenas, como a ibogaína e o peiote, no processo de desintoxicação, visto que possuem potencial aplicação no tratamento de vícios (WINKELMAN, 2015).

Os estudos mostram tais meios de tratamento, como ferramentas eficazes em curto prazo, visto que produzem baixa taxa de mortalidade com reduzida ou nenhuma dependência física. As evidências sugerem ajudar na recuperação da dependência de drogas de abuso por seus efeitos no sistema de neurotransmissores, como no caso da serotonina. A população de viciados possui níveis séricos baixos de serotonina, sendo que esta monoamina participa do processo de neuromodulação, que afeta outros sistemas bioquímicos do adicto.

Algumas pesquisas apontam que a ibogaína altera a sinalização através de receptores opióides, mas não atua como agonista do receptor, visto que os efeitos anestésicos deveriam ser observados quando administrada, concomitantemente, à metadona (60 a 100 mg/ dia) durante o período da abstinência. Esta dosagem é superior à DL_{50} , entre 40 e 50 mg, nos indivíduos não tolerantes aos opiáceos.

A **Figura 15** apresenta os resultados de estudo de BELGERS e colaboradores (2016), sobre os efeitos das drogas de abuso após a administração da ibogaína.

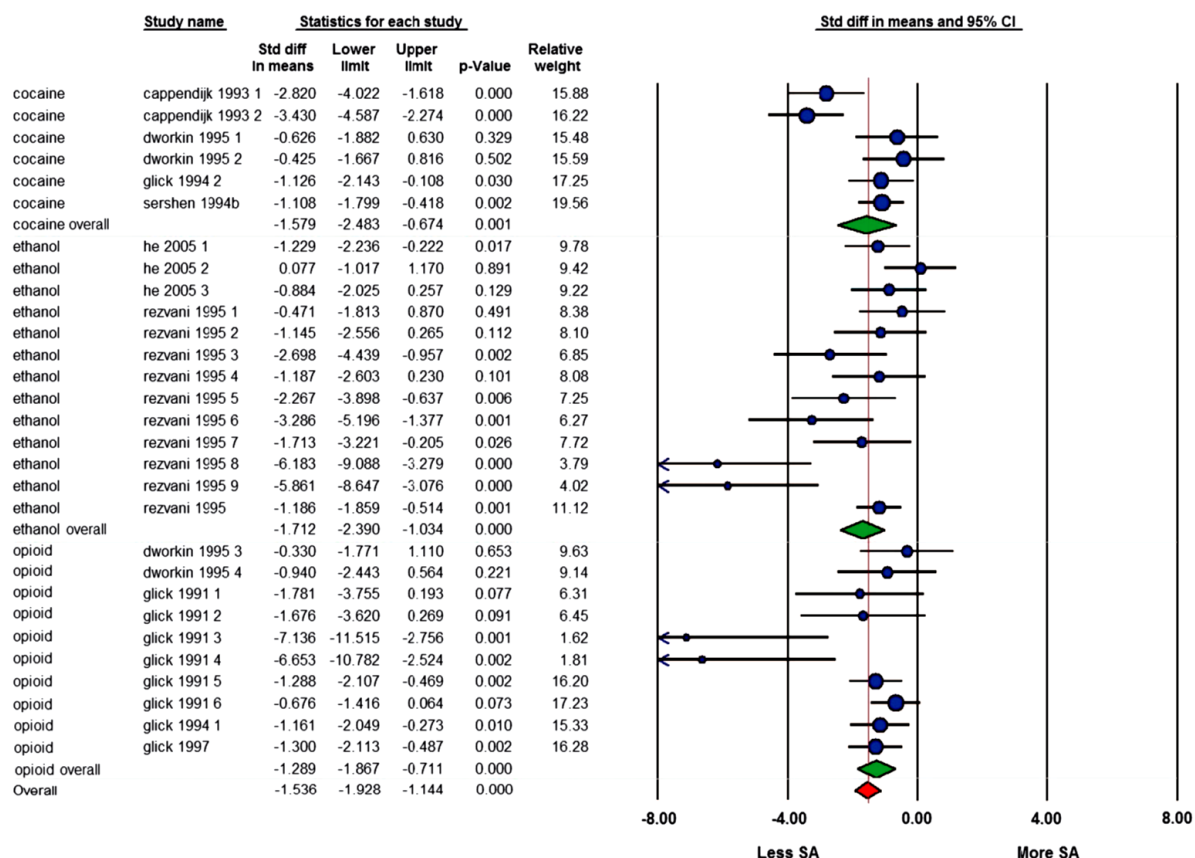


Figura 15 - Avaliação dos efeitos das drogas de abuso, após o uso da ibogaína (BELGERS et al., 2016).

Na lista da esquerda (**Figura 15**), mostram-se os dados de aumento ou redução dos efeitos tóxicos das drogas de abuso com as doses administradas de ibogaína. No gráfico obtido, a partir da plotagem dos pontos, à direita da tabela, em azul, constam os resultados, após o intervalo de 24 h e, em verde, correspondem aos resultados obtidos, após período superior a 72 h; Os dados são apresentados como diferenças médias padronizadas e possuem grau de confiabilidade de 95 % (BELGERS et al., 2016).

Os testes realizados em ratos revelaram, assim como ocorreu nos ensaios com as drogas de abuso que, os efeitos tóxicos provocados por medicamentos diminuiriam após a introdução da ibogaína na terapia. Estes resultados reforçaram a

tese inicial de que a ibogaína possui alto potencial de ação na inibição dos efeitos adversos provocados por certas substâncias químicas.

Na **Figura 16** mostra-se a redução dos efeitos tóxicos dos medicamentos convencionais, após administração concomitante à ibogaína, observada nos períodos de tempo de 0 a 24h, 24 a 72h e superiores a 72h. Os dados foram apresentados como diferenças médias padronizadas e possuem grau de confiabilidade de 95 % (BELGERS et al., 2016).

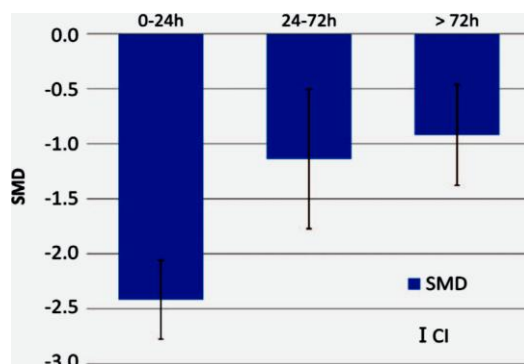


Figura 16 - Efeitos tóxicos dos medicamentos convencionais após o uso da ibogaína (BELGERS et al., 2016).

Na **Figura 17**, mostra-se a diminuição na preferência de local condicionado, induzido por drogas de abuso, após a introdução da ibogaína, ou seja, o derivado de *Iboga* amenizou os efeitos provocados pelas substâncias tóxicas por dificultar a ação destes compostos prejudiciais, nos seus alvos de ação.

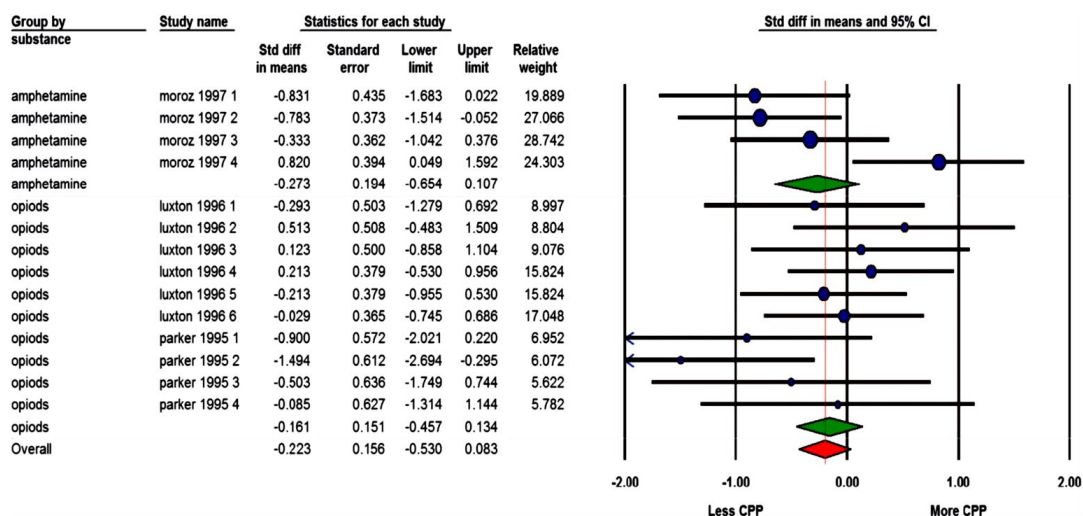


Figura 17 - Preferência de local condicionado após a ingestão da ibogaína (BELGERS et al., 2016).

Os dados da esquerda (**Figura 17**) mostram o impacto da ibogaína na preferência de local condicionado, induzido por drogas. Os valores negativos representam a diminuição da preferência, enquanto aqueles positivos indicam o aumento da preferência. Os dados do gráfico à direita foram plotados com os dados da tabela, sendo que, aqueles em azul expressam os efeitos observados em um período após 24h da administração da ibogaína, enquanto os dados em verde expressam um intervalo superior a 72 h. Os resultados foram diferenças médias padronizadas e possuem grau de confiabilidade de 95 % (BELGERS et al., 2016).

Entre 1990 e 2008, das dezenove mortes registradas, quatorze foram em indivíduos administrados com ibogaína na forma de cloridrato. Entretanto, na maioria dos casos verificou-se o uso de outras medicações concomitantemente ao tratamento, além das administrações não terem sido assistidas por uma equipe especializada. Adicionalmente, os estudos revelaram que, no tratamento com medicamentos convencionais, a taxa de recaídas de uso de substâncias tóxicas, em um intervalo de cinco anos, chega a 70 % para o álcool, 78 % para a cocaína e 97 % para os opiáceos (BELGERS et al., 2016).

Os resultados da avaliação do comprometimento motor dos pacientes medicados com a ibogaína foram dispostos na **Figura 18**. Os dados mostrados apontam que há um comprometimento das funções motoras como consequência da introdução da ibogaína na terapia. Há uma série de relatos de indivíduos que se queixaram de “tontura” durante o tratamento, compatíveis com os dados registrados (**Figura 18**).

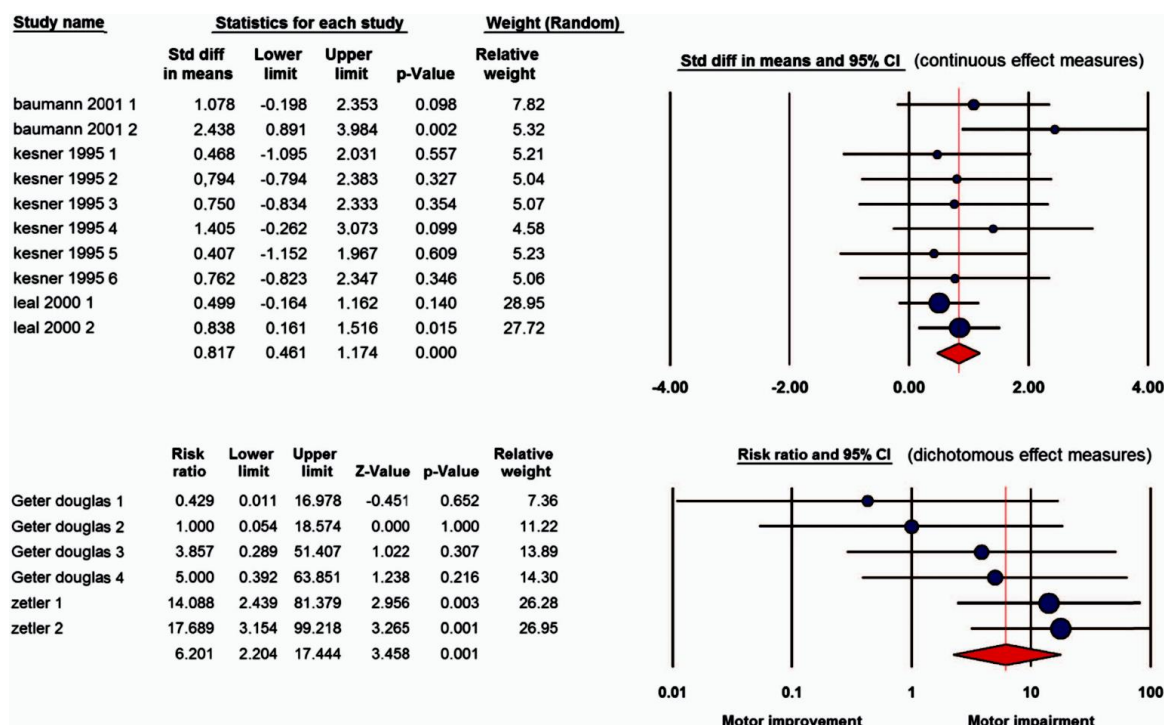


Figura 18 - Comprometimento motor após a administração da ibogaína (BELGERS et al., 2016).

As duas tabelas do lado esquerdo (**Figura 18**) avaliaram o comprometimento motor ocasionado pela introdução da ibogaína, no tratamento de desintoxicação, sendo que as tabelas à direita foram obtidas com a plotagem dos dados. Os testes foram realizados após 24h da ingestão de ibogaína. Valores negativos representam melhoria do funcionamento motor, enquanto os positivos revelam a piora. Os dados foram apresentados como diferenças médias padronizadas e possuem grau de confiabilidade de 95 % (BELGERS et al., 2016).

Segundo a literatura, de 1990 à 2008, ocorreram dezenove casos de óbito atribuídos à ingestão do alcaloide (15 homens, 4 mulheres com idades entre 24 e 54 anos) em um período entre 1,5 e 76 horas após a administração, em locais fora da África Central. As evidências não sugeriram ter ocorrido a síndrome de neurotoxicidade. Em doze dos quatorze atestados de óbito disponíveis, houve suspeita de comorbidades relacionadas a problemas cardíacos ou ao uso de substâncias tóxicas, juntamente, ao tratamento de ibogaína (ALPER et al., 2012).

A análise dos cerebelos dos animais é mais uma prova de que a ibogaína causa um comprometimento das funções motoras visto que, houve diminuição significativa do número de células cerebelares após o uso do alcaloide na terapia

(Figura 19). Este efeito adverso parece ser o principal efeito nocivo associado à utilização de ibogaína no processo de desintoxicação por drogas de abuso.

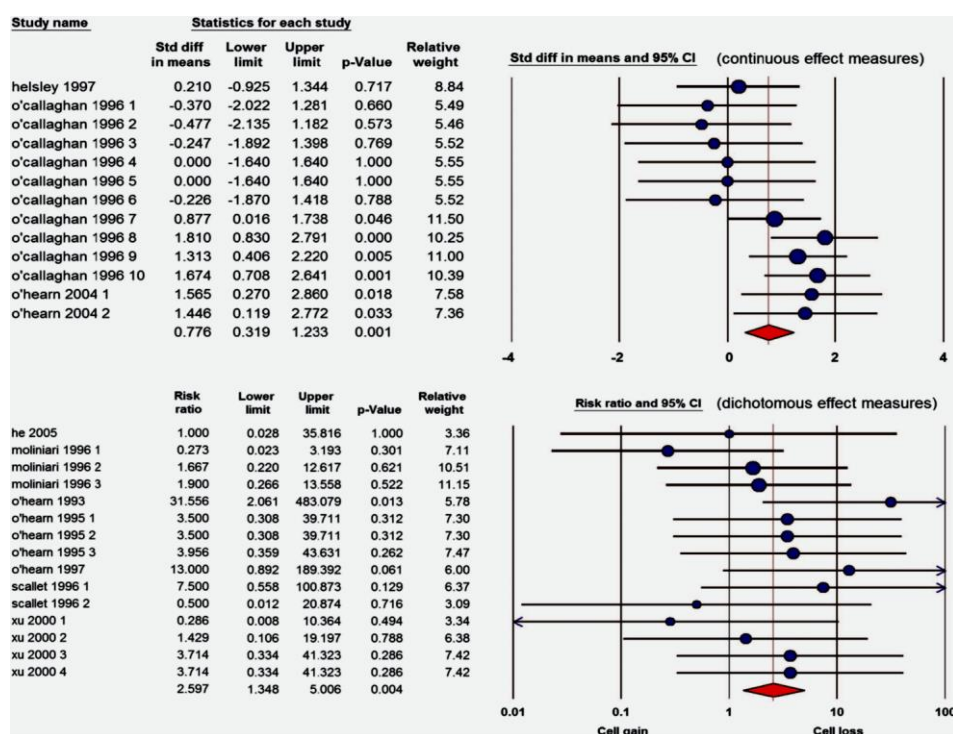


Figura 19 - Efeitos sobre as células cerebelares após o uso da ibogaína (BELGERS et al., 2016).

As tabelas do lado esquerdo (**Figura 19**) avaliaram o efeito contínuo da ibogaína na diminuição do número de células cerebelares. Valores negativos representam a redução da perda do número de células cerebelares, enquanto valores positivos representam aumento da perda de células cerebelares. Os gráficos à direita foram plotados com base nos dados apresentados nas tabelas. Os testes foram realizados em período de 24 h, após a ingestão da ibogaína. Os dados apresentados representam as diferenças médias padronizadas e possuem grau de confiabilidade de 95 % (BELGERS et al., 2016).

De forma geral, nota-se que o uso da ibogaína contribuiu significativamente para a redução dos efeitos tóxicos clínicos ocasionados pelas drogas de abuso, sendo que os testes revelaram a redução da concentração de dopamina, no núcleo *accumbens*, após a introdução do derivado de *Iboga*, na Farmacoterapia.

Ainda não há uma padronização das doses de ibogaína. Falta, ainda, adequada padronização da fabricação e armazenamentos dos extratos. A forma

atual de tratamento mais comum, nas clínicas de desintoxicação, é realizada com um derivado sintético da ibogaína na forma de cloridrato, denominada “noribogaína, 18-MC”, que é empregada para reduzir os sintomas da abstinência.

A ibogaína e derivados mostram-se agentes promissores para o tratamento da adição, uma vez que reduzem os riscos associados ao tratamento (WINKELMAN, 2015).

5. DISCUSSÃO

A ibogaína possui papel fundamental na regulação da concentração das monoaminas, tais como dopamina e serotonina (GILMAN et al., 2015). A ibogaína é uma triptamina, ou seja, é derivada do triptofano, atuando de forma direta na produção de serotonina, fato que explica em parte o sucesso deste alcaloide, no tratamento dos usuários de cocaína, que apresentam déficit no córtex pré-frontal em virtude do uso contínuo. Além disto, é usada, também, nos distúrbios do sono, uma vez que, o triptofano também é precursor na produção de melatonina.

A ibogaína induz o aumento na produção de GDNF, contribuindo para o processo de regeneração dos tecidos neurológicos (POPIK, SKOLNICK, 1999). Desta forma, há o controle nos níveis de dopamina, fato que colabora para atenuação nos períodos de abstinência às drogas de abuso, uma vez o uso destas últimas, aumenta os níveis séricos de DOPA, principalmente na via mesolímbica. Esta, relaciona-se ao sistema de recompensa e do prazer, contribuindo para a tolerância desenvolvida a tais drogas. A produção de GDNF também está relacionada ao aumento dos níveis de NMDA, explicando a ocorrência das chamadas “viagens astrais” relatadas por usuários de ibogaína, após a administração das cascas da raiz. Estas promovem o controle dos níveis séricos e das múltiplas cascatas bioquímicas no indivíduo (KOENING, HILBER, 2015).

A regulação bioquímica é de suma importância para a perda da “fissura” por parte dos usuários de drogas (MAGANHIN et al., 2008), uma vez que, o déficit na produção endógena de substâncias, como a serotonina e a dopamina, ocasionada pelo consumo crônico, é continuamente compensado, cada vez que o adicto faz uso do entorpecente, amplificando o quadro de dependência.

O tratamento mostrou-se seguro, tendo em vista que o número de óbitos relacionados com a introdução da ibogaína, entre os anos de 1990 e 2008

(MAGANHIN et al., 2008), foi muito pequeno (19 pessoas). Além disto, não houve acompanhamento profissional adequado com o intuito de orientar sobre o uso racional do alcaloide, intervalos de administração ou sobre eventuais interações, considerando que, a maior parte das mortes ocorreu em indivíduos que consumiram drogas entorpecentes e algumas medicações, concomitantemente, ao tratamento com ibogaína, não sendo possível afirmar que a sua administração tenha sido o único fator responsável pelas mortes.

Observou-se que houve comprometimento das funções cerebelares após o emprego de ibogaína, no tratamento contra a dependência química, sendo este o principal efeito adverso associado, com relatos de tontura por parte dos pacientes, comprometendo a mobilidade dos pacientes (BELGERS et al., 2016).

Além disto, constatou-se a redução do número de células cerebelares após a introdução do alcaloide, no tratamento de desintoxicação, confirmando haver o impacto na mobilidade dos adictos. As manifestações clínicas, causadas por tal intoxicação, são perceptíveis, em um intervalo de tempo de até 72 horas após a administração, sendo que os efeitos se mostram amplificados em torno de 24 horas.

De forma geral, nas condições experimentais dos estudos avaliados, o uso da ibogaína mostrou ser uma ferramenta segura na Farmacoterapia dos adictos, uma vez que houve reduzido número de óbitos relacionados a sua utilização. Adicionalmente, revelou haver baixo ou nenhum risco associado à dependência física (BELGERS et al, 2016), à semelhança de outros tratamentos, frente aos resultados promissores de sua Farmacocinética.

Claramente, houve a diminuição severa dos índices relacionados aos efeitos tóxicos das drogas de abuso, após a introdução da ibogaína na terapia dos dependentes de álcool, de opióides e de cocaína. Tais resultados reforçaram a tese inicial de que a ibogaína pode ser uma forte aliada no combate ao uso dos psicotrópicos (MASH, 2018). A redução dos efeitos nocivos detectados, nas crises de abstinência contribui para o aumento da adesão ao tratamento, levando ao menor número de recaídas.

O uso de medicamentos, principalmente, de forma crônica, pode acarretar sérios efeitos nocivos aos usuários, sendo que muitas vezes o uso de medicamentos controlados está vinculado aos tratamentos especializados, em clínicas de reabilitação de dependência química.

A utilização de ibogaína, também, atenuou efeitos indesejados atrelados ao uso de medicamentos, uma vez que os efeitos tóxicos diminuíram, tanto na análise de 24 horas após a ingestão do alcaloide, quanto em testes feitos três dias após seu consumo. Tais resultados reforçaram, ainda mais, a introdução da ibogaína, no tratamento contra a dependência química pois, além de atenuar de forma direta os efeitos tóxicos provocados pelas drogas de abuso, no indivíduo, também contribui para a ocorrência de menor taxa de efeitos adversos causados por outras medicações (BELGERS et al., 2016).

Alguns ensaios mostraram maior sucesso em relação aos tratamentos com ibogaína, sendo que 72 % dos pacientes se mostraram abstinentes após aderirem ao alcaloide, proporção bem superior aos 30 %, observados nos tratamentos convencionais, nas clínicas de recuperação, onde, em alguns casos, a taxa não ultrapassa os 10 % (SCHENBERG et al., 2014).

A busca por tratamentos, que impeçam ou atenuem as crises de abstinência é incessante, motivo pelo qual a ibogaína ganhou grande destaque nos últimos anos por diminuir bruscamente o número de recaídas dos usuários de drogas de abuso. Parte do sucesso de sua introdução, deve-se a sua atuação no comprometimento da ação das substâncias entorpecentes em seus alvos.

Os estudos da literatura, mostraram que, após a introdução do derivado de Iboga, ocorreu a diminuição da preferência de local condicionado pelo uso de drogas, tanto a curto quanto a longo prazo, tendo ocorrido a inibição da ação das substâncias entorpecentes, no organismo, bem como dos efeitos adversos dos medicamentos.

As substâncias entorpecentes estão presentes, nas mais variadas classes sociais, afetando, direta ou indiretamente, setores como a Saúde (CEBRID, 2015), a segurança pública e, até mesmo, os meios de transportes. Sendo assim, o aumento da adesão aos tratamentos de desintoxicação reflete em toda a sociedade, evitando problemas os mais diversos, no âmbito matrimonial, pessoal, ocupacional e, principalmente, eventuais prejuízos a terceiros, em consequência do uso de drogas.

Portanto, a introdução de terapêutica mais eficaz, na luta contra a dependência química (MAČIULAITIS et al., 2008), tal qual a ibogaína, contribuiria certamente, na redução dos índices de crimes relacionados à violência, dos números de mortes no trânsito e aumentaria a expectativa de vida da população.

O uso da ibogaína diminui o tempo de tratamento, uma vez que o confinamento, nas clínicas de reabilitação, retira os pacientes do convívio social, permanecendo isolados em áreas distantes dos grandes centros urbanos. A distância dos familiares e a quebra da rotina ocupacional desestimulam muitos adictos a procurarem ajuda especializada, além de não compreenderem que a dependência é uma doença.

O tratamento com ibogaína mostrou-se revolucionário contra a dependência química, justamente, por diminuir o tempo de internação (BELGERS et al., 2016).

A padronização, tanto das dosagens a serem administradas, bem como dos procedimentos empregados na sua produção, são de extrema importância para a garantia dos benefícios clínicos da ibogaína e redução dos quadros de “overdose” (WINKELMAN, 2015).

O maior cuidado, em sua produção, facilitará a regulamentação por parte dos Órgãos de Saúde, bem como sua comercialização e, em última análise, levará à popularização de seu uso em todo o mundo, no tratamento dos adictos.

A continuidade das pesquisas promoverá maior conhecimento e aprimoramento da utilização terapêutica racional e mais segura da ibogaína.

6. CONCLUSÃO

A análise das pesquisas científicas disponíveis, até o momento, possibilitou verificar benefícios a partir do uso de ibogaína, nos tratamentos de desintoxicação dos adictos químicos, entre os quais citam-se a redução da síndrome de abstinência, da “fissura” pelas drogas e a promoção do equilíbrio das taxas de serotonina e de dopamina, responsáveis pela sensação de bem-estar, levando ao aumento dos índices de adesão às terapias.

A redução do tempo de tratamento e das taxas de reincidência ao uso de drogas de abuso, além de evidências de sua eficácia e segurança de uso são fatores que tornam a ibogaína um fármaco promissor no tratamento dos pacientes adictos.

Estudos complementares e mais amplos, para a padronização e melhoria de seu processo produtivo, bem como relativos ao uso racional e seguro, contribuirão para apoiar a regulamentação por parte dos Órgãos de Saúde e a ampliação de seu

emprego, em última análise, oferecendo importante estratégia, na luta contra o grave problema sócio-econômico representado pelas drogas de abuso.

7. REFERÊNCIAS

ALPER, K. R.; STAJLC, M.; GILL., J. R. Fatalities temporaly associated with the ingestion of ibogaine. **Journal of Forensic Sciences**, v. 57, n. 2, p. 398-412, 2012.

BELGERS, M., LEENAARS, M., HOMBERG, JR, RITSKES-HOITINGA, M., SCHELLEKENS, A., HOOIJMANS, CR. Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 5, p. 1-10, 2016.

BESSA, Marco Antonio do Socorro M. R. **Parecer N° 2070/2009, CRM-PR. Ementa: Uso da substância ibogaína no tratamento da dependência química**, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Comunicado. Ibogaína não pode ser vendida no Brasil. 15 de Agosto de 2016.

BROWN, T. Ibogaine in the treatment of substance dependence. **Current Drug Reviews**, v.6, n. 1, p. 3-16, 2013.

BROWN, T. K., ALPER, K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 44, n. 1, p. 24-36, 2017.

BRUICE, P.Y. **Química Orgânica**. 4. ed., São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. v.1.

CAPONNETTO, P., RUSSO, C., POLOSA, R. Smoking cessation: present status and future perspectives. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n.3, p. 229-237, 2012.

CARVALHO, V. M. **Pesquisa dos indicadores do uso de crack em amostras em exames de urina de indivíduos submetidos a exame médico legal**. São Paulo, p.125, 2006. [Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP]

CEBRID, II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil, 2015.

COELHO, S. A.; ROCHA, S. A.; JONG, L. C.. Consequências sobre o tabagismo passivo em crianças. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 11, n. 2, p. 294-301, 2012.

CORKERY, J. M. Ibogaine as a treatment for substance misuse: potential benefits and **Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 44, n. 1, p. 1-3, 2017.

CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L.E.M.. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**, v. 43, n. 4, p.300-320, 1997.

DAMACENA, G.N., MALTA,D.C., BOCCOLINI, C.S., DE SOUZA JÚNIOR, P.R. B., ALMEIDA, W. S., RIBEIRO,L.S., SZWARCOWALD, C.L. Consumo Abusivo de álcool e envolvimento em acidentes de trânsito na população brasileira, 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 12, p. 3777-3786, 2016.

DWORKIN, S.I, GLEESON, S., MELONI, D. et al. Effects of ibogaine on responding maintained by food, cocaine and heroin reinforcement in rats. **Psychopharmacology**, v.117, n. 3, p. 258-260, 1995.

ESPERIDIÃO-ANTONIO,W, MAJESKI-COLOMBO,M., MONTEVERDE, D.T. , MARTINS,G.M. , FERNANDES,J.J. , DE ASSIS,M.B., BATISTA,R.S. Neurobiologia das emoções. **Archives of Clinical Psychiatry**. v. 35, n. 2, p.55-65, 2008.

GOLAN, D. E.; TASHIJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da Farmacoterapia**. Guanabara Koogan, 2. ed., 2009.

GOODMAN AND GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12 th ed., A.G. Gilman et al., eds. New York: MacGraw-Hill, 2015.

HONÓRIO, K M; ARROIO, A; SILVA, A B F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p.318-325, 2006.

HUMENIUK, R.; POZNYAK, V. Teste de triagem para álcool, tabaco e substâncias: guia para o uso na atenção primária à saúde. São Paulo. OMS, p. 60, 2004.

KNUIJVER, T.; BELGERS, M.; MARKUS, W.; VERKES, R. J.; VAN OOSTEREN, T.; SCHELLEKENS, A. Hallucinogen persisting perception disorder after ibogaine treatment for opioid dependence. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, p. 1, 2018.

KOENING, X.; HILBER, K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: A delicate relation. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 2208-2228, 2015.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of Addiction. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p.217-238, 2010.

LEE, N. M. et al. The neurobiology of overeating. Treating overweight individuals should make use of neuroscience research, but not at the expense of population approaches to diet and lifestyle. **EMBO Rep**, v. 13, p. 452-455, 2008.

LENAD. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas, 2012. Ronaldo Laranjeira (Supervisão) [et al.], São Paulo: Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP. 2014.

LITJENS, R. P. W.; BRUNT, T. M. How toxic is ibogaine? **Clinical Toxicology**, v. 54, n. 4, p. 297-302, 2016.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; PARKER, J. **Microbiologia de Bock**. 10. ed. São Paulo, 2004.

MAGANHIN, C.C., CARBONEL, A.A.F, HATTY, J.H., FUCHS, L.F.P., OLIVEIRA-JÚNIOR, I.S., SIMÕES, M.J., SIMÕES, R.S., BARACAT, E.C., SOARES-JR, J.M. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 3, p.267-271, 2008.

MALBERGIER A, PILEGGI A, SCIVOLETTO S. Etanol. In: **Fundamentos de Toxicologia**. S. OGA, M.M. A. CAMARGO, J.A.O. BATISTUZZO (Eds). Atheneu, 2014.

MAISONNEUVE, I.M, et al. Ibogaine and dopaminergic response to nicotine. **Psychopharmacology**, v.129, p.251-254, 1997.

MARQUES A. C. P. R., RIBEIRO M., LARANJEIRA R. R., ANDRADA N. C. A. Abuso e dependência: crack. **Associação Brasileira de Psiquiatria**, 2011.

MAČIULAITIS, R. , KONTRIMAVIČIŪTĖ, V., BRESSOLLE, F.M.M., BRIEDIS, V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. Hum. **Experimental Toxicology**. v. 27, p. 181-194, 2008.

MASH, D.C. Breaking the cycle of opioid use disorder with ibogaine. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 9, 2018

MASH, D. C.; DUQUE, L.; PAGE, B.; ALLEN-FERDINAND, K. Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: clinical observations and treatment outcomes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 2018.

NESTLER, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**, vol. 8, n. 11, p. 1445-1449, 2005.

NIDA. Cocaine. National Institute on Drug Abuse. 2016. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine> acesso em 10 set. 2019.

NOLLER, G. E.; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 44, n. 1, p. 37-46, 2017.

NUTT, D. J.; KING, L. A.; PHILLIPS, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p.1558-1565, 2010.

Olney, J. W.. Use of ibogaine for treating neuropathic pain; Washington University,. 1997.

PATRICK, G. L. An introduction to medicinal chemistry, 5th ed., Oxford: Oxford University Press, 2009.

POPE, H.G. *Tabernanthe iboga*: an African narcotic plant of social importance. **Economic Botany**, v. 23, n. 2, p. 174-184, 1969.

POPIK, P.; SKOLNICK, P. Pharmacology of ibogaine and Ibogaine-Related Alkaloids. **The Alkaloids**. V. 52, p. 197-231, 1999.

PLANFAVI. Sistema de Fármaco Vigilância em Plantas Medicinais; São Paulo, CEBRID; jan 2019.

Practical dangers. In: Progress in Brain Research.: Elsevier, p. 217-257, 2018.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., GARDNER, P. Farmacologia. 8. ed. Guanabara Koogan, 2016.

SÃO PAULO. Conselho Estadual de Políticas sobre Drogas. Comunicado. Diário Oficial do Estado de São Paulo, v. 126, n. 8, p. 8, 2016.

SCHENBERG, E.E., COMIS M.A. C, CHAVES, B.R., DA SILVEIRA D.X. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 993-1000, 2014.

SHAHAM, Y.; HOPE, B. T. The role of neuroadaptations in relapse to drug seeking. **Natural Neuroscience**, v. 8, p.1437-1439, 2005.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). World Drug Report 2014. Vienna, 2014.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). World Drug Report, 2013.

WASKO, M. J.; WITH-ENDERBY, P. A.; SURRATT, C. K. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. ACS **Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2475-2483, 2018.

WINKELMAN, M. Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, peyote, ibogaine and ayahuasca. **Current Drug Abuse Reviews**, v. 7, n. 2, p. 101-116, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Environmental Health Technology and Support. Geneva, p. 280, 1981.

Redolfo medeiros de Azevedo

Data e assinatura do aluno

26/09/19 Domingine LH Fischer

Data e assinatura da orientadora