

ANA LÚCIA MELO COSTA
CELI DE SOUZA
DENIS ROSSMANN DOMENISKI
HELOÍSA JÓRGEA DA SILVA E SOUZA
JULIANA LAZZAROTTO
SAMARA COSTA GOMES

ATUALIZAÇÕES EM FARMACOTERAPIA PARA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado à Universidade
Federal de São Paulo - Escola
Paulista de Medicina para
obtenção do título de especialista
em Dependência Química

São Paulo
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E PSICOLOGIA MÉDICA
UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS

ATUALIZAÇÕES EM FARMACOTERAPIA PARA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Orientador: Prof. Dr. Hamer Nastasy Palhares Alves

DEDICATÓRIA

A todos.
Brindemos à vida.

EPÍGRAFE

*Luta, esforço, sacrifício.
Todos os dias, a provação.
Eu bebo sim, é meu consolo...
Quisera eu ser grande,
Ser o Mundo,
Mas não sou...
O que sou então?*

*“Cotidiano”
Sam Gomes*

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Epígrafe.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	viii
INTRODUÇÃO.....	1
INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS.....	4
1 PRECONIZADAS NA SDA	4
1.1 Dissulfiram	4
1.2 Naltrexona	4
1.3 Acamprosato	6
2 – COM POSSÍVEL USO NA SDA	6
2.1 – Anticonvulsivantes	7
2.2.1 – Valproato de Sódio	7
2.2.2 – Topiramato	8
2.2.3 – Gabapentina	9
2.3 – Ansiolíticos	9
2.3.1 – Benzodiazepínicos	9
2.4 – Plantas no tratamento da SDA	10
2.4.1 – Plantas Brasileiras	11
2.4.1.1 – <i>Passiflora sp.</i>	11
2.4.1.2 – <i>Capsicum annum L</i>	12
2.4.1.3 – Ayahuasca	12
2.4.1.4 - <i>Duroia Genipoides Hookerf fil. Ex. K.</i> <i>Schuman</i>	12
2.4.1.5 – Tucupi	12

2.4.2 – Plantas Estrangeiras	13
2.4.2.1 – Café	13
2.5 – Inibidor do consumo de álcool	13
2.5.1 - Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).....	13
2.6 – Outras medicações	14
2.6.1 – Baclofen	14
2.6.2 – Magnésio	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

SDA - Síndrome de Dependência do Álcool

CID-10 - Código Internacional de Doenças 10ª Edição

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition

SAA - Síndrome de Abstinência do Álcool.

FDA - Food and Drug Administration

DSF - Dissulfiram

GABA - Ácido gama aminobutírico

NMDA - N-metil D-Aspartato

AMPA - Ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazole propiônico

GGT - Gama-glutamil transpeptidase sérica

BDZ - Benzodiazepínicos

GDNF - Glial cell line-derived neurotrophic factor

S-AST - Aspartato-aminotransferase

RESUMO

O presente trabalho reúne informações sobre a intervenção farmacológica no tratamento da Síndrome de Dependência Alcoólica (SDA) e na Síndrome de Abstinência Alcoólica (SAA), enfocando os medicamentos usados, sua prescrição, contra-indicações, efeitos colaterais, interações medicamentosas e sua atuação no sistema nervoso central.

O tratamento farmacológico, que colabora tanto para aumentar os períodos de abstinência como também prevenir as recaídas, deve ser um auxiliar associado a medidas psicossociais que levem em consideração a individualidade e as necessidades de cada paciente.

Este estudo abre espaço também a novas medicações para tratamento da SDA e a SAA bem como, ao uso das plantas, as quais apresentam futuro promissor por seu enorme potencial, a ser explorado para fins terapêuticos

INTRODUÇÃO

A problemática envolvendo o abuso e a dependência de álcool é considerada uma grave questão de saúde pública, tanto em nível nacional como mundial. Pesquisas demonstram que quanto maior é o consumo médio do álcool em determinada população, maior é a incidência de danos relacionados a este consumo (EDWARDS; MARSHALL; COOK, 1999). De acordo com dados do Relatório sobre a Saúde no Mundo de 2002, o álcool representa 4% da carga global de doenças.

Parte do amplo consumo é justificado pelo fato do álcool estar inserido na nossa cultura há séculos, e também por contar com grande aceitação social e permissividade (BESSA E ORGS, 2004).

De acordo com os dados obtidos a partir do I Levantamento Domiciliar realizado pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas) em 2001, estima-se que 11,2% da população brasileira são dependentes do álcool. Por este levantamento, também constatou-se que o número de homens é maior quando comparado ao de mulheres que fazem uso do álcool, sendo a porcentagem de dependentes do sexo masculino três vezes maior que do sexo feminino (CARLINI et al., 2001).

O álcool é considerado uma droga depressora do sistema nervoso central, estimulando seu maior sistema inibitório – o sistema GABA –, e inibindo o sistema glutamatérgico - o maior sistema estimulante do cérebro -, além de inibir a entrada de cálcio nas células, provocando inibição na despolarização celular (FIGLIE; BORDIN; LARANJEIRA, 2004).

É sabido que, embora seja a substância psicoativa mais consumida no Brasil, apenas uma parcela das pessoas que a consomem tornam-se dependentes. Alguns conseguem, ao longo da vida, fazer o que é denominado “uso seguro”, já outros desenvolverão uso abusivo, e uma parcela menor desenvolverá o quadro de Síndrome de Dependência Alcoólica (SDA).

Para fins de definição, “uso” pode ser considerado qualquer utilização, quer seja experimental, esporádico ou episódico. “Abuso” se refere ao uso seguido de algum tipo

de prejuízo, e “Dependência” é o consumo marcado pela perda de controle e ocorrência de graves e freqüentes problemas (FIGLIE; BORDIN; LARANJEIRA, 2004).

Em 1976, Edwards e Gross definiram a Síndrome de Dependência do Álcool não mais como algo unitário, mas como um fenômeno que depende de fatores biológicos, ambientais e culturais. Atualmente o CID-10 (Código Internacional de Doenças 10ª Edição) e DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition) utilizam esta definição. Para realizar o diagnóstico da SDA, é necessário que ao menos três, dentre os sete critérios abaixo relacionados, estejam presentes:

- Estreitamento de repertório;
- Saliência do comportamento de busca do álcool;
- Aumento da tolerância ao álcool;
- Sintomas de abstinência;
- Alívio ou evitação dos sintomas de abstinência pelo aumento de ingestão do álcool;
- Percepção Subjetiva da necessidade de beber;
- Reinstalação após a abstinência

Pessoas que fazem uso excessivo do álcool, no momento em que o cessam ou diminuem, ficam sujeitas a diversos sinais e sintomas, característicos de um quadro denominado Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Vários fatores influenciam seu aparecimento e evolução, como a vulnerabilidade genética, padrão de consumo, gênero e outras características biológicas e psicológicas. O primeiro passo no tratamento é justamente o manejo da SAA, podendo contribuir para a motivação do paciente e a continuidade do tratamento (LARANJEIRA et al., 2000).

Até este momento, três medicamentos foram aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da Síndrome de Dependência Alcoólica: dissulfiram, um medicamento de efeito aversivo, foi o primeiro a ser aprovado; a naltrexona, que funciona como um agonista opióide; e o acamprosato, que é um co-agonista de receptores de glutamato (RUBIO et al., 2001).

Estudos epidemiológicos e moleculares apontam a presença de fatores hereditários na gênese da dependência do álcool (MESSAS; VALLADA FILHO, 2004).

Pesquisas nesta área buscam compreender bases neurobiológicas da dependência, e são realizadas continuamente. Esse processo contribui também, para o lançamento de medicamentos que sejam destinados às pessoas pré-dispostas geneticamente ou não.

No momento de se pensar em estratégias para tratamento, é necessário levar em consideração, a individualidade e as necessidades de cada paciente (RIBEIRO; LARANJEIRAS; MESSAS, 2004).

O tratamento farmacológico, que pode tanto aumentar os períodos de abstinência como também prevenir as recaídas, funciona como um complemento às intervenções psicossociais que tradicionalmente utilizadas (GARBUTT et al., 1999) não sendo, portanto, isoladamente responsável pelos resultados positivos alcançados.

O objetivo deste trabalho é expor algumas medicações utilizadas no tratamento da síndrome de dependência do álcool e também apontar as perspectivas futuras de acordo com pesquisas realizadas e em andamento até o presente momento.

INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

1. Preconizadas na SDA

1.1 Dissulfiram

De acordo com Garver et al. (2000), o dissulfiram (DSF) é um medicamento de ação não-específico e irreversível sobre a inibição da enzima aldeído desidrogenase (ALDH2-1). Reage com seus grupos sulfahidril, decompondo o álcool até o estágio de acetaldeído. O mesmo, quando em excesso no organismo, causa reações indesejáveis – efeito dissulfiram-etanol - (CASTRO; BALTIERI, 2004) como o rash cutâneo, gosto metálico na boca, náuseas, diarreia, dor de cabeça e impotência (CASTRO; COUZI, 2006), podendo ocorrer, mais raramente, hipotensão severa, hepatotoxicidade, neuropatias motoras e parestesias (GARVER et al., 2000).

O tratamento só tem início se o indivíduo estiver abstinente por no mínimo 12 horas. A dose recomendada varia de 250mg a 500mg por dia, pelo período de um ano. Pode-se fazer uso de baixa dosagem por tempo prolongado (manutenção) ou de forma intermitente quando há situações de alto risco (CASTRO; BALTIERI, 2004). “O seu uso deve ser supervisionado e empregado como parte de um amplo programa de tratamento” (CASTRO; COUZI, 2006).

Foi o primeiro medicamento a ser aprovado pelo FDA (GARVER et al., 2000).

1.2 Naltrexona

A naltrexona é um antagonista opióide utilizado no tratamento do alcoolismo (CASTRO; BALTIERI, 2004), e segundo Srisurapanont e Janrusuraisin (2001 apud CASTRO; BALTIERI, 2004), este tipo de medicamento é usado para diminuir os efeitos prazerosos do álcool. Foi aprovada para tratamento da SDA pelo FDA em 1994 (Kranzler, 2000).

O álcool estimularia indiretamente a atividade opióide endógena ao promover a liberação dos peptídeos endógenos (encefalinas e bendorfinas) na

fenda sináptica. Através da atividade excitatória dos peptídeos endógenos, as sensações prazerosas do álcool seriam mediadas pela liberação de dopamina nas fendas sinápticas do núcleo accumbens. Outro mecanismo proposto é a atividade inibitória dos peptídeos endógenos sobre os interneurônios gabaérgicos, localizados na área tegmental ventral, que exercem efeitos inibitórios sobre os neurônios dopaminérgicos da área A10. A naltrexona atua como um antagonista competitivo nos receptores opióides. Dessa forma, a administração de antagonistas opióides reduziria o consumo de álcool através do bloqueio pós-sináptico dos receptores opióides μ , δ e κ nas vias mesolímbicas (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Indica-se na primeira semana, a ingestão de 25mg por dia para evitar ou diminuir possíveis efeitos adversos. Depois deste período a indicação é de 50mg ao dia. Os ensaios clínicos recomendam a ingestão por um período de 12 semanas (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Até o momento não está claro o impacto clínico da naltrexona, pois para alguns pode ser profundo, e para outros parece não trazer grandes benefícios (GARBUETT et al., 1999).

Pesquisas realizadas recentemente, mostram que bebedores com história familiar de alcoolismo foram mais beneficiados do que os bebedores sem histórico, tendo os efeitos estimulantes do álcool diminuídos após o tratamento com naltrexona (KING et al., 1997 apud JOHNSON, 2007).

Em testes laboratoriais com humanos, os resultados apontam a possibilidade de uma interferência dos aspectos genéticos nos efeitos da naltrexona, embora o constructo molecular ainda não esteja claro, carecendo de maiores pesquisas (JOHNSON, 2007).

É contra-indicado a portadores de doenças hepáticas agudas e crônicas e usuários de opióides. No caso de pacientes usuários de heroína, recomenda-se 7 dias de abstinência para o início da administração da naltrexona, e nos casos de uso de metadona, no mínimo 10 dias (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Estudos realizados por Chick et al. (2000), a naltrexona proporcionou redução da compulsão (craving) e a abstinência não foi realçada. Embora pareça ser discrepante, é possível compreender a ocorrência quando fazemos a relação entre o craving e o beber

pesado, pois pessoas em uso da naltrexona têm o primeiro reduzido, e por conseqüência, bebem menos pesadamente que, num efeito dialético, teriam a compulsão diminuída ao longo do tempo.

A maior eficácia da medicação está relacionada à sua administração em indivíduos que estão bebendo ativamente, sendo pouco indicada no contexto de prevenção das recaídas (KRANZLER, 2000).

1.3 Acamprosato

O Acamprosato é um medicamento bastante utilizado na Europa. Possui estrutura análoga ao GABA (ácido gama aminobutírico). Conforme Castro e Baltieri (2004), sua ação consiste na inibição da atividade excitatória glutamatérgica (receptores do glutamato) e também na expressão do gene c-fos.

A diminuição do consumo de álcool talvez esteja associada à redução de sintomas da síndrome de abstinência do álcool, uma vez que uma hiperexcitação do sistema nervoso central acompanha e, presumivelmente, causa a síndrome de retirada (CASTRO; COUZI, 2006).

Segundo estudos de Baltiere e Andrade (2003), o acamprosato mostrou-se seguro, bem tolerado e é mais eficiente que o placebo, quanto a manter a abstinência em pacientes dependentes do álcool.

O tratamento com acamprosato varia de 6 a 12 meses. Para pacientes com mais de 60kg, recomenda-se 2 cápsulas com 333mg em três períodos; quando abaixo de 60kg, a dose cai para 333mg divididos em 3 tomadas ao dia. Sua absorção é prejudicada pela ingestão de alimentos, por isso a administração deve ser em jejum (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Como efeito colateral, diarreia e cefaléia são freqüentemente relatados. Seu uso não é recomendado para gestantes ou pacientes com problemas hepáticos, já que sua metabolização ocorre no fígado (BALTIERE; ANDRADE, 2003).

2. Com Possível Uso na SDA

2.2 Anticonvulsivantes

2.2.1 Valproato de sódio

O valproato de sódio é um anticonvulsivante que potencializa a neurotransmissão GABAérgica, tanto pela intensificação da síntese e liberação do GABA ao atuar nos receptores GABA_A, quanto por meio da ativação da enzima glutâmica descarboxilase e inibição das enzimas que degradam o GABA. Por sua vez, esse mecanismo reduz a neurotransmissão glutamatérgica, bloqueando os receptores NMDA (N-metil D-Aspartato), ao inibir a proteinoquinase C (CASTRO; COUZI, 2006).

Os ensaios clínicos randomizados com valproato de sódio indicam que se trata de uma IF eficaz na redução dos sintomas da SAA, especialmente as convulsões, quando em comparação com placebo, BDZs (lorazepam) e outros anticonvulsivantes (carbamazepina e fenobarbital) nas doses terapêuticas de 1.200mg/dia, além de níveis séricos em torno de 50 a 100µg/ml. Também pode ser eficaz na redução dos sintomas da Síndrome de Abstinência Protraída, contudo apresenta a desvantagem das taxas elevadas de abandono em decorrência das altas doses no início do tratamento, que aumentam os efeitos adversos (CASTRO; COUZI, 2006).

“O valproato de sódio apresenta efeitos adversos importantes, em especial, leucopenia, plaquetopenia e mais raramente anemia aplástica” (BRASIL; BELISÁRIO FILHO, 2000), por isso é recomendado monitoramento cuidadoso da contagem de plaquetas. É importante haver também o monitoramento das enzimas hepáticas principalmente nos primeiros seis meses de uso (CASTRO; COUZI, 2006), pois “o valproato é hepatotóxico, principalmente em crianças mais jovens” (BRASIL; BELISÁRIO FILHO, 2000).

Segundo Castro e Couzi (2006) o valproato é contra-indicado em pacientes com cirrose hepática (com ou sem hipertensão porta) e gravidez.

2.2.2 Topiramato

O topiramato é aprovado pelo FDA como anticonvulsivante. Em recentes estudos tem mostrado pontencial para o tratamento da SDA (JOHNSON et al, 2007; MIRANDA et al., 2007). “Antagonista do receptor ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazole propiônico (AMPA) de glutamato, que reduz a propriedade de reforço positivo relacionada ao consumo de etanol (CASTRO E BALTIERI, 2004)”.

Para a SDA, acredita-se que o topiramato atua por duas vias, uma delas seria a inibição de “liberação da dopamina no núcleo *accumbens*, através da potencialização da neurotransmissão GABAérgica” (CASTRO; COUZI, 2006). A mesma “é mediada pelo aumento do influxo de íons Cl^- nos sítios não-BDZs localizados nos receptores $GABA_A$ ” (CASTRO; COUZI, 2006); a outra seria “redução da administração crônica do álcool ao inibir a atividade glutamatérgica no núcleo *accumbens*, através de sua ação antagonista dos receptores AMPA/cainato (CASTRO; COUZI, 2006).

Estudo randomizado e duplo-cego de Johnson et al. (2007), com população heterogênea, e diversificada geograficamente de dependentes de álcool, comparou a eficácia do topiramato (300mg/dia) com placebo por 14 semanas e verificou que o mesmo foi mais eficaz na redução do beber pesado, craving e diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT) que o placebo, mostrando-se um medicamento seguro e consistente para o tratamento de indivíduos com diversos subtipos de SDA.

Efeitos adversos mais relatados foram: parestesia, perversão tátil, anorexia, fadiga, insônia, dificuldade de concentração, atenção e memória, nervosismo, sonolência, diarréia e prurido, sendo que, os maiores índices de ocorrência costumam acontecer no início, e na oitava semana de tratamento (CASTRO; COUZI, 2006; JOHNSON et al., 2007).

O que se espera em próximos estudos é traçar a dose terapêutica do topiramato (menor que 300mg por dia), já que a mesma é diretamente proporcional aos efeitos adversos (CASTRO; COUZI, 2006; JOHNSON et al., 2007).

2.2.3 Gabapentina

A gabapentina é um anticonvulsivante e, segundo estudos pré-clínicos, possui propriedades para uso no tratamento da SAA. É considerado seguro no alívio da ansiedade e diminuição de convulsões. Os efeitos colaterais são leves, não interage com álcool, além de não ser metabolizada pelo fígado, possibilitando sua administração a pacientes com problemas hepáticos (BAILEY; MOLLEMAN; LITTLE, 1998; CASTRO; COUZI, 2006).

A dose de adaptação é de 400mg, divididos em 3 tomadas, nos 3 primeiros dias; no dia 4, os 400mg são ingeridos em dois períodos (12 em 12 horas); e no quinto dia, o paciente passa a tomar os 400mg uma vez ao dia (CASTRO; COUZI, 2006).

Seu mecanismo de ação não é conhecido, mas

supõe-se que aumente a neurotransmissão GABAérgica ao promover aumento da síntese e liberação do GABA através da ligação às subunidades dos canais de cálcio tipo L, restaurando a ação inibitória do sistema GABAérgico sobre o NA. Postula-se que também exerça ação inibitória sobre o sistema glutamatérgico (TAYLOR et al., 1998; JOHNSON et al 2005 apud CASTRO; COUZI, 2006).

Apesar dos bons resultados, é ideal haver mais pesquisas para que a gabapentina venha a ser utilizada na prática clínica (CASTRO; COUZI, 2006).

2.3 Ansiolíticos

2.3.1 Benzodiazepínicos

“Os ansiolíticos/hipnóticos do grupo dos benzodiazepínicos (BDZ) são prescritos com grande frequência para adultos, por serem eficazes em quadros de ansiedade e bons indutores do sono” (BRASIL; BELISÁRIO, 2000).

A escolha do BDZ é baseada em sua meia-vida plasmática, afinidade do mesmo pelo receptor benzodiazepínico e sua potência (BRASIL; BELISÁRIO, 2000; HIRAO et al., 2008).

Os BDZ são bem tolerados, mas possuem efeitos colaterais importantes. Os mais comuns são amnésia anterógrada, relaxamento muscular, interação com o álcool, dependência e conseqüentemente, síndrome de retirada (HIRAO et al, 2008).

Os BDZ atuam especificamente no GABA - o principal neurotransmissor do sistema nervoso central -, organizando a atividade, por meio da ligação com seu sítio específico, os receptores GABA_A. Ocorre então, a abertura dos canais de cloro promovendo hiperpolarização da célula. A partir dessa hiperpolarização aumenta a ação GABAérgica inibitória no sistema nervoso central (SUZDAK et al., 1986; HIRAO et al., 2008).

Um BDZ de escolha para o tratamento da SAA de leve a severa, com *delirium tremens*, é o diazepam, por ser um fármaco de meia-vida plasmática longa - conforme Bertelli (1995) relata -, obtendo-se bons resultados. Na crise, é administrado até 10mg a cada 2hs nas primeiras 24 h, suspendendo nos horários em que o paciente estiver calmo. É realizada a retirada lenta e gradual, cerca de 10% ao dia, verificando a intensidade dos sintomas de abstinência (Cordioli, 2005).

Sua absorção é rápida. A curva do tempo da concentração plasmática do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial veloz e intensa, com uma meia-vida que pode chegar à 3h, e de 20 à 80h na fase terminal prolongada (Cordioli, 2005).

2.4 Plantas no tratamento da SDA

O uso de plantas para fins medicinais remonta em aproximadamente 60.000 anos. Nas antigas civilizações, o processo de doença e cura era associado com o poder divino. Um exemplo “são os físicos gregos, como o Theoprastus, o qual era um seguidor de Asclepius, o Deus da Medicina, por isso, a forte ligação do poder de cura das plantas com os deuses” (Gossell-Williams; Simon; West, 2006).

2.4.1 Plantas brasileiras

O Brasil é um país conhecido por sua rica biodiversidade, abrangendo 19% da flora mundial (CARLINI et al., 2006). Grande parte é encontrada na região amazônica, onde uma parcela significativa de sua população tem por tradição a utilização de plantas para fins terapêuticos, oriunda de sua origem racial e étnica. Devido a essa enorme quantidade de plantas existente no país, o Brasil tem grande potencial para descoberta de novas drogas, porém, até o momento, segundo Carlini et al. (2006) “poucas plantas brasileiras são utilizadas e há poucos, senão nenhum estudo científico provando a eficácia terapêutica alegada”.

2.4.1.1 *Passiflora sp*

Mais comumente encontrado em regiões quentes e tropicais, o gênero *Passiflora* compreende 500 espécies, sendo mais conhecida a *Passiflora incarnata*, muito utilizada na homeopatia (NASSIRI-ASL; SHARIATI-RAD; ZAMANSOLTANI, 2007). Seu extrato apresenta um potente efeito ansiolítico e sedativo (YULDASHEVA, 2005). De acordo com Dhawan, Kumar e Sharma (2002, apud CARLINI et al., 2006), uma parte da benzoflavona da *Passiflora Incarnata* reduz a síndrome de abstinência, sendo utilizada para uso crônico de álcool.

Outra espécie apresenta uso clínico similar, a *Passiflora quadrangularis L.* (CASTRO et al, 2007). Um estudo realizado por Castro et al (2007), uma solução hidroalcoólica da mesma, demonstrou exercer efeito ansiolítico em ratos. Com grande uso popular, “o chá de suas folhas é indicado como “tranqüilizante e sedativo” para insônias e ataques nervosos. É também utilizado para tratamento do alcoolismo crônico e *delirium tremens*” (ALZUGARAI; ALZUGARAY, 1983; BALBACHAS, 1957; BALBACH, n.d.; FOSSAT, n.d., apud CARLINI et al., 2006).

2.4.1.2 Capsicum annum L.

Outra planta mencionada por Carlini et al. (2006) com possível possibilidade para tratamento de *delirium tremens* é o *Capsicum annum L.*, e também apresenta propriedades quando misturado ao pó da “cascarrilha” (*Crotton sp.*) e do “ruibarbo” (*Rheum palmatum L.*) (BALMÉ, 1978 apud CARLINI et al, 2006).

2.4.1.3 Ayahuasca

Segundo Grob et al. (1996) e Carlini, (2003 apud CARLINI et al., 2006) a bebida Ayahuasca, utilizada em rituais religiosos como o “Santo Daime” e “União do Vegetal”, é usada pelos seus seguidores para reverter o uso precedente de álcool e cigarros.

2.4.1.4 Duroia Genipoides Hookerf fil. Ex. K. Schuman

A *Duroia genipoides Hookerf fil. ex. K. Schuman* é usada pelos índios Tikuna (Brasil) para tratar a ressaca e dor de cabeça, após intoxicação alcoólica. (Schultes; Raffauf, 1990 apud Carlini et al., 2006).

2.4.1.5 Tucupi

Tucupi é uma bebida oriunda da mistura de duas outras plantas, a mandioca (*Manihot Crantz*) e Jambu (*Spilanthes acmella (L.) Murray*), consumida no norte do Brasil para diminuir os sintomas da “ressaca” após grande consumo de álcool (CARLINI et al., 2006). De acordo com Bobby, Indira (2004 apud CARLINI et al., 2006), a mandioca administrada na dieta de ratos demonstrou um efeito redutor da toxicidade hepática induzida pelo álcool.

2.4.2 Plantas estrangeiras

2.4.2.1 Café

O café (*Coffea arabica* L.) é uma bebida apreciada e bastante consumida no país. No tratamento da SAA mostra utilidade por apresentar “correlação negativa entre a ingestão do café e a incidência de cirroses” (KLATSKY; ARMSTRONG; FRIEDMAN, 1993 apud CARLINI et al., 2006). Há relação também entre sua ingestão e o abuso do álcool, quando bebedores regulares de café mostram-se menos propensos ao uso (SANTOS; VIEIRA; LIMA, 1991, apud CARLINI et al., 2006).

2.5 Inibidor do Consumo de Álcool

2.5.1 Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

Em pesquisa realizada por Carnicella et al. (2008), ratos receberam injeções na área tegmental ventral de uma substância denominada pela sigla GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor). Trata-se de um fator de crescimento essencial para a formação dos rins e dos neurônios motores (AIRAKSINEM; SAARMA, 2002, apud CARNICELLA et al., 2008), e embora tenha atuação no sistema nervoso central, sua função no desenvolvimento e manutenção dos neurônios dopaminérgicos in vivo permanece obscura (JAIN et al., 2006; LI et al., 2006, apud CARNICELLA et al., 2008).

Os ratos submetidos ao estudo foram previamente induzidos a, voluntariamente, ingerir altas doses de álcool. Após 24 sessões, os ratos foram treinados a pressionar a alavanca para receber uma solução de 20% de álcool. Observou-se que a administração da injeção de GDNF na área tegmental ventral, 3 horas antes da sessão reduziu a ingestão do álcool, mostrando ser rápido e persistente este efeito (CARNICELLA et al., 2008).

Um aspecto interessante abordado pela pesquisa, é que estes mesmos ratos também receberam uma solução com açúcar após a aplicação da GDNF, e o interesse por essa substância não diminuiu como ocorreu com a ingestão do etanol. Esses resultados sugerem que a aplicação da GDNF na área tegmental ventral tem uma atuação específica nos processos aditivos, sobretudo ligados ao álcool, o objeto do estudo, mas não em todos os mecanismos de recompensa ou motivação (CARNICELLA et al., 2008).

A fim de determinar a especificidade da ação do GDNF na área tegmental ventral, aplicaram também a substância numa área próxima, especificamente na substância nigra. Quando aplicada nesta área, as respostas de ingestão de álcool não foram alteradas, sugerindo que a redução na ingestão do álcool ocorre quando as microinjeções de GDNF são aplicadas especificamente na área tegmental ventral (CARNICELLA et al., 2008).

A partir desse importante estudo, é esperado que o uso potencial da GDNF abra caminho para futuras pesquisas sobre medicações destinadas ao tratamento do abuso e dependência do álcool, e, sobretudo como coadjuvante em prevenção às recaídas, ocorrência tão comum em doenças crônicas, como a SDA.

2.6 Outras medicações

2.6.1 Baclofen

Desenvolvido e aprovado pelo FDA para tratamento da espasticidade (TEIVE; ZONTA; KUMAGAI, 1998), o baclofen revela-se com propriedades para o tratamento da SDA, por sua ação moduladora sobre a neurotransmissão GABAérgica, o que proporciona diminuição dos sintomas de abstinência e do craving em pacientes dependentes (AMEISEN, 2004; ADDOLORATO et al., 2002).

Há um estudo de Colombo et al. (2002), o qual mostra que o baclofen torna uma solução alcoólica menos atraente para os ratos, por supostamente prevenir o reforço

positivo, impedindo a atividade nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos pelo álcool.

Um possível controle na ansiedade é citado por Ameisen (2004) e Addolorato et al (2002).

A dosagem recomendada é de 40 até 80mg/dia em situações de alto risco, mas segundo o relato de caso de Ameisen (2004), onde ele mesmo foi o objeto de estudo, chegou à dose de 270mg/dia por 37 dias, e pela primeira vez teve redução do craving. Embora o mesmo tenha relatado como principal efeito colateral sonolência, são necessários mais estudos para estabelecer os limites de exposição aceitáveis para o tratamento da síndrome de dependência do álcool.

2.6.2 Magnésio

Fato comum em quadros de alcoolismo é a deficiência de vitaminas e sais minerais no organismo, dentre eles, o magnésio (BURGOS, 2002). A falta deste elemento está envolvida no aumento dos níveis de aspartato-aminotransferase (S-AST) em alcoolistas, e possivelmente teria algum envolvimento na depressão e desordens afetivas, por ser regulador da entrada de íons Ca^{2+} nos canais de cálcio dos neurônios (BEHEIRY; PUIL, 1990; POLESZAK et al., 2006).

Na Finlândia foi realizado um experimento randomizado com um grupo-controle e um duplo-cego utilizando pacientes de uma unidade de desintoxicação em Helsinki, Finlândia (Toolo A-Clinic and Detoxification Unit) a fim de estudar o efeito do magnésio. Inicialmente foram tratados os sintomas da SAA e então receberam por oito semanas 500mg de magnésio dividido em 2 tabletes, e igualmente com placebo. As avaliações foram feitas no início e no final do período de tratamento com a introdução do magnésio. Após o tratamento, constatou-se que os níveis do soro de magnésio eram mais elevados e os níveis de aspartato-aminotransferase (S-AST) apresentaram-se menores no grupo tratado com magnésio quando comparado ao grupo tratado com placebo.

A diminuição da S-AST em pacientes complacentes contribui para queda do risco de morte entre alcoolistas portadores de doenças hepáticas (POIKOLAINEN; ALHO, 2008).

Portanto, tratamentos de longo prazo com magnésio podem ajudar a restaurar as funções hepáticas após um período de beber pesado, mas as evidências ainda não são fortes o suficiente para autorizar sua recomendação livremente na prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Dependência química é considerada uma síndrome de caráter crônico, sujeito à ocorrência de recaídas, o que conseqüentemente resulta na necessidade do tratamento ser algo constante.

Embora existam certas condições que possam ser consideradas como fatores de risco ao desenvolvimento da dependência, não há como definir seguramente um perfil das pessoas que desenvolvem um quadro de abuso ou dependência do álcool. Portanto, há uma crescente necessidade que as estratégias utilizadas e os medicamentos indicados levem em consideração a individualidade do paciente que busca ajuda. Em função disso, diferentes medicações existem no mercado, com diferentes ações, sendo que de acordo com o perfil do paciente, uma ou outra indicação será mais recomendada.

Mesmo que muitos avanços tenham sido conquistados com relação à ação neurobiológica do álcool, há necessidade da continuidade de investimento em pesquisas nesta área, bem como com relação aos aspectos genéticos envolvidos na gênese da dependência, pois este caminho parece apontar para a possibilidade de se diferenciar ainda mais os tipos de tratamentos que poderão ser utilizados de acordo com a existência de características que precisam ser ainda melhores definidas que são resultantes da vulnerabilidade genética.

Um outro caminho, embora ainda muito recente e carecendo de melhor exploração, é com relação à descoberta da aplicação de GDNF na Área Tegmental Ventral, que nos estudos experimentais com ratos contribuiu muito para diminuir ou cessar a ingestão de álcool. A partir deste estudo, há perspectivas de que novas pesquisas sejam realizadas com base nestes resultados preliminares.

Outra via em que há grande chance de contribuição para o tratamento da SDA, é a exploração do potencial de uso das plantas. Estima-se a existência de até 500.000 espécies no mundo e apenas uma ínfima parcela é estudada (CARLOS et al., 2005), e conforme Nassiri-Asl, Shariati-Rad e Zamansoltani, (2007), as plantas são alternativa mais suave e segura aos medicamentos sintéticos.

Também é importante entender que o tratamento deve ser baseado na utilização de vários recursos, sendo a farmacoterapia um importante coadjuvante, mas isoladamente não é responsável por grandes resultados. Independente da ação que tenha a medicação, os efeitos aparecem e persistem nos pacientes que dão continuidade ao tratamento. Por isso, é de grande valia o apoio familiar e social para otimizar os resultados.

Segundo Kranzler (2000), mesmo que farmacoterapia revele-se importante no tratamento da SDA, a mesma não demonstra grande “eficácia no tratamento do alcoolismo [...] devido, em parte, a visão extensamente difundida entre o público e vários segmentos de tratamento comunitário do alcoolismo, de que este não é uma desordem médica”.

Ainda de acordo com esse mesmo autor, a descrença no potencial profilático em medicações para SDA acarreta a lentidão de pesquisas e desenvolvimento destas pela indústria farmacêutica mesmo com “os esforços sistemáticos da US National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) para desenvolver medicações para a prevenção de recaídas” (KRANZLER, 2000).

Cabe-nos, portanto, enquanto profissionais da área da saúde e especialistas em dependência química, contribuir para a disseminação de informações que visem aumentar o otimismo, junto à população, da necessidade e da possibilidade de um tratamento ao ser humano integral, levando em conta os aspectos biológicos, psicológicos, sociais e espirituais, incluindo as medicações como importante suporte motivacional e de prevenção às recaídas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDOLORATO G, CAPUTO F, CAPRISTO E et al. (2002). BACLOFEN EFFICACY IN REDUCING ALCOHOL CRAVING AND INTAKE: A PRELIMINARY DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CONTROLLED STUDY *Alcohol Alcohol.* 37: 504-508.

AIRAKSINEN MS, SAARMA M (2002) The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 3:383–394. apud CARNICELLA S, KHARAZIA V, JEANBLANC J. GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *PNAS*; 105 (23) 8114-8119.

ALZUGARAY D, ALZUGARAY C (1983). *Plantas que curam* (2 volumes). São Paulo: Três. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

AMEISEN O (2005). Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism Advance Alcohol Alcohol*; 40: 147-150.

BALBACH A (n.d.). *A flora nacional na medicina doméstica*. 11.ed. (2 volumes). São Paulo: MVP. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

BALBACHAS A. (1957). *As plantas curam*. São Paulo: Missionária. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

BAILEY CP, MOLLEMAN A, LITTLE HJ (1998). Comparison of the effects of drugs on hyperexcitability induced in hippocampal slices by withdrawal from chronic ethanol consumption. *British Journal of Pharmacology*; (123): 215 – 222.

BALMÉ F (1978). Plantas Mediciniais. São Paulo: Hemus. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

BALTIERI DA, ANDRADE AG (2003). Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent Outpatients. Rev Bras Psiquiatr;25(3):156-9.

BERTELLI A, Belló MS; Michelon A. et al. (1995) Alcoolismo e benzodiazepínicos Rev cient AMECS ;4:39-43.

BESSA M, e orgs. Adolescência e drogas – São Paulo:Contexto, 2004.

BOBY RG, INDIRA M (2004). Effect of co-administration of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) rich diet and alcohol in rats. Indian J Physiol Pharmacol 48: 41-50. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

BRASIL HHA, BELISÁRIO FILHO JF (2000). Psicofarmacoterapia. Rev Bras Psiquiatr;22(Supl II):42-7.

BURGOS MGPA, MEDEIROS MC, BION FM (2002). Efeitos de bebidas alcólicas em mães lactantes e suas repercussões na prole. Rev. bras. saúde matern. infant., Recife, 2 (2): 129-135.

CARLINI EA (2003). Plants end the central nervous system. Pharmacol Biochem Behav 75: 501-512. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

CARLOS IZ, LOPES FCM, BENZATTI FP. et al. (2005). Ação do extrato metanólico e etanólico de *Davilla elliptica* St. Hill. (Malpighiaceae) na resposta imune. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 15(1): 44-50.

CARNICELLA S, KHARAZIA V, JEANBLANC J. GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. PNAS; 105 (23): 8114-8119.

CASTRO LA, BALTIERI DA (2004). The pharmacologic treatment of the alcohol Dependence. Rev Bras Psiquiatr; 26(Supl):43-46.

CASTRO LA, COUZI C (2006). Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. J Bras Psiquiatr, 55(3): 212-217.

CASTRO PCF, HOSHINO A, SILVA JC, MENDES FR (2007) Possible Anxiolytic Effect of Two Extracts of *Passiflora quadrangularis* L. in Experimental Models. Phytother. Res. 21, 481–484.

CHICK, J. et al A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol & Alcoholism Vol.35 N. 6, pp 587-593, 2000

COLOMBO G, SERRA S, BRUNETTI S ET al. (2002). THE GABA_B RECEPTOR AGONISTS BACLOFEN AND CGP 44532 PREVENT ACQUISITION OF ALCOHOL DRINKING BEHAVIOUR IN ALCOHOL-PREFERRING RATS Alcohol Alcohol. 37: 499-503.

CORDIOLI, AV. (2005) Psicofármacos: consulta rápida. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. pg 103-104.

CORRÊA MP (1984). Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas Vol.1, Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

DHAWAN K, KUMAR S, SHARMA A. (2002). Suppression of alcoholcessation- oriented hyper-activity by the benzofl avone moiety of Passifl ora icarnata Linneaus in mice. J Ethnopharmacol; 81: 239-244. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

EDWARDS, MARSHALL, COOK (1999). O tratamento do alcoolismo. Porto Alegre: Artmed.

EL-BEHEIRY H, PUIL E. (1990). Effects of hypomagnesia on transmitter actions in neocortical slices. Br. J. Pharmacol;101:1006-1010.

FIGLIE NB, Bordin S, Laranjeira R (2004). Aconselhamento em Dependência Química – São Paulo: Roca.

Fossat AG (n.d.). A cura pelas plantas. Pelas folhas, pelos frutos, pelas raízes. 4.ed. Rio de Janeiro: Eco. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn; 16(Supl.): 690-695.

GARBUTT, J. C.; WEST, S.L.; CAREY, T.S.; et al Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: A review of the evidence . JAMA 1999;281(14):1318-1325

GARVER E, ROSS AD, TU GC, CAO QN, ZHOU F, ISRAEL Y (2000). Paradigm To Test a Drug-Induced Aversion To Ethanol. *Alcohol & Alcoholism*; 35(5):435-438.

GOSSELL-WILLIAMS M, SIMON OR, WEST ME (2006). The Past and Present Use of Plants for Medicines. *West Indian Med J*; 55 (4): 217.

GROB CS, MCKENNA DJ, CALLAWAY JC et al. (1996). Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis* 184: 86-94 apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

HIRAO AH, IMAI A, SUGIE Y et al. (2008). Pharmacological characterization of the newly synthesized nociceptin/orphanin fq-receptor agonista 1-[1-(1-methylcyclooctyl)-4-piperidiny]-2-[(3R)-3-piperidiny]-1H-benzimidazole as an anxiolytic agent. *J Pharmacol Sci*; (106):361-368.

JAIN S, et al. (2006) RET is dispensable for maintenance of midbrain dopaminergic neurons in adult mice. *J Neurosci* 26:11230–11238.

JOHNSON BA. (2008) Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Biochemical Pharmacology* 75 (2008) 34-56.

JOHNSON BA, ROSENTHAL N, CAPECE JA et al. (2007). Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*;298(14):1641-1651

JOHNSON BA, SWIFT RM, ADDOLORATO G et al. (2005). Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(2): 248-54.

KING AC, VOLPICELLI JR, FRAZER A, O'BRIEN CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology* 1997;129:15–22. apud JOHNSON, B.A. Update on

neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Biochemical Pharmacology* 75 (2008) 34-56.

KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, Friedman GD (1993). Coffee, tea and mortality. *Ann Epidemiol* 3: 375-381. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

KRANZLER, H R. (2000) Pharmacotherapy of Alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol & Alcoholism*; 35 (6): 537-547.

LARANJEIRA R, NICASTRI S, JERÔNIMO C; et al. (2000). Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento *Revista brasileira de Psiquiatria*; 22(2):62-71.

I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país : 2001 / E.A. Carlini et al.]. -- São Paulo : CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas : UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2002.

LI L, et al. (2006) The role of Ret receptor tyrosine kinase in dopaminergic neuron development. *Neuroscience* 142:391–400. apud CARNICELLA S, KHARAZIA V, JEANBLANC J. GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *PNAS*; 105 (23) 8114-8119.

MESSAS, G.P.; VALLADA FILHO, H.P. Genética na dependência do álcool *Rev Bras Psiquiat* 2004; 26(Supl)54-58

MIRANDA JJF, GONZÁLEZ PAM, Pérez MM et al. (2007) Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study *Actas Esp Psiquiatr*;35(4):236-242.

NASSIRI-ASL M, SHARIATI-RAD S, ZAMANSOLTANI F (2007). Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complementary and Alternative Medicine*(7):26 1-6.

POIKOLAINEN K, ALHO H. (2008)Magnesium treatment in alcoholics: A randomized clinical trial. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2008; 3:1-7.

POLESZAK E, WLAZ P, KÊDZIERSKA E. (2006). Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacological Reports*; 58: 746-752.

RIBEIRO, LARANJEIRAS & MESSAS (2004) Transtornos relacionados ao consumo de álcool e drogas. *No prelo*: 1-26.

RUBIO G, JIMÉNEZ-ARRIERO MA, PONCE G, PALOMO T (2001). Naltrexone versus Acamprosate: One year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol & Alcoholism*; Vol. 36, No. 5, pp 419-25.

SANTOS RM, VIEIRA S, LIMA DR (1991). Effects of coffee in alcoholics. *Ann Intern Med* 115: 499. apud CARLINI EA, RODRIGUES E, MENDES FR et al. (2006). Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn*; 16(Supl.): 690-695.

SCHULTES RE, RAFFAUFF RE (1990). *The healing forest: medicinal and toxic plants of the North West Amazonia*. Oregon: Dioscorides Pres. Portland. apud

SRISURAPANONT, M. JARUSURASIN, N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, England: Update Software, 2001. apud CASTRO LA, BALTIERI DA (2004). The pharmacologic treatment of the alcohol Dependence.*Rev Bras Psiquiatr*;26(Supl):43-46.

SUZDAK PD, SCHWARTZ RD, SKOLNICKt P et al. (1986). Ethanol stimulates γ -aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes. *Neurobiology Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 83: 4071-4075.

TAYLOR CP, GEE NS, SU T-Z et al. (1998). A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*, 29(3): 231-46. apud CASTRO LA, COUZI C (2006). Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. *J Bras Psiquiatr*, 55(3): 212-217.

TEIVE, HAG, ZONTA M, KUMAGAI Y. (1998) Treatment of spasticity: an update. *Arq. Neuro-Psiquiatr*; 56 (4): 852-858.

WHO (2002) The world health report 2002. Geneva, World Health Organization.

YULDASHEVA, L.N. et al . Cholesterol-dependent hemolytic activity of *Passiflora quadrangularis* leaves. *Braz J Med Biol Res* , Ribeirão Preto; 38(7), 2005 .