

**RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA**

**USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS POR USO DE  
COCAÍNA E DERIVADOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Camilo Amaro de Carvalho

Coorientadores: Bruno David Henriques  
Marilane de O. Fani Amaro

**VIÇOSA – MINAS GERAIS**

**2020**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

P436u  
2020

Pereira, Ronaldo Cascelli Schelb Scalla, 1984-

Uso da Cetamina no tratamento de transtornos por uso de cocaína e derivados / Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira. – Viçosa, MG, 2020.

43 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndice.

Orientador: Camilo Amaro de Carvalho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Drogas - Abuso - Tratamento. 2. Cocaína. 3. Ketamina.  
4. Motivação (Psicologia). 5. Autoavaliação - Testes.  
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Medicina e  
Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde. II. Título.

CDD 22. ed. 362.29

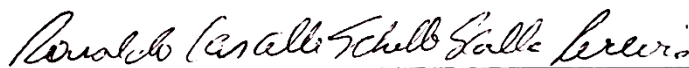
**RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA**

**USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS POR USO DE  
COCAÍNA E DERIVADOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

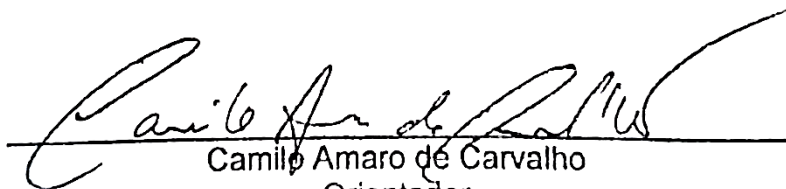
APROVADA: 30 de julho de 2020.

Assentimento:



---

Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira  
Autor



---

Camilo Amaro de Carvalho  
Orientador

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Deus trino e à Nossa Senhora, por todos os dons e graças. Aos meus pais queridos, Ronaldo e Giovanna, minha fonte de conforto, amor, sabedoria e confiança; aos meus amados irmãos, João e Davi, que dão à minha vida o significado de amizade, companheirismo e confiança; aos meus avós pelo exemplo de vida, honestidade e retidão; ao meu avô Eduardo minha eterna gratidão pelos ensinamentos. A todos eles, o mérito por todas minhas virtudes.

Para o sorriso, o abraço, a calma, a fonte de tranquilidade, e uma infinidade de atributos que vieram agraciar a minha vida, dedico um parágrafo em especial: minha linda e amada esposa Emanuelle. Sem ela eu não teria chegado aqui. Sem ela eu não teria nem começado essa jornada. Sem ela a minha vida não teria mais sentido. Um presente de Deus. Não tenho palavras ou condições para agradecê-la na mesma proporção.

Agradeço aos meus três amores, que sempre foram, são, e sempre serão, e de maneira incondicional, fontes infinitas de alegria e amor... sempre estão em meu coração; todos os dias, todas as horas e aonde eu estiver.

Agradeço ao meu orientador, Camilo Amaro de Carvalho, pela confiança, pelos ensinamentos e excelente orientação; ao professor Bruno David Henriques, pela receptividade e acolhimento; e à todos da Universidade Federal de Viçosa que contribuíram pela oportunidade do meu curso.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

CASCELLI, Ronaldo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2020. **Uso da Cetamina no tratamento de transtornos por uso de cocaína e derivados.** Orientador: Camilo Amaro de Carvalho. Coorientadores: Bruno Henriques David e Marilane de Oliveira Fani Amaro.

A Cetamina é um anestésico dissociativo e, recentemente, foi comprovada sua propriedade antidepressiva. Nos últimos anos, pesquisas tem demonstrado que a Cetamina é eficaz não somente no alívio dos sintomas depressivos, mas também no tratamento do Transtorno Depressivo Maior: sendo capaz de induzir, após a administração parenteral em dose única da medicação, a rápida remissão dos seus sintomas, inclusive da ideação suicida. Do mesmo modo, ela tem demonstrado validade terapêutica na abordagem dos sintomas relacionados às síndromes de dependência e abstinência de substâncias, além de otimizar a resposta motivacional dos pacientes já em tratamento, inclusive para o Transtorno por Uso de Cocaína, um problema de saúde e social tão presente em nosso meio. Diante desse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o uso da Cetamina, na dose única usual de 0,5mg/kg, no tratamento do transtorno por uso de cocaína e derivados em pacientes provenientes de serviços de tratamento (CAPS-AD, Comunidades Terapêuticas, dentre outros) e/ou referenciados aos leitos de retaguarda psiquiátrica de um hospital geral da Zona da Mata de Minas Gerais. A motivação dos participantes em se absterem do uso foi medida através da Escala URICA e a evolução de seus sintomas psiquiátricos através da Escala EAS-40, ambos nos momentos antes e depois da intervenção com o medicamento. Vinte e seis indivíduos foram submetidos à aplicação da Cetamina e acompanhados desde o momento antes da intervenção (D0A), 60 minutos após a aplicação (D0D), e em seguida nos dias 1º (D1), 7º (D7), 15º (D15) e 30º (D30) dia após a administração do medicamento. Após a comparação das médias dos Escores de Prontidão, foi identificado que houve um aumento da motivação para mudança, no sentido de abandonar o uso da droga ou manter a abstinência, logo após uma

única aplicação da Cetamina, o que se manteve mais elevado em todos os momentos quando comparados com o momento antes da aplicação. Ao analisar os Índices Globais de Severidade, que mede os sintomas psicológicos dos pacientes, aferidos antes e após a aplicação através da escala EAS-40, notou-se que houve uma diminuição do escore dos sintomas dos participantes nos momentos antes e depois da intervenção e entre os momentos antes e um dia após a intervenção. Ao final do estudo foi possível comprovar que a utilização em dose única da Cetamina levou a uma melhora rápida e duradoura na motivação para a mudança dos usuários, não havendo piora no estado de saúde mental dos participantes, mas sim o inverso.

**Palavras-chave:** Tratamento para cocaína. Cetamina. Motivação. URICA. EAS-40.

## ABSTRACT

CASCELLI, Ronaldo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2020. **Use of Ketamine in the treatment of cocaine and its derivatives use disorders.** Advisor: Camilo Amaro de Carvalho. Co-advisers: Bruno Henriques David and Marilane de Oliveira Fani Amaro.

Ketamine is a dissociative anesthetic and, recently, its antidepressant property has been proven. In recent years, researches has shown that ketamine is effective not only in relieving depressive symptoms, but also in the treatment of Major Depressive Disorder: being able to induce, after parenteral administration in a single dose of the medication, rapid remission of its symptoms, including suicidal ideation. Likewise, it has demonstrated therapeutic efficacy in treating symptoms related to dependence and withdrawal syndromes, also optimizing the motivational response of patients already undergoing treatment, including for Cocaine Use Disorder, a health and social problem so prevalent in our environment. Given this context, the aim of this study was to evaluate the use of ketamine, in the usual single dose of 0.5mg/kg, in the treatment of Cocaine Use Disorder (and its byproducts) in patients from treatment services (CAPS-AD, Therapeutic Communities, among others) and/or routed to the psychiatric beds of a general hospital in the Zona da Mata of Minas Gerais. Participants' motivation to abstain was measured using URICA Scale and the evolution of their psychiatric symptoms using EAS-40 Scale, both in the moments before and after the intervention with the medication. Twenty-six individuals underwent ketamine application and were followed up from the moment just before the intervention (D0A), 60 minutes after the application (D0D), and followed up on the 1st (D1), 7th (D7), 15th (D15) and 30th (D30) day after the drug administration. After comparing the readiness score media, it was identified that there was an increase in the motivation to change, towards abandoning the drug or maintaining abstinence, right after a single application of Ketamine, which remained higher at all moments when compared to the evaluation just before the application. When analyzing the

Global Severity Indexes, which measures the patients psychological symptoms, measured before and after using the EAS-40 scale, it was found that there was a decrease in the symptoms of the participants in the moments before and after the intervention and between the moments before and one day after the intervention. At the end of the study, it was possible to prove that the use of a single dose of ketamine led to a rapid and lasting improvement in patients' motivation to change, with no deterioration in the mental health status of the participants, but the opposite.

**Keywords:** Cocaine treatment. Ketamine. Motivation, URICA. EAS-40.

## SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO .....	9
2 INTRODUÇÃO .....	10
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivo Geral .....	14
3.2 Objetivos Específicos.....	14
4 METODOLOGIA.....	14
5 PRODUTOS FINAIS	
5.1 Artigo Original .....	19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32
ANEXO A – Aprovação do projeto pelo CEP – UFV .....	33
ANEXO B – Comprovante de aceite do artigo original pela revista .....	38
ANEXO C – Formulário de Avaliação Geral.....	39
ANEXO D – Escala URICA .....	40
ANEXO E – EAS-40 .....	41
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	42

## 1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa – UFV. O corpo do trabalho compreende uma introdução, objetivo geral e específicos, metodologia, resultados – artigo original – e conclusão. O artigo original intitulado “**Cetamina no tratamento do transtorno por uso de cocaína**” foi aceito pela revista **Ciência e Natura** em 04 de maio de 2020 e formatado de acordo com as normas da mesma.

## 2 INTRODUÇÃO

Atualmente o mercado mundial de cocaína tem aumentado continuamente, com um crescimento de 25% de sua produção global em 2017. Atualmente, algo em torno de 0,3% da população mundial consome a cocaína ou os derivados da sua pasta-base (a merla, o oxi e o crack), sendo que a maior parte dessa população está nas Américas, com alguns estudos citando que essa população representa um total de aproximadamente 70% de toda a parcela mundial. Segundo o Relatório Mundial Sobre Drogas, do Escritório Das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime, em 2019 a apreensão mundial de cocaína foi 13% maior em comparação com o ano anterior, significando a maior quantidade já reportada. Novamente com relação às Américas, entre 2010 e 2017, 90% dessas apreensões ocorreram nesse continente (UNODC, 2019).

Os efeitos comportamentais que surgem logo após o uso da cocaína resultam principalmente em aumento do estado de alerta, euforia e alívio de sintomas disfóricos. Os psicoestimulantes em geral (no caso deste estudo, em especial a cocaína e seus subprodutos e/ou derivados) são consumidos de acordo com o padrão de cada indivíduo: para fins recreativos, para conceder breve alívio de sintomas depressivos, para otimizar a produtividade, dentre outras finalidades (Edwards et al., 2017). Mas por qual motivo os dados nos mostram que nas últimas décadas a cocaína passou a ser consumida por um público cada vez maior?

Dentre as transformações pelas quais o mundo passou ao longo do século XX, destaca-se o notável aumento do número de casos de transtornos psiquiátricos, principalmente daqueles mais diretamente relacionados às funções psíquicas afetividade (que envolvem o humor, as emoções, os sentimentos, afetos, etc.) e vontade ou volição (que determina a capacidade deliberativa, os impulsos, compulsões, etc.). Uma das explicações para essa transformação na saúde mental das pessoas reside nas mudanças que ocorreram no estilo de vida, nos meios de produção e nas relações interpessoais, que resultaram em fontes mais intensas e frequentes de estresse físico, mental e emocional, capazes de superar mais

facilmente a capacidade adaptativa (resiliência) dos indivíduos às pressões ambientais, ao ponto de lhes causarem sintomas (Carta et al, 2019).

Psicopatologicamente, os sintomas podem ser interpretados como mecanismos de defesa que, diante das situações descritas acima, induzem o indivíduo a tendências e comportamentos com o intuito de conduzi-lo à estabilidade, tranquilidade, tendo assim a oportunidade de recuperação. Funcionava assim quando, por exemplo, a “rotina” da humanidade girava em torno do período entressafras. Quando isso deixou de existir, esses sintomas (ou mecanismos de defesa, como interpretamos) passaram a ser ineficazes na maioria das vezes. Logo, por ocasião dessas mudanças observadas ao longo de todo o século XX, além da sobrecarga de estresse físico, mental e emocional, passamos a vivenciar um aumento progressivo e à passos largos do excesso e do acesso às informações, mesmo que passivamente (Carta et al., 2019; Micoulaud-Franchi et al., 2018; Kanaan, 2016).

Dessa forma, também foi possível notar indivíduos que processam e acumulam informações do cotidiano em maior quantidade do que a média das pessoas em geral, e por isso têm uma maior tendência a desenvolverem episódios de transtornos psiquiátricos e até mesmo quadros recorrentes, contrariando o senso comum incorreto de que pessoas com transtornos de humor, de ansiedade, dentre outros, são “pessoas mais fracas ou mais vulneráveis” (Micoulaud-Franchi et al., 2018; Kanaan, 2016).

É nesse contexto que os psicoestimulantes passaram a ser consumidos por uma parcela cada vez maior da população mundial, resultando, conseqüentemente, em um aumento no número de drogadictos, ou portadores de transtornos por uso de estimulantes. Durante o processo de drogadição, observamos a evolução do comportamento do usuário de acordo com sua postura para se abster do uso da droga, a partir do momento em que ele a identifica como algo nocivo. Os modelos para classificar os estágios ou níveis de “dependência química” em que cada paciente se encontra relacionam a presença de um transtorno por uso de cocaína e a motivação do indivíduo para a mudança. Esses níveis de motivação para a mudança se definem nos estágios de *pré-contemplação* (quando o usuário ignora

a mudança), *contemplação* (o usuário demonstra autopercepção do problema e passa a considerar a mudança), *determinação ou preparação* (o usuário define planos para a mudança), *ação* (o usuário inicia a modificação), *manutenção* (estabilização da mudança). Após uma recaída (que pode ocorrer desde a fase de contemplação), o usuário retorna a qualquer um dos níveis de motivação anteriores (Prochaska, DiClemente, Norcross, 1992; Prochaska et al., 1994).

Após a absorção da cocaína, sua ação ocorre em diversas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC), promovendo várias alterações e modulações neuroquímicas, principalmente nas vias relacionadas aos neurotransmissores dopamina, glutamato, noradrenalina e serotonina (Schatzberg, 2009).

Diversos estudos têm identificado as neuroadaptações induzidas pela cocaína na transmissão glutamatérgica e a importância desse mecanismo na gênese das síndromes de dependência e de abstinência. Porém, essa experiência prazerosa de euforia ou de alívio provocadas pela cocaína é capaz de ativar mecanismos cerebrais de recompensa, memória e reforço comportamental negativamente associados à repetição do consumo da droga (Schmidt, Pierce, 2010; Uys, Lalumiere, 2008).

Mesmo conhecendo-se a neurobiologia por trás do transtorno por uso de cocaína, não há atualmente indicação formal de nenhum medicamento específico que tenha se mostrado especialmente eficaz no alívio dos sintomas de abstinência e nos casos de dependência de cocaína e de seus subprodutos. Não existem até o momento medicamentos específicos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratar a dependência por cocaína. Por essa razão, a principal motivação deste estudo foi buscar por uma ferramenta terapêutica eficaz e acessível para a abordagem dessa situação problema, ou dar luz à novas iniciativas que visassem atender esta mesma demanda. (Shorter, Domingo, Kosten, 2015).

Contrastando com a maioria dos transtornos mentais e comportamentais, o transtorno por uso de cocaína compreende uma realidade clínica complicada, pois carece de um sistema de diretrizes de tratamento bem estabelecido assim como existe para os transtornos de humor, por exemplo. A atuação terapêutica visa

medicar os sintomas apresentados, principalmente de acordo com as modificações patológicas que ocorrem nas vias dopaminérgicas, além de oferecer suporte clínico nos casos de intercorrência médica e direcionar o paciente para abordagens multidisciplinares (Associação Brasileira de Psiquiatria, 2016; Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002).

Investigações científicas anteriores avaliando uso de doses sub-anestésicas de cetamina em indivíduos dependentes de cocaína demonstraram um efeito promissor dessa medicação em aumentar a motivação de usuários de cocaína a absterem-se do uso, e também no alívio dos sintomas da abstinência (Dakwar, Elias et al., 2014; Dakwar et al., 2016; Dakwar et al., 2018).

Ensaio clínicos prévios com follow-up de até dois anos foram realizados com metodologia e eficácia semelhantes para drogas como o álcool e até mesmo a heroína (Kolp et al., 2009; Krupitsky, Evgeny, Grinenko, 1998; Krupitsky, Evgeny et al., 2002) e estudos em modelos animais demonstraram eficácia inclusive na abordagem da dependência de nicotina (Rezvani et al., 2018).

A cetamina é um antagonista seletivo dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) e um ativador indireto da cascata de sinalização dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA). Está incluída na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2015) onde estão os medicamentos considerados os mais eficazes e seguros para responder às necessidades de um sistema de saúde. É utilizada como anestésico dissociativo na dose de ataque de 1 a 5 mg/kg, e 0,1-0,5 mg/min para manutenção. Nas últimas décadas, foi identificada uma propriedade antidepressiva da cetamina em doses sub-anestésicas (0,1-0,75 mg/kg), devido à sua atuação na via glutamatérgica, com ação rápida e incisiva no tratamento da ideação suicida e anedonia (Zanos et al., 2016). Além disso, tem sua segurança comprovada para o uso nas doses preconizadas para tratamento de transtornos psiquiátricos (Perry et al., 2007).

Foi descrito que os potenciais mecanismos de ação da cetamina no tratamento das drogadições se devem principalmente ao seu efeito sobre a

neuroplasticidade, neurogênese e sinaptogenese; na interrupção dirigida de redes neurais funcionais já estabelecidas (como a conectividade entre o córtex pré-frontal medial e a “*Default Mode Network*”); na reconsolidação de memórias (mecanismos de recompensa e aprendizado); e ao seu rápido efeito antidepressivo (sintoma comum nas síndromes de dependência e de abstinência) (Ezquerro-Romano et al., 2018).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o uso da cetamina no tratamento do transtorno por uso de cocaína e seus subprodutos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Monitorar a motivação dos pacientes em se absterem das drogas, antes e após a aplicação da cetamina;
- Avaliar a evolução dos seus sintomas psiquiátricos no momentos antes e após a intervenção;
- Estimar a frequência de administrações necessárias para sustentar os ganhos terapêuticos de forma estável e duradoura.

### **4 METODOLOGIA**

#### **4.1 Natureza da pesquisa**

Trata-se de um estudo de intervenção não controlado, do tipo antes e depois; o que se justifica pelo fato de que foi possível avaliar a eficácia da cetamina como ferramenta terapêutica para o tratamento de transtorno por uso de cocaína e derivados, histórico de uso nocivo, dependência ou abstinência, de acordo com os

critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 5ª Edição (DSM-5).

#### **4.2 Participantes**

Amostra composta por 26 participantes voluntários, provenientes de serviços de tratamento da cidade de Muriaé-MG como: CAPS-AD (Centro de Atenção Psicossocial-Álcool e Drogas), comunidades terapêuticas, ambulatórios de psiquiatria, consultórios particulares, e/ou referenciados para os leitos de retaguarda psiquiátrica de um hospital geral de Muriaé. Todos eles preencheram os critérios diagnósticos do DSM-5 para Transtornos por Uso de Estimulantes, cocaína e/ou derivados, sem alterações da percepção (American Psychiatric Association, 2013).

Todos os usuários encontravam-se abstinentes do uso de substâncias ilícitas ou de álcool no momento do estudo. O uso do tabaco não foi discriminado, tendo em vista que não há concordância sobre a interrupção ou não do tabagismo entre os serviços de atendimento dos quais os usuários fazem parte. Os medicamentos já em uso foram mantidos para não interferirmos nas condutas anteriores.

#### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no estudo os voluntários maiores de 18 (dezoito) anos de idade referenciados que preencherem os critérios diagnósticos do DSM-5 para Transtornos por Uso de Estimulantes, cocaína e/ou derivados, sem alterações da percepção, especificamente os usuários de cocaína e dos seus subprodutos (derivados da pasta-base ou com aditivos, como o oxi, a merla, e o crack), por serem apresentações de cocaína comumente utilizadas no Brasil (Abdalla et al., 2014). Foram excluídos do estudo os pacientes que não concordarem com o termo de consentimento livre e esclarecido, os menores de 18 (dezoito) anos de idade, além dos portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica, os portadores de transtornos do espectro da esquizofrenia, deficiência intelectual, pacientes com diagnóstico atual de quadro psicótico, intoxicação aguda ou com transtorno neurocognitivo, pois são comorbidades que poderiam enviesar a coleta de dados.

#### 4.4 Abordagem terapêutica

Os pacientes foram submetidos inicialmente à avaliação clínica e psiquiátrica no primeiro dia da abordagem para serem admitidos de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão do trabalho. Após a apresentação do estudo e do termo de consentimento livre e esclarecido, neste momento (momento D0A) foram colhidas as informações pertinentes aos objetivos desse estudo, sendo utilizados: Formulário de Avaliação Geral (Anexo C) para os dados sociais e individuais de cada participante; Escala de autoavaliação “University of Rhode Island Change Assessment” (URICA) (Anexo D) Para Drogas Ilícitas, que fornece o Escore de Prontidão (EP) para futura análise da motivação para a mudança de cada participante; Escala de Avaliação de Sintomas - 40 (EAS-40) (Anexo E), que permite calcular o Índice Global de Severidade (IGS) para futura análise dos sintomas psiquiátricos dos participantes. Neste e em todos os momentos posteriores, as escalas e formulários foram lidas e acompanhadas pelo mesmo examinador para se evitar erro na interpretação e na comunicação das informações presentes nos questionários (Szupszynski, Oliveira, 2008; Bandeira et al., 2011; Laloni, 2001).

Em seguida, os participantes foram submetidos à administração da cetamina na dose terapêutica de 0,5mg/Kg via subcutânea (dose única), esquema terapêutico baseado nos relatórios de estudos prévios sobre a potência psicoativa e tolerabilidade das doses sub-anestésicas da cetamina, comparáveis à dose antidepressiva (Perry et al., 2007). Sessenta minutos após a administração (D0D), foram novamente submetidos à avaliação com as escalas EAS-40 e URICA.

No dia seguinte à administração (D1) foram novamente submetidos à avaliação com a utilização das escalas EAS-40 e URICA. Posteriormente, foram novamente reavaliados de acordo com ambos instrumentos de avaliação no 7º (D7), no 15º (D15) e no 30º dia (D30) após a admissão.

Não houve qualquer abordagem psicoterapêutica nos participantes antes, durante ou nos momentos após a intervenção.

O tempo previsto para aplicação das escalas de avaliação e do formulário de avaliação geral foi de 40 minutos e para a aplicação da cetamina, incluindo o tempo que o paciente ficou em observação, foi de 60 minutos. Os participantes do estudo foram abordados em sala reservada e supervisionados clinicamente por médico qualificado, garantindo a privacidade e o bem estar dos mesmos.

#### **4.5 Instrumentos de avaliação**

Para o registro dos dados pessoais, da história patológica pregressa, história social (se é morador de rua, casado, etc.), econômica, comorbidades, características das drogadições, dentre outros, foi utilizado um Formulário de Avaliação Geral para cada participante. Apesar dessas informações não constarem dentre os dados necessários para concluir os objetivos do estudo, com elas torna-se possível conhecer melhor o voluntário e verificar se existe algum sinal, mesmo que subjetivo, que possa sugerir algum dos critérios de exclusão deste estudo.

A escala URICA, busca avaliar a motivação para a mudança de cada indivíduo de acordo com os estágios motivacionais do Modelo Transteórico de Mudança de Comportamento. É um instrumento validado para a utilização na nossa população, inclusive para avaliar outros tipos de drogadições além da relacionada à cocaína e aos seus subprodutos. Através da validade preditiva dos estágios de mudança do comportamento com relação ao uso de uma droga, é possível obter dados como adesão ao tratamento e a tendência à desistência de um tratamento, por exemplo.

Este estudo utilizou o parâmetro EP, que é calculado pela soma dos itens dos grupos “Contemplação”, “Ação” e “Manutenção”, e subtraindo deste resultado a soma dos itens do grupo “Pré-Contemplação”. Esse valor final que possibilitou a obtenção e o acompanhamento da evolução dessa variável durante todos os momentos do estudo.

O instrumento EAS-40, também validado para nossa população, nos permite avaliar sintomas psicopatológicos de um indivíduo sem limitar-nos aos critérios diagnósticos de algum transtorno mental ou comportamental, mas estabelecendo um perfil sintomático do paciente, quantificando e qualificando os sintomas que

estiverem presentes em suas características clínicas mesmo na ausência de uma morbidade psicopatológica já estabelecida. As dimensões sintomáticas avaliadas pela EAS-40 (distribuídas aleatoriamente entre os itens da escala, assim como na escala URICA, para impedir que a avaliação seja enviesada) são as relacionadas aos transtornos psicossomáticos, aos transtornos psicóticos, aos transtornos depressivos, e aos transtornos de ansiedade.

Além disso, o somatório dos pontos obtidos nessas quatro dimensões sintomáticas, divididos pela pontuação total da escala (40) nos fornece o valor do IGS, que foi o parâmetro utilizado para medir a evolução dos sintomas psiquiátricos da amostra.

#### **4.6 Coleta e análise de dados**

Foram coletados os dados: tipo de droga(s) de abuso utilizada(s) (cocaína ou derivado especificado), tempo de uso, quantidade da(s) droga(s) de abuso utilizada(s) (dose por semana), descrição dos principais sintomas e efeitos adversos apresentados antes, durante e após o tratamento, além da motivação com o tratamento (Formulário de Avaliação Geral, Escala URICA para drogas ilícitas e Escala de Avaliação de Sintomas – EAS-40).

Os dados coletados foram tabulados no Microsoft Excel 2016 e processados no SPSS Statistics (IBM) 23.0, considerando um nível de significância 5%. Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas do estudo foram apresentadas por meio da média, desvio padrão, mediana e seus valores mínimos e máximos, de acordo com as distribuições paramétricas ou não paramétricas, o que foi verificado através do teste de Shapiro-Wilk. Para a análise das variáveis paramétricas, foi usado o teste T de Student pareado para as amostras dependentes, e para a análise das variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de Wilcoxon.

#### **4.7 Aspectos éticos**

O estudo foi desenvolvido respeitando-se os aspectos éticos de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Viçosa (CAAE: 03062518.0.0000.5153).

## 5 PRODUTOS FINAIS

### 5.2 Artigo original

#### **Ketamine in the treatment of cocaine use disorders**

Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira<sup>1</sup>, Emanuelle Emília Ferreira Parreiras<sup>2</sup>, Davi Cascelli Schelb Scalla Pereira<sup>3</sup>, Joao Eduardo Cascelli Schelb Scalla Pereira<sup>4</sup>, Thaila Vidal de Oliveira<sup>5</sup>, Leonardo Pereira Junqueira<sup>6</sup>, Valdinei Godinho Pereira<sup>7</sup>, Bruno David Henriques<sup>8</sup>, Camilo Amaro de Carvalho<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil  
*ronaldocssp@hotmail.com*

<sup>2</sup>Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil  
*manuparreiras89@gmail.com*

<sup>3</sup>C. C. M. Hospital Sao Paulo, Muriae, Brasil  
*davicascelli@gmail.com*

<sup>4</sup>DaVita Tratamento Renal, Juiz de Fora, Brasil  
Albert Sabin, Juiz de Fora, Brasil  
Casa de Saude Santa Lucia, Muriae, Brasil  
*joaoeschelb@gmail.com*

<sup>5</sup>Centro Estadual de Atenção Especializada – CEAE, Juiz de Fora, Brasil.  
*thailavo@hotmail.com*

<sup>6</sup>C. C. M. Hospital Sao Paulo, Muriae, Brasil  
*ketyjunqueira@gmail.com*

<sup>7</sup>C. C. M. Hospital Sao Paulo, Muriae, Brasil  
*valdinei.godinho@hotmail.com*

<sup>10</sup>Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil  
*camiloamaro@yahoo.com.br*

#### **Abstract**

*Introduction: ketamine is a dissociative anesthetic and, recently, its antidepressant properties has been described. Besides, its safety has been proven in the treatment of Stimulant Use Disorders. Objective: to evaluate the use of ketamine in the treatment of Stimulant Use Disorders (specially cocaine and its byproducts). Methods: patient's motivation for change was measured by URICA scale and psychiatric symptoms by EAS-40 score, both before and after the intervention. Results: it was verified, after the comparison between the Readiness*

*Score means, an increase in the motivation for change after ketamine's single administration, when compared to the moments before and after the intervention. Analyzing the Global Severity Index before and after ketamine administration, by EAS-40 score, we noticed a slight reduction of the psychiatric symptoms before and after the intervention. Conclusion: it was proven that ketamine's single administration led to a quick and lasting improvement on the user's motivation without worsening the mental health status.*

**Keywords:** cocaine treatment, ketamine, motivation, URICA, EAS-40

## 1 Introduction

Ketamine is a selective NMDA receptor antagonist, and an indirect activator of the AMPA receptor signaling cascade. It is among the World Health Organization's List of Essential Medicines (WHO, 2015), where are the most effective and safe medicines for the needs of a health care system. It is used as a dissociative anesthetic in an attack dose range of 1 to 5 mg/kg, and 0.1-0.5 mg/min for maintenance. In the last decades, an antidepressant effect of ketamine was identified when used in subanesthetic doses (0.1-0.75 mg/kg), due to its action in the glutamatergic pathway, with a rapid and incisive action in the treatment of suicidal ideation and anhedonia (ZANOS *et al.*, 2016). In addition, it has proven its safety for use in the recommended doses for the treatment of psychiatric disorders (PERRY *et al.*, 2007).

Cocaine and its byproducts or mixtures (derived from base paste or with additives such as oxy, merla, and crack) are consumed by 0.3% of the world's population and most of its users are concentrated in the Americas, some studies citing a total of up to 70% of the entire world share. Its behavioral effects mainly cause increased alertness, euphoria and relief of dysphoric symptoms; when ceased, they are replaced by feelings of melancholy, hopelessness and sadness, contributing to the recurrence of use in a short time. To date, there is no formal indication of any specific drug that has shown to be especially effective in relieving withdrawal symptoms in cases of cocaine or its byproducts dependence. The therapeutic action aims to medicate the presented symptoms, provide clinical support in cases of medical complications and orient the patient to multidisciplinary approaches (GIGLIOTTI A, MALBERGIER A, MARQUES ACPR, MARQUES R; ANDRADA NC, LARANJEIRA R, BUZZINI RF, 2016).

The usual models to categorize the stages or levels of addiction in which each patient is included, correlates the substance use disorder and the individual's motivation for change. These levels of motivation for change are defined in five stages: *pre-contemplation* (when the user ignores the possibility for change), *contemplation* (the user demonstrates insight and begins to consider the change), *determination or preparation* (the user defines his plans for the change), *action* (the user initiates the change), *maintenance* (stabilization of the change itself). After a relapse (which can occur even from the contemplation phase), the user returns to any of the previous motivation levels. (PROCHASKA; DiCLEMENTE; NORCROSS, 1992; PROCHASKA *et al.*, 1994).

Several studies have identified cocaine-induced neuroadaptations in glutamatergic transmission and the importance of this mechanism in the genesis of addiction and abstinence syndromes (SCHMIDT; PIERCE, 2010; LALUMIERE, 2008).

It has been described that the potential mechanisms of action of ketamine, in the treatment of drug addictions, are mainly due to its effect on neuroplasticity, neurogenesis and synaptogenesis; directed disruption of established functional neural networks (such as connectivity between the medial prefrontal cortex and the *Default Mode Network*); in the reconsolidation of memories (reward and learning mechanisms); and its rapid antidepressant effect (common symptom in addiction and abstinence syndromes) (IVAN EZQUERRA-ROMANO *et al.*, 2018).

Previous investigations evaluating the use of subanesthetic doses of ketamine in cocaine-dependent individuals demonstrated a promising effect increasing the motivation of cocaine users to abstain from use, and also in the relief of withdrawal symptoms of cocaine symptoms (DAKWAR, ELIAS *et al.*, 2014), (DAKWAR, E *et al.*, 2016), (DAKWAR, E. *et al.*, 2018). Previous clinical trials with up to two years of follow-up were conducted with similar methodology and efficacy for drugs such as alcohol and even heroin (KOLP *et al.*, 2009), (KRUPITSKY, EVGENY M; PH; GRINENKO, 1998), (KRUPITSKY, EVGENY *et al.*, 2002) (KRUPITSKY, EVGENY *et al.*, 2002); and studies in animal models have demonstrated efficacy even in nicotine dependence (REZVANI *et al.*, 2018).

This study evaluated the use of ketamine in the treatment of cocaine (and its byproducts) use disorders, monitoring the participants' motivation to abstain from drugs and also the evolution of their psychiatric symptoms in the moments before and after the intervention. This evaluation was made using University of Rhode Island Change Assessment (URICA) - Brazilian version assembled by Szupszynski *et al.* (2008), and Symptom Assessment Scale (EAS-40), (LALONI, 2001). Subsequently, we evaluated the parameters evolution after a single dose of ketamine (0.5mg/kg, subcutaneously) in order to estimate the frequency of administrations required to sustain the therapeutic improvements in a stable and lasting way. Especially in

Brazil, this would be the first study to specifically evaluate the therapeutic effects of ketamine in the treatment of cocaine related disorders.

## 2 Methodology

### 2.1 Type of Research

This is an uncontrolled, before-after, interventional study, which is justified by the fact that it was possible to evaluate the efficacy of ketamine as a therapeutic tool for the treatment of substance use disorder (specifically cocaine and its byproducts), history of harmful use, dependence or abstinence, according to the DSM-5 criteria.

### 2.2 Participants

A sample formed by 26 volunteer participants, from treatment services (CAPS-AD, therapeutic communities, outpatient from psychiatric clinics, among others) and/or referred to psychiatric beds of a general hospital in the Zona da Mata of Minas Gerais. All of them met the diagnostic criteria of the DSM-5 for Stimulant Use Disorder, cocaine and/or its byproducts, without perceptual disturbances (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

All users were abstaining from illicit substances or alcohol at the time of the study. Tobacco use was not ruled out, considering that there was no unanimity about the interruption of smoking among the health services from which the users came. Medicaments already in use were kept, so we didn't change previous therapies.

### 2.3 Inclusion and exclusion criteria

This study included volunteers over 18 (eighteen) years old who met the diagnostic criteria of DSM-5 for Stimulant Use Disorders, without perceptual disturbances, specifically cocaine and/or byproducts (derived from the base paste or with additives such as oxy, merla, and crack), because these are the cocaine presentations most commonly used in Brazil (ABDALLA *et al.*, 2014). Patients who did not agree with the free and informed consent form, those under 18 (eighteen) years old, and those with Systemic Arterial Hypertension, patients with schizophrenia spectrum disorders, intellectual disability, patients with current diagnosis of acute psychotic disorders, acute intoxication or neurocognitive disorder; were excluded from the study, because these conditions could bias the data collection.

### 2.4 Therapeutic approach

The sample was initially submitted to a clinical and psychiatric evaluation, on the first day, to be admitted according to the inclusion and exclusion criteria of this research. After explaining the research details and the free and informed consent form, we collected the first data (phase D0A) according to the objectives of this study. We used the Assessment Form for the social and individual data of each participant; the URICA assessment, which provides the Readiness Score (RS) for future analysis of the motivation for change of each participant; and the EAS-40 scale, which allow us to calculate the Global Severity Index (GSI) for future analysis of the psychiatric symptoms of each volunteer. The assessments and forms were read and monitored by the same examiner to avoid interpretation and communication mistakes (SZUPSZYNSKI; OLIVEIRA, 2008), (BANDEIRA *et al.*, 2011), (LALONI, 2001).

Then, the participants were submitted to ketamine administration at the therapeutic dose of 0.5mg/Kg subcutaneously (single dose). This is a therapeutic regimen based on reports from previous studies on the psychoactive potency and tolerability of subanesthetic doses of ketamine, comparable to the antidepressant dose. (PERRY EB. *et al.* 2007). Sixty minutes after the administration (D0D), the volunteers were submitted to a new evaluation through EAS-40 and URICA scales.

The day after the intervention (D1) we did a new assessment with EAS-40 and URICA scales. Subsequently, they were reevaluated with the same protocol at day 7 (D7), on the 15th day (D15) and on the 30th day (D30).

There was no psychotherapeutic approach in the participants before, during or after the intervention.

## 2.5 Data Collection and Analysis

The following data were collected: type of drug(s) of abuse (cocaine or specified byproduct), usage time, estimated dose of drug(s) used weekly; the main symptoms and adverse effects presented before, during and after the intervention; and the motivation for change after the ketamine treatment (Assessment Form, URICA and EAS-40 assessment scales).

The collected data were tabulated in Microsoft Excel 2016 and processed in SPSS Statistics (IBM) 23.0, considering a significance level of 5%. For descriptive analysis, the quantitative variables of the study were presented by the mean, standard deviation, median and their minimum and maximum values, according to parametric or nonparametric distributions, which was verified through the Shapiro-Wilk test. For the analysis of parametric variables, the paired Student's t-test was used for the dependent samples, and for the analysis of nonparametric variables, we use the Wilcoxon test.

The study was developed respecting ethical aspects according to Resolution 466/2012 of the National Health Council and approved by the Ethics Committee on Research with Human Beings of the Federal University of Viçosa (CAAE: 03062518.0.0000.5153).

## 3 Results

About the sample (n=26), the age ranged from 18 to 59 years old, most of them men (88.46% men and 11.54% women), self-declared brown, unemployed (or temporary away from work due to health and treatment reasons), with low scholarship (1 illiterate, 14 with elementary school, 10 with high school and only 1 with academic degree), religiously active (with most of them becoming religious by the beginning of their treatment), with family income below two minimum wages (only 6 patients were above two minimum wages and, among these, 2 patients with family income above 4 minimum wages). Most claimed to live with their families; 1 patient lived alone and 1 patient claimed to be "homeless" (traveler from another state, with an undefined family situation).

All participants reported a history of recent cocaine use and, among the other substances, marijuana and/or alcohol were the most common (for 16 and 15 of the participants, respectively). Cocaine byproducts (merla, oxi or crack) were used at least once by 8 patients. In addition, all participants were at a motivational stage equal to or higher than the "determination or preparation" stage.

Among the medications already in use, the most used class was benzodiazepines (only 1 patient did not use it; 17 used clonazepam, 7 diazepam and 1 alprazolam); and the other classes were: antipsychotics (chlorpromazine, quetiapine or risperidone), antidepressants (amitriptyline or fluoxetine), and several others (omeprazole, AAS).

Twenty-six individuals were submitted to the intervention and were followed up until D30. When analyzing the motivation for change, the URICA Scale variables (Readiness Scores) showed a normal distribution, as detailed in Table 1.

**Table 1.** Means of Readiness Scores (RS) obtained through URICA assessment, according to each evaluation moment.

Day	Average	IC95%
D0A	43,77	39,14 - 48,40
D0D	49,04	43,68 - 54,39
D1	55,92	51,64 - 60,21
D7	59,73	54,93 - 64,53

<b>D15</b>	58,61	54,79 – 62,44
<b>D30</b>	52,23	48,65 – 55,81

D0A: Day 0 before administration; D0D: Day 0 after administration; D1: 1 day after administration;  
D7: 7 days after administration; D15: 15 days after administration; D30: 30 days after administration.

Comparing the means of the Readiness Scores of each moment, we find that there was an increase in the motivation for change ( $p < 0.05$ ) after the intervention with a single administration of ketamine, when we compared the moment before the administration (D0A) with the following moments (D0D, D1, D7, D15 and D30). There was a decline in the means from D15, but the motivation for change was still statistically higher than the moment before the intervention, as shown in Table 2 and Figure 1.

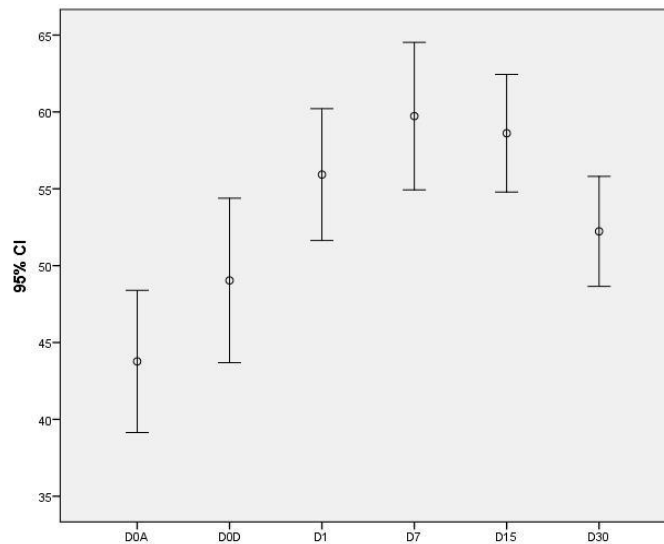


Figure 1. Comparison of the means between the moments before and after ketamine administration.

**Table 2.** Comparison between the Readiness Scores (RS) means of the moment before the administration of the single dose of ketamine and the later moments.

Moments	Average	Standard Deviation	P-value
D0A	43,77	11,46	0,001
D0D	49,04	13,25	
D0A	43,77	11,46	0.001
D1	55,92	10,61	
D0A	43,77	11,46	0.001
D7	59,73	11,88	
D0A	43,77	11,46	0.001
D15	58,61	9,47	
D0A	43,77	11,46	0.001
D30	52,23	8,86	

D0A: Day 0 before administration; D0D: Day 0 after administration; D1: 1 day after administration; D7: 7 days after administration; D15: 15 days after administration; D30: 30 days after administration.

Analyzing the Global Severity Indices (GSI) before and after the ketamine administration, measured with the EAS-40 Scale, there was no difference in the participants' scores between the moments before the intervention (D0A) and after the intervention (D0D); as well as between the moments before (D0A) and 1 day after the intervention (D1), both with statistical significance (respectively  $p=0.021$  and  $p=0.005$ ). However, the comparison between the GSI after the intervention (D0D) and 1 day after an intervention (D1), we observed that there was a decrease in the score, but without statistical significance ( $p=0.864$ ), as shown in the Table 3 and Figure 2.

**Table 3.** Comparison between the medians of the Global Severity Index (SGA) of psychiatric symptoms at different times, according to the EAS-40 scale.

Moments	Medians	Minimum-maximum value	P-value
D0A/	0,375	0,100 – 0,875	0,021
D0D	0,337	0,125 – 0,550	
D0D/	0,337	0,125 – 0,550	0,864
D1	0,325	0,075 – 0,700	
D0A/	0,375	0,100 – 0,875	0,005
D1	0,325	0,075 – 0,700	

D0A: Day 0 before administration; D0D: Day 0 after administration; D1: 1 day after administration; D7: 7 days after administration; D15: 15 days after administration; D30: 30 days after administration.

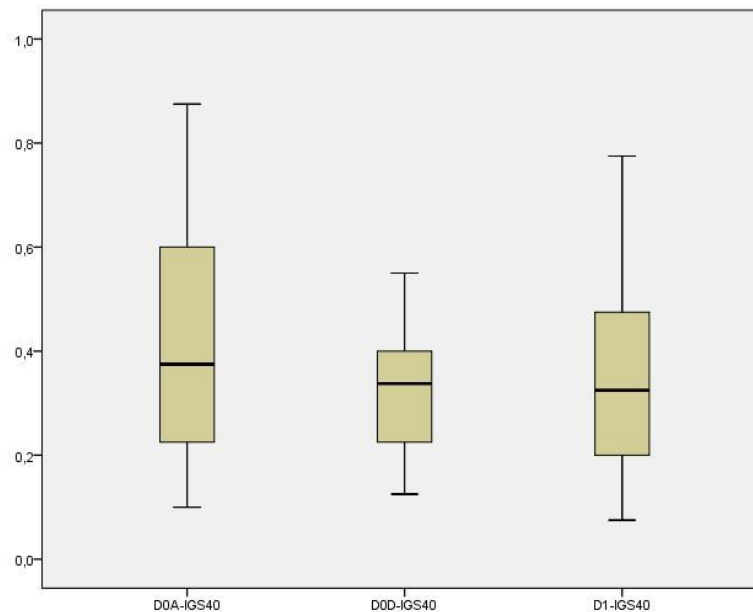


Figure 2. Comparison of GSI medians at different times

Interpreting the data from the statistical analysis of the GSI, it was verified that a single dose of ketamine promoted a decrease in the median of the sample scores at all times. Comparing these results, we can conclude that the medication was able to reduce the psychiatric symptoms of the participants quickly (in 60 minutes after administration), which lasted for at least 24 hours (time of the last measurement). The point is that the therapeutic effect found one day after the intervention was similar to that found already just in the first 60 minutes after the medication.

## 4 Discussion

This study aimed to evaluate the therapeutic effects of ketamine on the motivation for change (search and maintenance of abstinence) in patients with Stimulant Use Disorder, cocaine and/or its byproducts, without perceptual disturbances) and possible changes in their psychiatric symptoms.

The evaluated sample was composed of cocaine drug addicts and/or byproducts in different motivational stages, belonging to different health services (each one with its own peculiarities of therapeutic approach) and of different age groups. There are distinct characteristics in the groups, but the patients share a common diagnosis, for which the medication under study showed a rapid, robust, and statistically effective therapeutic response.

The serial comparison of the sample GSI sample, which reflects the patient perception of his psychiatric symptoms, concluded that after the intervention there was no worsening in the mental health status of the participants, but rather the opposite: the sample had a slight improvement of its GSI when compared to the scores performed before the intervention.

We found that, through the use of ketamine in a single dose and serial data collection at different times, it was possible to prove that the intervention led to a rapid and lasting improvement in the motivation for change of the participants (measured by their average RS). Even at the moments we observed a slight decrease in the sample average motivation (15th and 30th day), these levels (including that on the 30th day) remained statistically better than before the intervention. For this reason, it was not possible to evaluate the

duration of the therapeutic effect of a single dose of ketamine, since the improvement in the Readiness Score (RS) of the sample verified even at the last moment of the study (30th day) did not return to a level close to the found before the intervention.

Thus, we could not accurately imply the frequency of ketamine administrations, in order to obtain a stable therapeutic result over time. Therefore, further studies will be needed to evaluate this pattern of evolution throughout a sufficiently longer time, allowing the correct estimate of this result.

As verified, the mean RS of the sample reflected an improvement in the motivation for the change of the participants already in the first 60 minutes after the intervention. Even with the decrease in the mean scores observed from the 15th day, this improvement continued to be higher than the first measure (before the intervention) including in the 30th day of follow-up ( $p \leq 0.001$ ). Regarding the evolution of psychiatric symptoms (measured by the GSI), there was no worsening in the clinical-psychiatric pattern of the sample after ketamine administration. In contrast, the statistical analysis revealed that there was even a slight improvement of the GSI between the moment before the intervention and after it.

The therapeutic approach focused on the drug addiction of cocaine and its byproducts, based on the modulation of glutamatergic excitatory pathways, specifically with ketamine, presents promising results. As evidenced by Dakwar et al. (2016), these results demonstrate that ketamine is an alternative medication that has shown, perhaps, an even more robust action than the dopamine agonists already used in the treatment of cocaine disorders. Comparing other drugs also used for the treatment of cocaine addiction, Dakwar et al. (2016) confirmed the superiority of ketamine over midazolam in improving the motivation of cocaine users to abstain from the drug. Similarly, it was also superior to lorazepam in its ability to optimize the patient RS, sustaining this effect for at least 4 weeks of observation (DAKWAR et al., 2014).

In addition, we have seen that ketamine has been tested for the treatment of depressive disorders in the last decades. Its action can promote fast and substantial improvement on patient's depressive mood, including fast remission of suicidal ideation; whose effects lasted for days and even for weeks. Berman et al. (2000), in their double-blind, placebo-controlled clinical trial, reported that a single administration of ketamine at a dose of 0.5mg/kg resulted in rapid antidepressant effects. Knowing that depressive symptoms are an important risk factor for relapses in patients with dependence or abstinence syndromes due to cocaine and/or its byproducts use, we can conclude that the controlled administration of ketamine is capable of reversing the glutamatergic changes associated with depression and, consequently, remitting the symptoms and reversing the psychopathological dynamics of drug addictions (IVAN EZQUERRA-ROMANO et al., 2018).

Previous studies have proved that ketamine in subanesthetic doses promotes substantial effects in cocaine addicts, including an increase in motivation for change, a reduced desire for cocaine use and finally, a decrease in consumption rates of the drug (DAKWAR et al., 2019). The anxiety related to the drug abuse, the general demotivation of the patient, and a high behavioral reactivity are recognized as compromising factors that worsen the chances of modifying the drug-related behavior, which negatively impacts in the treatment engagement. In their study, Ivan Ezquerra-Romano et al. (2018) also proved that ketamine is capable of promoting a significant reduction of the eager for cocaine use, in addition to effectively decrease the impulse and the hyper-reactivity of drug-addicted patients up to 48 hours after the administration of the medication, which is essential to avoid future relapses.

Other design of interventions using ketamine obtained similar results. In a randomized double-blind trial using ketamine associated with psychotherapy, Krupitsky et al. (2002) found effective changes in patients with heroin use disorder already under treatment, verifying that, after the intervention, patients began to adopt positive attitudes aimed at the abstinence promotion.

The mechanisms involving the dynamics of cocaine-induced dysfunctional neuroadaptations in glutamatergic transmission are of fundamental importance in the genesis of disorders of cocaine and/or its byproducts use (SCHMIDT; PIERCE, 2010). Regarding to the neurobiological patterns involving reward mechanisms in chemical dependence, it is also known that there are genetic characteristics that directly affect negative neuroadaptive changes that may arise after the exposure to drugs (either after a single exposure, repeatedly or with prolonged use).

In drug addictions, one of the main objects of study are the changes in the dopaminergic dynamics of the mesolimbic pathway, as they affect the reward and learning functions; which even explains the so-called "gateway

effect", referring to the capacity of a drug to lead an individual to its continued use or even to the abuse of other drugs (DUNN et al., 2019). Ketamine's most relevant mechanisms of action to the approach based on the neurobiological patterns of drug addictions are mainly due to its effect on the direct disruption of established dysfunctional neural networks (such as connectivity between the medial prefrontal cortex and the "Default Mode Network"); the reconsolidation of memories (reward and learning mechanisms); the neuroplasticity, synaptogenesis and neurogenesis; and also on its rapid antidepressant effect (a common symptom in cocaine dependence and withdrawal syndromes).

In a research about the action of subanesthetic doses of ketamine and neurological mechanisms involving the use of nicotine, Rezvani et al. (2018) reported that the role of glutamatergic transmission in the regulation of the mesolimbic system is closely related to the reward mechanisms involved in the psychodynamics of drug addictions; and, through their study design, concluded that the antagonism of NMDA glutamatergic receptors promoted by ketamine may also be effective against nicotine dependence. Similarly, Li et al. (2014) showed that modulating the pathways related to the neurobiology of drug addictions reducing glutamatergic transmission by blocking the post-synaptic glutamate receptors, or activating presynaptic inhibitors, or increasing the inhibitory activity of GABAergic transmissions, may inhibit reward and conditioning mechanisms related to nicotine use.

Thus, ketamine is capable of promoting the interaction between brain structures associated with cognitive information processing (frontal cortex) and involved structures in the processes of emotions, motivation, memory, and subconscious experiences and perceptions (limbic structures) (KRUPITSKY, EVGENY et al. 1997).

Therefore, we can imply that the therapeutic effects of ketamine on Stimulant Use Disorders, specifically cocaine and/or its byproducts (without perceptual disturbances), are able to promote a higher rate of abstinence, similar to the effects of other NMDA receptor ligands, such as acamprosate and ibogaine.

## 5 Conclusion

Ketamine showed positive therapeutic effects according to the expected outcome, and without causing worsening of psychiatric symptoms in the sample. However, even reaching a sample number higher than some theoretical references used, clinical trials are still needed to expand these results and evaluate the efficacy of this intervention in a larger sample.

In the future, this research may encourage the production of new theoretical-scientific foundations to the creation of practical protocols, eventually. Regarding the reality of many patients with cocaine and its byproducts related disorders, which lives in social vulnerability conditions, a safe therapeutic option, of very low cost, with fast, lasting and effective action, as evaluated by ours and other studies, may represent a new form of access to a specific treatment.

## Academic Afiliation

This article is part of the professional Master's dissertation of Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira, from the Graduate Program in Health Sciences at the Federal University of Viçosa.

## References

- ABDALLA, Renata Rigacci et al. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). *Addictive Behaviors*, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*.

- American Psychiatric Association, 2013.
- ANDRADE, Chittaranjan (2004). Ketamine for depression, 4: In what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017.
- BANDEIRA, Marina de Bittencourt et al. Patients' perception of treatment in mental health services: validation of the Perceived Change Scale. *Psychology: Reflection and Criticism*, v. 24, n. 2, p. 236–244, 2011.
- BASTOS, Francis I; BERTONI, Neilane (2004). National Research on crack use: who are crack users and/or similar in Brazil? How many are in Brazilian capitals? Rio de Janeiro: ICICT, 2014.
- BERMAN, R. M., CAPIELLO, A., ANAND, A., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354, 2000
- CASTRO, Marcelle M Lobo Dinis; PASSOS, Sonia Regina Lambert. Motivational interview and motivation scales for treatment in drug dependence. *Rev. psiquiatr. clín.*, vol.32, n.6, pp.330-335, 2005
- CROSS, Alan J.; ANTHENELLI, Robert (2009). Li, Xia. Metabotropic Glutamate Receptors 2 and 3 as Targets for Treating Nicotine Addiction. *Biological Psychiatry*, 2018.
- DAKWAR, E. et al. (2009). A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. *Neuropharmacology*, 2018.
- DAKWAR, E et al. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate ketamine antagonist receptor: a randomized, crossover trial. *Molecular psychiatry*, 2016.
- DAKWAR, Elias et al. The effects of sub ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. *Biological Psychiatry*, v. 76, n. 1, p. 40–46, 2014.
- DE LAAT, Bart et al. Glutamatergic Biomarkers for Cocaine Addiction: A Longitudinal Study Using MR Spectroscopy and mGluR5 PET in Self-Administering Rats. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2018.
- DUNN DP, BASTACKY JMR, GRAY CC, ABTAHI S, PJ CURRIE. Role of mesolimbic ghrelin in the acquisition of cocaine reward. *Neurosci Lett*. 2019 Sep 14;709:134367.
- FIELD, C. A., ADINOFF, B., HARRIS, T. R., BALL, S. A., CARROL, K. M. Construct, concurrent and predictive validity of the URICA: Data from two multi-site clinical trials. *Drug and Alcohol Dependence*, 101(1-2), 115– 123, 2009.
- GIGLIOTTI A, MALBERGIER A, MARQUES ACPR, MARQUES R, Araújo MR; ANDRADA NC, LARANJEIRA R, BUZZINI RF, Bernardo WM. Cocaine Abuse and Dependence. *Brazilian Psychiatric Association - Guidelines Project*, 2016.
- GLOBAL SURVEY 2017. 2017. Available at: <[https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/themes/globaldrugsurvey/results/GDS2017\\_key-findings-report\\_final.pdf](https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/themes/globaldrugsurvey/results/GDS2017_key-findings-report_final.pdf)>. Accessed Apr. 19, 2018.
- GUIDELINES, Project. Project Guidelines Abuse and Dependency: Crack Project Guidelines. *Interfaces*, p. 1– 31, 2011.
- INTERNATIONAL MEDICAL PRODUCTS PRICE GUIDE. 2018. Available at: <<http://mshpriceguide.org/en/single-drug-information/?DMFid=454&searchYear=2015>>. Accessed Apr. 19, 2018.
- IVAN EZQUERRA-ROMANO, I et al. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*, 2018.
- KOLP, Eli et al. Entheogen-enhanced transpersonal psychotherapy of addictions: Focus on clinical applications of ketamine for treating alcoholism. *The Praeger international collection on addictions, Vol 3: Characteristics and treatment perspectives.*, 2009.
- KRUPITSKY, Evgeny et al. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: Immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2002.
- KRUPITSKY, M Evgeny . ; GRINENKO, AY . Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *Psychoactive Drugs*, Apr-Jun;29(2):165-83, 1997.
- LALONI, Diana Tosello (2004). Symptom assessment scale - 90-R-SCL-90-R: adaptation, accuracy and validity. *Campinas; s.n*; 2001. 214 p.
- Li, Xia et al. Involvement of glutamatergic and GABAergic systems in nicotine dependence: Implications for novel pharmacotherapies for smoking cessation. *Neuropharmacology*, 2014.
- LOO, C. K. et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2016.
- PERRY, Edward B. et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology*, 2007.

- PROCHASKA, J. O.; DiCLEMENTE, C.C.; NORCROSS, J.C. In search of how people change: applications to addictive behavior. *American Psychologist*, Washington, v. 47, p. 1102-1114, 1992.
- PROCHASKA, J., et al. Stages of change and decisional balance for 12 problem behaviors. *Health Psychology*, 13, 39-46, 1994.
- REZVANI, Amir H. et al. Sub-anesthetic doses of ketamine attenuate nicotine self-administration in rats. *Neuroscience Letters*, 2018.
- SCHMIDT, D. Heath; PIERCE, Christopher R. Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: Potential therapeutic targets for craving and addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010
- SZUPSYNSKI, Karen Priscilla Del Rio; OLIVEIRA, Margareth da Silva. Brazilian adaptation of the University of Rhode Island Change Assessment (URICA) for illicit substances. *Psycho-USF*, 2008.
- UYS, Joachim (2009). LALUMIERE, Ryan (2004). Glutamate: The New Frontier in Pharmacotherapy for Cocaine Addiction. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2008.
- WHO, WHO, WHO, WHO, 19th WHO Model List of Essential Medicines. WHO, WHO, WHO, WHO, 2015.
- ZANOS, Panos et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 2016.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cetamina demonstrou efeitos terapêuticos positivos de acordo com o desfecho esperado. Foi possível comprovar que a utilização em dose única deste medicamento levou a uma melhora rápida e duradoura na motivação para a mudança nos usuários, em relação ao abandono do uso da cocaína e ou seus derivados, não havendo piora no estado de saúde mental dos participantes, mas sim a melhora.

Como pontos fracos, apesar do efeito terapêutico positivo e importante sobre a motivação do paciente em interromper o uso da droga e sustentar sua abstinência, infelizmente não foi possível determinar o tempo necessário entre aplicações seguintes da medicação a fim de manter esse efeito de forma estável e duradoura. Ao término do estudo (D30), a média do escore de protidão dos participantes (motivação) ainda permaneceu acima do nível encontrado anteriormente à intervenção, impossibilitando a avaliação completa da farmacodinâmica da cetamina para esta finalidade.

Mesmo alcançando um número amostral superior a alguns referenciais teóricos utilizados, ainda assim são necessários ensaios clínicos para expandir esses resultados e avaliar a eficácia dessa intervenção em uma amostra maior.

Em relação aos pontos fortes, este estudo pode incentivar futuramente a produção de novos embasamentos teóricos-científicos para um dia, chegarmos à criação de protocolos práticos. Para a realidade de muitos pacientes com transtornos relacionados à cocaína e/ou derivados que vivem em condições de vulnerabilidade social, uma opção terapêutica segura, de baixíssimo custo, com ação rápida, duradoura e eficaz, como esta, avaliada pelo nosso e por outros estudos, pode representar uma nova forma de acesso ao tratamento específico.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carta, M. G. ; Said, M.; Piras, M.; Moro, M. F. Une approche évolutionniste de la manie dans une perspective transculturelle [An evolutionist approach of mood disorders from a transcultural perspective]. **Encephale**. 45(6):530-532, 2019. doi:10.1016/j.encep.2018.12.002

Edwards, N. J. et al. Circuit specificity in the inhibitory architecture of the VTA regulates cocaine-induced behavior [published correction appears in Nat Neurosci. 2017 Jul 26;20(8):1189]. **Nat Neurosci**. 20(3):438-448, 2017. doi:10.1038/nn.4482

Kanaan, R. A. A. Freud's hysteria and its legacy. **Handb Clin Neurol**. 139:37-44, 2016. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00004-

Schatzberg, A. F.; Cole, J. O.; DeBattista, C. **Manual de psicofarmacologia clínica**. tradução Celeste Inthy. – 6. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2009.

Micoulaud-Franchi, J. A. et al. Making psychiatric semiology great again: A semiologic, not nosologic challenge. **Encephale**. 44(4):343-353, 2018. doi:10.1016/j.encep.2018.01.007

Shorter, D.; Domingo, C. B.; Kosten, T. R. Emerging drugs for the treatment of cocaine use disorder: a review of neurobiological targets and pharmacotherapy. **Expert Opin Emerg Drugs**. 220(1):15-29, 2015. doi:10.1517/14728214.2015.985203

UNODC. World Drug Report 2019. Vienna: [s.n.], 2019.

## ANEXO A – Aprovação do projeto pelo CEP - UFV



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA E ABSTINÊNCIA DE COCAÍNA E DERIVADOS

**Pesquisador:** Camilo Amaro de Carvalho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 03062518.0.0000.5153

**Instituição Proponente:** Departamento de Medicina e Enfermagem

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.189.433

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto na área de Ciências da Saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

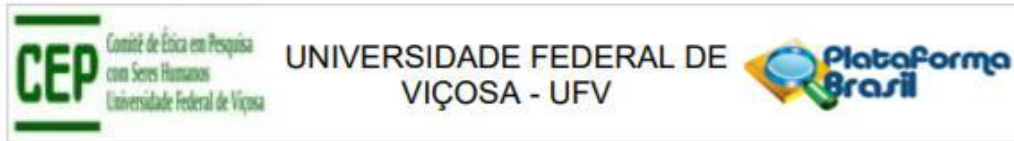
De acordo formulário online: "Objetivo Primário: Avaliar o tratamento com cetamina no transtorno por dependência e/ou abstinência de cocaína e derivados.

Objetivo Secundário: Avaliar o efeito da intervenção sobre a motivação de usuários de cocaína e/ou derivados em absterem-se do uso com o tratamento após a administração de uma única dose do medicamento; Identificar os efeitos adversos da administração de cetamina no grupo em estudo; Estimar, a partir intervenção, da evolução dos sintomas e da motivação dos pacientes, o tempo médio de efeito terapêutico da medicação e assim o tempo médio necessário entre administrações de cetamina para sustentar o efeito terapêutico desejado."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo formulário online: "Riscos: Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em relação aos efeitos adversos conhecidos durante a administração de cetamina na dose preconizada no estudo - vertigem, sensação de euforia, de relaxamento, visão turva, sonolência, confusão mental ou formigamento de extremidades - (PERRY et al., 2007); ao tempo de permanência em ambiente hospitalar, apesar de se tratar de um ambiente de enfermaria separado fisicamente dos demais

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 3.189.433

(quartos exclusivos para os leitos de retaguarda psiquiátrica); e também o risco relacionado à administração subcutânea de medicamentos (dor local, desconforto com a agulha e hiperemia no local da aplicação). Para minimizar os riscos relacionados aos efeitos e eventos adversos da administração do medicamento e do percurso em ambiente hospitalar, todos os procedimentos serão realizados por profissionais da enfermagem já treinados em práticas hospitalares (enfermeiros, médicos, técnicos de enfermagem e auxiliares de enfermagem); durante a administração da medicação o paciente será orientado a permanecer deitado, em repouso; quaisquer sintomas adversos apresentados serão medicados se necessário; além disso será oferecido atendimento médico e intervenções sem nenhum custo em caso de intercorrências. Destaca-se ainda o risco de o participante não compreender os questionários que serão aplicados ou as informações do TCLE. Para minimizar esse risco, o pesquisador esclarecerá todas as dúvidas sobre as perguntas que constam nos questionários e escalas, e também com relação ao termo de consentimento livre e esclarecido. Com relação ao risco de constrangimento ao responder os questionários/escalas de avaliação, será considerada como medida para se diminuir esse desconforto a opção por não responder a qualquer pergunta, sem que isso cause prejuízo algum ao participante. Após a realização do estudo, os pacientes serão contra-referenciados para o seu ambulatório ou CAPS-AD do município de origem e em momento algum do trabalho serão suspensos os medicamentos já em uso pelo paciente.

**Benefícios:** Os achados da pesquisa poderão propiciar inovação na área da saúde através da contribuição para a elaboração de uma ferramenta terapêutica até então inédita para o tratamento dos transtornos mentais e comportamentais relacionados ao uso de cocaína e derivados."

**Avaliação:** riscos e benefícios adequadamente descritos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

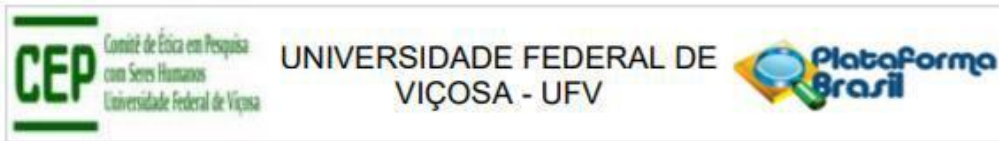
Para alcançar objetivos, os participantes serão submetidos à droga cetamina, por primeira vez em ambiente hospitalar. Novas avaliações serão realizadas em ambulatório.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador apresentou:

- Folha de rosto
- Formulário online
- Autorização do responsável legal da instituição envolvida
- Questionários
- Projeto
- TCLE-modificado

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 3.189.433

- Carta-resposta
- Cronograma
- Orçamento

Considerações sobre os termos: adequadamente descritos.

**Recomendações:**

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

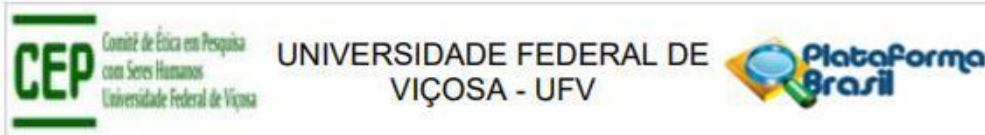
Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site [www.cep.ufv.br](http://www.cep.ufv.br)). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1243140.pdf	21/12/2018 21:26:24		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	14/12/2018 20:56:10	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Cronograma	cronogramamodificado.pdf	14/12/2018 20:54:42	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	projetomodificado.pdf	14/12/2018	RONALDO	Aceito

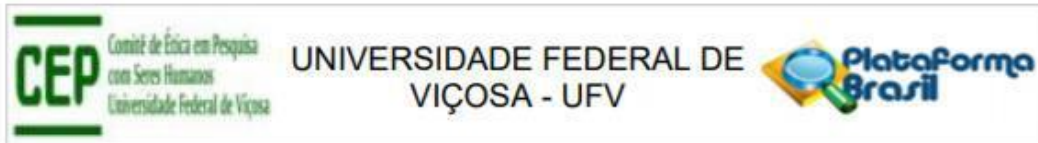
**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** [cep@ufv.br](mailto:cep@ufv.br)



Continuação do Parecer: 3.189.433

Brochura Pesquisa	projetomodificado.pdf	20:54:17	CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadomodificado.pdf	14/12/2018 20:53:58	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemodificado.pdf	14/12/2018 20:53:19	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	16/11/2018 12:30:25	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	10/11/2018 09:31:57	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	refuys.pdf	10/11/2018 09:30:38	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	refperry.pdf	10/11/2018 09:30:26	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	refdakwartres.pdf	10/11/2018 09:30:12	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	refdakwardois.pdf	10/11/2018 09:29:51	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	refdakwarum.pdf	10/11/2018 09:29:15	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	formulario.pdf	10/11/2018 09:27:58	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	escalaurica.pdf	10/11/2018 09:27:41	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Outros	escalaeas.pdf	10/11/2018 09:27:11	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	10/11/2018 09:24:00	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisador.pdf	10/11/2018 09:23:30	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e	hsp.pdf	10/11/2018 09:23:20	RONALDO CASCELLI SCHELB	Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 3.189.433

Infraestrutura	hsp.pdf	10/11/2018 09:23:20	SCALLA PEREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ufv.pdf	10/11/2018 09:23:12	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Orçamento	recursos.pdf	10/11/2018 09:23:04	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	10/11/2018 09:22:55	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto.pdf	10/11/2018 09:22:45	RONALDO CASCELLI SCHELB SCALLA PEREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VICOSA, 11 de Março de 2019

**Assinado por:**

**Maria da Conceição Aparecida Pereira Zolnier  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

**ANEXO B – Comprovante de aceite do artigo original pela revista**

Prof. Dr. Marcelo Barcellos da Rosa  
Editor-chefe Ciência e Natureza  
Universidade Federal de Santa Maria  
Campus UFSM, Santa Maria, RS  
CEP 97105-900  
e-mail: [marcelo.b.rosa@ufsm.br](mailto:marcelo.b.rosa@ufsm.br)  
[marcelobdrosas@gmail.com](mailto:marcelobdrosas@gmail.com)  
Fone: +55-55-3220-8066

Santa Maria, RS, 04 de maio de 2020.

**CARTA DE ACEITE**

*Declaro para os devidos fins, que o artigo intitulado **Ketamine in the treatment of cocaine use disorders**, de autoria de **Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira, Emanuelle Emília Ferreira Parreiras, Davi Cascelli Schelb Scalla Pereira, Joao Eduardo Cascelli Schelb Scalla Pereira, Thaila Vidal de Oliveira, Leonardo Pereira Junqueira, Valdinei Godinho Pereira, Marcelo Barcellos da Rosa, Tiago Ricardo Moreira, Marilene de Oliveira Fani Amaro, Bruno David Henriques, Camilo Amaro de Carvalho**, foi **ACEITO** para publicação na Revista *Ciência e Natureza* da Universidade Federal de Santa Maria, RS.*



Prof. Marcelo Barcellos da Rosa  
(Editor-chefe Ciência e Natureza)

## ANEXO C – Formulário de Avaliação Geral

### 7. ANEXOS

#### 7.1 ANEXO I

#### Formulário de Avaliação Geral (MODELO)

<b>Nome</b>				
<b>Data da avaliação</b>				
<b>Sexo</b>				
<b>Data de nascimento</b>				
<b>Cidade de Residência</b>				
<b>Escolaridade</b>	<input type="checkbox"/> Sem estudo <input type="checkbox"/> Fund. incompleto <input type="checkbox"/> Fund. completo <input type="checkbox"/> Ensino m. incompleto		<input type="checkbox"/> Ensino médio completo <input type="checkbox"/> Ensino sup. completo <input type="checkbox"/> Ensino sup. incompleto	
<b>Residência</b>	<input type="checkbox"/> Casa	<input type="checkbox"/> Apartamento	<input type="checkbox"/> Abrigo	<input type="checkbox"/> Morador de rua
<b>Mora com</b>	<input type="checkbox"/> Pais		<input type="checkbox"/> Amigos	<input type="checkbox"/> Outros
	<input type="checkbox"/> Outros familiares		<input type="checkbox"/> Sozinho	
<b>Droga ilícita utilizada atualmente e tempo de uso</b>	<input type="checkbox"/> Cocaína		<input type="checkbox"/> Crack	
	<input type="checkbox"/> Merla		<input type="checkbox"/> Oxi	
	<input type="checkbox"/> Maconha		<input type="checkbox"/> Álcool	
	<input type="checkbox"/> Tabaco			
<b>Droga ilícita utilizada atualmente e quantidade de uso</b>	<input type="checkbox"/> Cocaína		<input type="checkbox"/> Crack	
	<input type="checkbox"/> Merla		<input type="checkbox"/> Oxi	
	<input type="checkbox"/> Maconha		<input type="checkbox"/> Álcool	
	<input type="checkbox"/> Tabaco			
<b>Última droga ilícita utilizada e tempo de abstinência</b>	<input type="checkbox"/> Cocaína		<input type="checkbox"/> Crack	
	<input type="checkbox"/> Merla		<input type="checkbox"/> Oxi	
	<input type="checkbox"/> Maconha		<input type="checkbox"/> Álcool	
	<input type="checkbox"/> Tabaco			
<b>Comorbidade(s)</b>				
<b>Medicamentos em uso</b>				

## ANEXO D – Escala URICA

### 7.2 ANEXO II

#### Escala URICA para Drogas Ilícitas (University Rhode Island Change Assessment) URICA PARA ILÍCITAS

Por favor, leia cuidadosamente as frases abaixo. Cada afirmação descreve a maneira como você pode pensar (ou não pensar) o seu comportamento com relação às drogas. Favor indicar o grau que você concorda ou discorda de cada afirmação. Em cada questão, faça sua escolha pensando em como você se sente agora, não como você se sentia no passado nem como gostaria de sentir.

Existem CINCO possíveis respostas para cada um dos itens do questionário: Discordo Extremamente, Discordo, Indeciso, Concordo e Concordo Extremamente. Circule o número que melhor descreve o quanto você concorda ou discorda de cada afirmação.

Existem CINCO possíveis respostas	Discordo Extremamente	Discordo	Indeciso	Concordo	Concordo Plenamente
1. Eu não estou com um problema com relação ao meu uso de drogas.	1	2	3	4	5
2. Eu estou fazendo algum esforço para melhorar meu problema com as drogas.	1	2	3	4	5
3. Eu estive pensando que eu devia mudar algo com relação ao meu uso de drogas.	1	2	3	4	5
4. Eu sei que eu preciso trabalhar no meu problema em relação às drogas.	1	2	3	4	5
5. Muitas pessoas usam drogas, eu não penso que isso seja um problema para mim.	1	2	3	4	5
6. Eu espero poder entender melhor meu problema com relação às drogas.	1	2	3	4	5
7. Eu talvez tenha alguns problemas com relação ao meu uso de drogas, mas não há nada em que eu realmente precise mudar.	1	2	3	4	5
8. Eu realmente estou trabalhando duro para mudar meu comportamento com relação às drogas.	1	2	3	4	5
9. Eu tenho um problema com as drogas e eu realmente penso que eu deveria trabalhar nele.	1	2	3	4	5
10. Eu preciso fazer algo para evitar uma recaída.	1	2	3	4	5
11. Eu estou trabalhando na mudança do meu comportamento com relação às drogas.	1	2	3	4	5
12. Eu pensei que estava livre do meu problema com relação às drogas, mas não estou.	1	2	3	4	5
13. Eu gostaria de ter mais idéias de como solucionar o meu problema com as drogas.	1	2	3	4	5
14. Eu espero que eu encontre mais razões para mudar meu comportamento com relação às drogas.	1	2	3	4	5
15. Eu preciso de ajuda para manter as mudanças que consegui com relação ao meu uso de drogas.	1	2	3	4	5
16. Talvez eu tenha problemas com as drogas, mas não creio nisso.	1	2	3	4	5
17. Eu estou em dúvida sobre fazer algo com relação ao meu uso de drogas.	1	2	3	4	5
18. Eu realmente estou fazendo algo sobre o meu problema com as drogas.	1	2	3	4	5
19. Eu gostaria que fosse possível simplesmente esquecer os problemas em relação às drogas.	1	2	3	4	5
20. Às vezes, eu preciso me esforçar para prevenir uma recaída no meu problema com as drogas.	1	2	3	4	5
21. Estou frustrado, porque pensava ter resolvido meu problema com as drogas, mas não resolvi.	1	2	3	4	5
22. Eu tenho alguns problemas em relação às drogas, mas por que perder tempo pensando neles?	1	2	3	4	5
23. Eu estou ativamente trabalhando no meu problema em relação ao meu uso de drogas.	1	2	3	4	5
24. Eu estou preocupado em talvez não conseguir manter a minha mudança em relação às drogas.	1	2	3	4	5

## ANEXO E – EAS-40

### 7.3 ANEXO III

#### Escala de Avaliação de Sintomas (eAS-40)

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data do teste: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Item	Nem Um Pouco	Um Pouco	Muito	O quanto você está preocupado com:
1	0	1	2	Fraqueza ou tonturas
2	0	1	2	Dores no coração ou no peito
3	0	1	2	Sentir medo em espaços abertos ou nas ruas
4	0	1	2	Pensamentos de acabar com a própria vida
5	0	1	2	Repentinamente sentir medo sem razão
6	0	1	2	Ter medo de sair de casa sozinho
7	0	1	2	Dores nas costas e quadris
8	0	1	2	Sentir-se sem importância
9	0	1	2	Sentir medo
10	0	1	2	Náuseas, enjoos ou estômago ruim
11	0	1	2	Dores musculares (dor no corpo)
12	0	1	2	Sentir-se vigiado e comentado pelos outros
13	0	1	2	Ter que conferir e re-conferir o que fez
14	0	1	2	Sentir medo de andar de ônibus, metrô ou trens
15	0	1	2	Problemas para respirar
16	0	1	2	Ondas de calor ou frio
17	0	1	2	Ter que evitar certas coisas, lugares ou atividades que o amedrontam (dão medo)
18	0	1	2	Um "branco" na cabeça (ter uma incapacidade momentânea de raciocinar ou lembrar-se de algo)
19	0	1	2	Dormência ou formigamento em partes do corpo
20	0	1	2	Sentir-se sem esperança sobre o futuro
21	0	1	2	Dificuldade de concentração
22	0	1	2	Sentir fraqueza em partes do corpo
23	0	1	2	Sentir-se tenso ou travado
24	0	1	2	Sentir peso nos braços e pernas
25	0	1	2	Sentir-se desconfortável quando as pessoas o observam ou falam de você
26	0	1	2	Ter que repetir as mesmas ações como tocar, contar ou lavar
27	0	1	2	Ter desejos de quebrar ou destruir coisas
28	0	1	2	Sentir-se muito acanhado ou preocupado com os outros
29	0	1	2	Sentir-se inquieto numa multidão, fazendo compras ou no cinema
30	0	1	2	Sentir que tudo é um esforço
31	0	1	2	Ondas de terror ou pânico
32	0	1	2	Envolver-se frequentemente em discussões
33	0	1	2	Sentir nervosismo quando é deixado sozinho
34	0	1	2	Sentir-se solitário mesmo quando está acompanhado
35	0	1	2	Sentir-se tão agitado que não é capaz de parar quieto (de movimentar-se)
36	0	1	2	Gritar ou atirar coisas
37	0	1	2	Com medo de desmaiar em público
38	0	1	2	Nunca se sentir próximo a outra pessoa
39	0	1	2	Sentimentos de culpa
40	0	1	2	A ideia de que há algo errado com sua mente

## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Você será instruído(a) quanto as medidas para reduzir e eliminar algumas das possíveis ocorrências de efeitos adversos, e caso seja necessário será prontamente atendido(a), medicado(a) e reorientado(a) para a melhora do desconforto apresentado.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em relação ao percurso no ambiente hospitalar e aos efeitos adversos já citados acima (vertigem, sensação de euforia, de relaxamento, visão turva, sonolência, confusão mental ou formigamento de extremidades); ao tempo de permanência em ambiente hospitalar, apesar de se tratar de um ambiente de enfermaria separado fisicamente dos demais (quartos exclusivos para os leitos de retaguarda psiquiátrica); e também o risco relacionado à administração subcutânea de medicamentos (dor local, desconforto com a agulha, e vermelhidão no local da aplicação). Para minimizar os riscos relacionados aos efeitos e eventos adversos da administração do medicamento e do percurso em ambiente hospitalar, todos os procedimentos serão realizados por profissionais da enfermaria já treinados em práticas hospitalares (enfermeiros, médicos, técnicos de enfermagem e auxiliares de enfermagem); durante a administração da medicação o sr.(a) será orientado a permanecer deitado(a), em repouso; quaisquer sintomas adversos apresentados serão medicados se necessário; além disso será oferecido atendimento médico e intervenções sem nenhum custo em caso de intercorrências. Destaca-se ainda o risco de o sr.(a) não compreender os questionários que serão aplicados ou as informações presentes neste termo. Para minimizar esse risco, o pesquisador esclarecerá todas as suas dúvidas sobre as perguntas que constam nos questionários e escalas, e também as dúvidas com relação a este termo de consentimento livre e esclarecido.

Como descrito acima, o sr.(a) participará da pesquisa por um prazo estimado de 30 (trinta) dias, incluindo nesse tempo a intervenção hospitalar nos primeiros 2 (dois) dias, e as 3 (três) consultas de acompanhamento para reavaliação. Apesar disso, você poderá manter contato com o pesquisador (médico) para o esclarecimento de dúvidas ou orientações pelo tempo desejado, mesmo após o término das consultas, através das informações de contato disponibilizadas no último parágrafo deste termo. Após a realização do estudo, o sr.(a) será encaminhado de volta para o seu ambulatório ou CAPS-AD do município de origem, lembrando que em momento algum do trabalho serão suspensos os medicamentos já em uso pelo sr.(a). Além disso, existe ainda o risco de constrangimento em responder as perguntas dos questionários e escalas de avaliação; para minimizar este desconforto, o sr.(a) poderá não responder a qualquer pergunta que for feita. Isso não lhe causará prejuízo algum.

Os benefícios dessa pesquisa incluem a elaboração de novas modalidades terapêuticas para o tratamento da dependência/abstinência de cocaína e seus derivados, transtorno que atinge centenas de milhares de pessoas e suas famílias; a avaliação dos efeitos da cetamina utilizada em dose única, que é uma medicação de baixo custo para auxiliar nesse tratamento e contribuir para a solução de um problema de saúde tão presente em nosso meio.

Para participar deste estudo, sua privacidade e identidade serão mantidas em sigilo, e você não terá nenhum custo nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, diante de eventuais intercorrências identificadas e comprovadamente decorrentes da metodologia da pesquisa, você terá preservado o seu direito à indenização. Por fim, você deve se declarar VOLUNTÁRIO(A) e tem garantida plena liberdade de recusar-se a participar em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma como é atendido(a) pelo pesquisador. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada e, caso esses resultados sejam positivos, você poderá ter direito ao acesso contínuo ao medicamento para o seu uso futuro em tratamento de acordo com futuras diretrizes terapêuticas que advirem e que estiverem de acordo com a finalidade deste estudo. Por se tratar de um medicamento já utilizado com

outras finalidades terapêuticas, é importante ressaltar que o direito a esse acesso será válido apenas para as indicações e forma de utilização abordada por esta pesquisa (uso subcutâneo da cetamina, em dose única, para o tratamento de dependência e/ou abstinência de cocaína e derivados). Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar. O nome ou o material que indique sua participação não serão liberados sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Departamento de Medicina e Enfermagem (UFV) e a outra será fornecida ao sr.(a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, e depois desse tempo serão destruídos.

Os pesquisadores tratarão a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial, à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, contato \_\_\_\_\_ declaro que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa "USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA E ABSTINÊNCIA DE COCAÍNA E DERIVADOS" de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas. Se eu tiver qualquer sintoma e/ou sinal associados com a pesquisa, deverei contatar o pesquisador Ronaldo Cascelli Schelb Scalla Pereira, CRM 53983, telefone (32) 98829-6695.

Muriaé, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

**Assinatura do Participante**

Nome do Pesquisador Responsável: Camilo Amaro de Carvalho  
Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem, Campus Universitário, CEP: 36.570-900.  
Telefone: 31-3899-4083  
Email: camiloamaro@yahoo.com.br

**Assinatura do Pesquisador**

**Em caso de discordância ou irregularidades sob o aspecto ético desta pesquisa, você poderá consultar:**

**CEP/UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos**

Universidade Federal de Viçosa

Edifício Arthur Bernardes, piso inferior

Av. PH Rolfs, s/n – Campus Universitário CEP: 36570-900

Viçosa/MG

Telefone: (31)3899-2492 Email: cep@ufv.br