

## **Tratamento Farmacológico da Síndrome de Dependência do Álcool**

Ronaldo Laranjeira  
Alessandra Diehl Reis

### **EPIDEMIOLOGIA**

O alcoolismo é um grave problema de saúde pública, sendo um dos transtornos mentais mais prevalentes na comunidade. Trata-se de uma patologia crônica, com muitas recidivas, inúmeros prejuízos clínicos, sociais, laborais, familiares, econômicos e freqüentemente, associados às situações diversas de violência (sexual, doméstica, suicídios, homicídios, ect), acidentes de trânsito e traumas em muitos países do mundo (Babor et al., 2003; Room et al., 2003).<sup>1,2</sup>

No Brasil, dados do CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas) referentes aos dois Levantamentos Domiciliares de uso de Drogas Psicotrópicas realizados no país, mostram que a dependência de álcool aumentou de 11,2% em 2001 para 12,3% em 2005 (Carlini et al., 2002 e 2005).<sup>3,4</sup>

O mesmo levantamento mostra um aumento das prevalências de dependência também na população adolescente de 12 a 17 anos de 5% em 2001 para 7% em 2005 (Carlini et al., 2002 e 2005).<sup>3,4</sup>

Recentemente, o I levantamento nacional sobre o consumo de álcool entre a população indígena brasileira conduzido pela Secretaria Nacional Anti-Drogas (SENAD) e UNIAD/UNIFESP mostra que a prevalência de 22,3% de dependência de álcool na população indígena é maior que a população geral (SENAD, 2007).<sup>5</sup>

### **FARMACOLOGIA**

A participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do álcool no Sistema Nervoso Central (SNC), tais como dopamina, serotonina (5-HT), noradrenalina, peptídeos opióides, acetilcolina e aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros têm sido alvo de estudo da neurofarmacologia do uso crônico do álcool.

O álcool ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação de dopamina no núcleo accumbens – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa cerebral do álcool. As ações do álcool sobre o sistema dopaminérgico ativam indiretamente vias serotoninérgicas, que podem ser atenuadas por antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (Zaleski et al., 2004).<sup>6</sup>

Destaca-se o papel do principal neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos, o glutamato, especialmente através do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) e do neurotransmissor inibitório ácido gamma-aminobutírico (GABA), através dos receptores GABAA e GABAB. O complexo receptor NMDA é controlado por vários sítios regulatórios. Para a abertura do canal iônico do receptor NMDA é necessária a presença da glicina, um aminoácido que possui um sítio próprio, atuando como co-agonista. Tem sido

demonstrado que o álcool pode atuar no sítio de ligação da glicina, inibindo a função do receptor NMDA. Esse receptor está envolvido em processos de aprendizagem e memória e no fenômeno da tolerância ao álcool (Zaleski et al., 2004).<sup>6</sup>

O álcool também influencia o fluxo de cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) através da membrana celular, reduzindo-o, no período de intoxicação, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-L. No período de abstinência alcoólica, há um aumento do influxo de  $\text{Ca}^{++}$  através desses canais, contribuindo para seus sintomas (Zaleski et al., 2004).<sup>6</sup>

A exposição crônica ao álcool pode resultar em uma modificação na estrutura da proteína G estimulatória (Gs) ou alterar as interações entre as subunidades da proteína G. Essas alterações interferem na estimulação da adenilato ciclase e na produção de AMPc, e parecem estar relacionadas ao desenvolvimento da tolerância ao álcool. Outros estudos sugerem que, não apenas um, mas múltiplos processos podem estar envolvidos na regulação da atividade de segundos mensageiros pelo álcool (Zaleski et al., 2004).<sup>6</sup>

## **QUADRO CLÍNICO**

A síndrome de dependência do álcool (SDA) é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas comportamentais, fisiológicos e cognitivos na qual o uso do álcool alcança uma grande prioridade na vida de um indivíduo e as demais atividades passam a ter um plano secundário (Laranjeira & Nicastri, 1996).<sup>7</sup>

Edwards & Gross (1976)<sup>8</sup> descreveram o conceito psicopatológico para a “Síndrome de Dependência do Álcool” (SDA), propondo:

a) um diagnóstico dimensional, avaliando-se a frequência e a intensidade dos sintomas ao longo de um *continuum*; b) uma validação clínica, embasada em pesquisas empíricas; c) uma distinção entre uso nocivo, dependência e problemas associados ao uso de álcool; d) um entendimento do desenvolvimento e manutenção da dependência que envolva processos de aprendizagem (aprendizagem social, condicionamento operante e clássico) e influência de fatores plásticos (por ex., cultura e personalidade) na expressão clínica da dependência do álcool.

### **Sinais e Sintomas da SDA**

Os sinais e sintomas clínicos que compõem a SDA são descritos a seguir  
7,9:

- Estreitamento do Repertório do Beber

O consumo do bebedor comum e a sua escolha da bebida variam de um dia para o outro e de semana para semana; um dia ele pode beber uma cerveja no almoço, nada no outro dia, ou dividir uma garrafa de vinho com amigos. À medida que a dependência avança, os estímulos para beber relacionam-se ao

alívio dos sintomas de abstinência e o padrão de beber torna-se cada vez mais rígido, estreitado e estereotipado, já que os dias de abstinência ou de consumo baixo vão se tornando mais raros. O paciente passa a beber o dia inteiro com vista a manter um nível alcoólico no sangue que previna a instalação de uma síndrome de abstinência. As influências sociais e psicológicas que o fariam beber começam a não ser levadas em consideração (Laranjeira & Niscatri, 1996; laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

#### -Tolerância

Tolerância é a perda ou diminuição da sensibilidade aos efeitos iniciais do álcool que ocorrem como resultado da prévia exposição a ele. Como consequência, os pacientes aumentam a quantidade de álcool ingerida para compensar a tolerância que se estabelece aos efeitos agradáveis do álcool. Na prática clínica, a tolerância é identificada quando o paciente consegue exercer - mesmo com prejuízo do desempenho - várias atividades (por ex., dirigir automóveis) com uma concentração de álcool no sangue tão elevada que normalmente incapacitaria o bebedor normal (Laranjeira & Nicastrí, 1996; laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

#### - Síndrome de abstinência

É um conjunto de sinais e sintomas físicos e psíquicos que aparecem em decorrência da diminuição ou interrupção do uso do álcool. Inicialmente, os sintomas de abstinência são leves e intermitentes. Posteriormente, com agravamento da síndrome de dependência, a frequência e a gravidade dos sintomas aumentam, passando a ser persistentes (Laranjeira & Nicastrí, 1996; laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

#### - Saliência do comportamento de uso

Com o avanço da dependência, a pessoa começa dar prioridade à ingestão alcoólica em detrimento das atividades sociais, profissionais e recreativas antes prazerosas.<sup>25</sup> O comportamento passa a girar em torno da procura, consumo e recuperação dos efeitos do álcool apesar dos problemas psicológicos, médicos e psicossociais. Na prática clínica, pode-se identificar a saliência do comportamento de busca do álcool, investigando se e a ingestão de álcool nas situações socialmente inaceitáveis (no trabalho, quando está doente, quando falta dinheiro, dirigindo veículos, etc.)<sup>23</sup> Os pacientes abandonam progressivamente os prazeres e/ou interesses diversos em favor do uso do álcool; aumentam a quantidade de tempo necessário para obter, tomar e se recuperar dos efeitos do álcool e persistem no consumo, apesar das consequências nocivas, tais como problemas clínicos e psicossociais. Além disso, possuem dificuldade para controlar o início e término do consumo de álcool (Laranjeira & Nicastrí, 1996; laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

- Alívio ou evitação dos sintomas de abstinência pelo uso do álcool

Para aliviar ou evitar os sintomas desagradáveis e intensos da abstinência, os pacientes passam a ingerir álcool, apesar das consequências psíquicas e físicas adversas. Na história clínica devem ser valorizados os seguintes aspectos: (i) início da relação entre o beber e o alívio dos sintomas de abstinência; (ii) tempo entre o despertar e a primeira dose de álcool do dia; (iii) cultura do paciente; (iv) personalidade do paciente (Laranjeira & Nicastri, 1996; Laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

- Sensação subjetiva de necessidade de beber

É o desejo subjetivo e intenso de fazer uso do álcool o qual pode ser compreendido como "fissura" ou "*craving*". A pessoa experimenta uma perda do controle. Entretanto, não está claro se a experiência é verdadeiramente a perda de controle ou a decisão em não exercer o controle (Laranjeira & Nicastri, 1996; Laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

- Reinstalação da síndrome após abstinência

Na reinstalação da síndrome de dependência após abstinência, o paciente retoma rapidamente o padrão mal - adaptativo de consumo de álcool, após um período de abstinência. Uma pessoa com nível de dependência moderado quando fica abstinente por um período e volta a beber a síndrome de dependência se reinstala em semanas ou meses. Para um nível de dependência grave este período pode ser de alguns dias (Laranjeira & Nicastri, 1996; Laranjeira et al., 2003).<sup>7,9</sup>

### **Síndrome de abstinência do álcool**

A síndrome de abstinência ao álcool (SAA) caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas que surgem já nas primeiras 6 horas após a diminuição ou interrupção do uso de álcool. O tempo e a intensidade do uso da substância são diretamente proporcionais à gravidade da apresentação. A SAA tem curso flutuante e autolimitado, com pico de duração de 24 a 48 horas após o início dos sintomas, podendo durar em média de 5 a 7 dias (Cordeiro et al., 2007; Laranjeira et al., 2000)<sup>10, 11</sup>

O quadro clínico relaciona-se ao aumento da atividade autonômica e pode incluir: tremores de extremidades e de língua, ansiedade, sudorese, taquicardia, aumento da pressão arterial, insônia, alteração do humor, cefaléia, vômitos, náuseas, inquietação, aumento da sensibilidade ao som e câimbras musculares. Sintomas mais severos ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes com febre baixa, taquipnéia sudorese profusa e alteração senso-perceptivo (Laranjeira et al., 2003)<sup>9</sup>

Cerca de 5% dos pacientes não tratados podem evoluir para convulsões. Outra complicação bastante séria é o *delirium tremens* (DT), caracterizado por alucinações visuais vívidas, alteração do nível da consciência e desorientação. A mortalidade nos pacientes que apresentam DT é de 5 a 25% (Cordeiro et al. 2007; Laranjeira et al., 2000)<sup>10,11</sup>

A SAA pode ser confundida com diversas outras condições. Assim, devem fazer parte do diagnóstico diferencial as tireotoxicoses, envenenamentos, intoxicações por anticolinérgicos, entre outras. (Botega et al., 2006.)<sup>12</sup>

O manejo da SAA é o primeiro passo no tratamento da dependência do álcool e representa um momento privilegiado para motivar o paciente a permanecer em seguimento (Laranjeira et al., 2000).<sup>10</sup>

Os objetivos do tratamento farmacológico da SAA visam: aliviar ou minimizar o desconforto gerado pelos sinais e sintomas da abstinência ao álcool; prevenir complicações da abstinência, aumentar as chances de vínculo do paciente com o tratamento e evitar SAA menos graves no futuro (Cordeiro et al., 2007; Laranjeira et al., 2000).<sup>10,11</sup>

## **TERAPÊUTICA**

### **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SAA**

#### **I. NÍVEL LEVE/ MODERADO**

Neste caso, o tratamento ambulatorial está indicado. Deve-se orientar a família e o paciente quanto à natureza do problema, tratamento e evolução do quadro; propiciar ambiente calmo, confortável e com pouca estimulação audiovisual. A dieta é livre, devendo haver atenção especial com a hidratação (Laranjeira et al., 2003; Cordeiro e Baldaçara, 2007;).<sup>9,13</sup>

Especial atenção deve-se ter com relação à reposição vitamínica com o objetivo principal de evitar a Síndrome de Wernick (tríade clássica de sintomas de ataxia, confusão mental e anormalidades de movimentação ocular extrínseca). Além disto, a reposição vitamínica posterga os prejuízos da síndrome de Wernick-Korsakoff (Fase crônica) e obtém –se melhora relativa dos quadros demências. Recomenda-se a tiamina intramuscular (1 amp IM ao dia) nos primeiros 7-15 dias e após este período a prescrição passará a ser via oral. Recomenda-se a dose de 300 mg/dia de tiamina (Benerva®). (Focchi et al., 2001).<sup>14</sup>

Quanto aos benzodiazepínicos (BDZs): a prescrição deve ser baseada em sintomas. Diazepam (Diazepam® 10 mg): 20 mg/ dia (VO), com retirada gradual ao longo de uma semana; ou Clordiazepóxido (Psicossedim® 25 mg): até 100 mg VO/ dia, com retirada gradual ao longo de uma semana. Ambos os BZP são os mais indicados por possuírem meia vida longa e assim protegerem o paciente por mais tempo. Nos casos de hepatopatias graves: Lorazepam (Lorax® 2 mg): 4 mg VO/dia, com retirada gradual em uma semana. (Laranjeira et al., 2000, Laranjeira et al., 2003).<sup>9,11</sup>

## II. NÍVEL GRAVE

Neste caso o tratamento hospitalar está indicado. O monitoramento do paciente deve ser freqüente, sendo que sua locomoção é restrita. Assim como, o ambiente de tratamento deve ser calmo, com relativo isolamento, de modo a reduzir estímulos audiovisuais. Quanto à dieta, optar por alimentação leve, se aceita pelo paciente. É importante que aqueles pacientes em estado de confusão mental permaneçam em jejum, dado ao risco de aspiração e conseqüente complicações respiratórias e até mesmo óbito. Nesses casos, proceder à hidratação endovenosa com: 1.000 ml de solução glicosada 5%, acrescida de 20 ml de NaCl 20% e 10ml de KCl 19,1%, a cada 8 horas (Laranjeira et al., 2003).<sup>9</sup>

Quanto à reposição vitamínica é a mesma recomendada para o nível anterior. A prescrição de BDZ deve ser baseada em sintomas, avaliados preferencialmente a cada hora. O Diazepam 10 - 20 mg VO a cada hora (o máximo 60 mg/dia) ou Clordiazepóxido 50 - 100 mg VO a cada hora (no máximo 200mg/dia). Nos casos de hepatopatias graves: Lorazepam 2 - 4 mg VO a cada hora (até no máximo 12 mg/dia). A administração de BDZs por via intravenosa requer técnica específica e retaguarda para manejo de eventual parada respiratória. Deve-se administrar no máximo 10 mg de diazepam durante 4 minutos, sem diluição (Laranjeira et al., 2003).<sup>9</sup>

Nos casos de DT pode-se fazer uso de haloperidol (Haldol ®) 5mg IM após ter sido tentado utilizar o diazepam. Entre as vantagens dos BZPs cita-se: são drogas seguras, com apresentações oral e parenteral, Também têm ação anticonvulsivante e auxilia na profilaxia da DT. Por outro lado, a absorção muscular é errática, tem metabolismo hepático e tem potencial de desenvolver dependência (Focchi et al., 2001).<sup>14</sup>

A contenção física deverá ser utilizada somente nos casos de agitação intensa, com riscos para si e para terceiros ou quando não se é possível administrar as medicações. Especial cuidado na técnica para evitar lesão de plexo braquial (Laranjeira et al., 2000).<sup>9</sup>

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SDA

### DISSULFIRAM

O Dissulfiram (DSF) é um fármaco utilizado no tratamento do alcoolismo desde 1951 nos Estados Unidos da América (EUA), sendo a primeira droga aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da SDA (Suh et al., 2006).<sup>15</sup> O medicamento age no metabolismo hepático do álcool, inativando especificamente a enzima acetoaldeído-desidrogenase responsável pela conversão do acetaldeído em ácido acético, levando a um acúmulo no organismo do primeiro, quando o álcool é ingerido.<sup>15</sup>

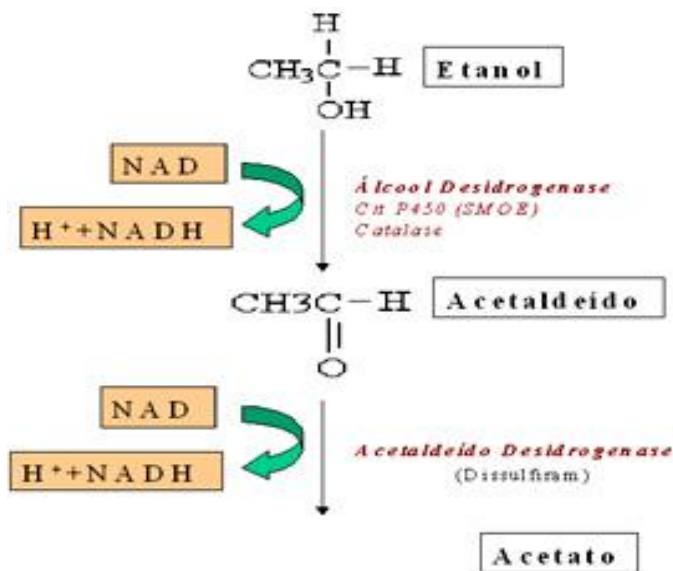


Figura 1: Mecanismo de ação do dissulfiram (Castro & Baltieri, 2004).<sup>16</sup>

Este acúmulo causa a reação conhecida como "efeito antabuse", caracterizada por: rubor facial, cefaléia, taquipnéia, precordialgia, náuseas, vômitos, sudoreses e cansaço. Quando a quantidade de álcool ingerida é grande, a reação pode progredir para: visão borrada, vertigem, confusão mental, hipotensão, rebaixamento do nível de consciência e nos casos mais graves, coma e morte. A reação pode durar 30 minutos até algumas horas e dependerá da sensibilidade individual de cada paciente. Sabe-se que pode ocorrer com níveis inferiores a 50-100 mg/ml de álcool no sangue. Portanto, o DSF age como um "freio externo", devido ao conhecimento prévio do aparecimento de reações desagradáveis conseqüentes ao ato de beber (Suh et al., 2006; Castro & Baltieri, 2004).<sup>15,16</sup>

Entre as limitações metodológicas mais encontradas nos estudos de eficácia do DSF, citam-se o fato da maioria dos ensaios clínicos com DSF raramente utilizarem um grupo controle, freqüentemente os pacientes não estavam "cegos" para os grupos alocados ou para medicação em uso. A cegueira do estudo pode ser facilmente quebrada pela ingestão de uma dose de álcool (Suh et al., 2006)<sup>15</sup>.

Entretanto, as observações clínicas indicam que o DSF ainda tem seu lugar no tratamento da dependência do álcool com resultados favoráveis para alguns grupos específicos de pacientes. Entre estes pacientes citam-se: aqueles acima de 40 anos de idade, com longa história de alcoolismo, estabilidade social, com motivação para mudança, freqüentadores do AA e cognição preservada (Suh et al., 2006; Castro & Baltieri, 2004; Blanc & Daeppen 2005).<sup>15,16,17</sup>

Segundo Garbutt et al. (1999), em revisão sistemática sobre os tratamentos disponíveis para o alcoolismo encontraram 135 estudos com o DSF.

Destes, identificou-se 11 ensaios clínicos controlados, sendo cinco ensaios clínicos com DSF oral (200 a 250 mg/dia) e 6 ensaios clínicos com implantes de DSF (800 a 1.000 mg/dia). As evidências de eficácia terapêutica desses ensaios clínicos são modestas, inconsistentes, conflitantes, porém positivas (Grau B). O DSF diminuiria a frequência e a quantidade do consumo de álcool sem alterar as taxas de abstinência. Os autores sugerem que a adesão à medicação é um importante preditor para um desfecho positivo sendo este um dos aspectos que deve ser levado em consideração em futuros estudos com o DSF e até mesmo na prática clínica (Garbutt et al., 1999)<sup>18</sup>

As futuras direções do uso do DSF tanto na pesquisa clínica quanto na prática clínica seria a exploração da combinação de medicações. Estudos que associaram o naltrexona com DSF ou o acamprosato com o DSF mostraram melhores resultados com relação à aquisição da abstinência (DeSouza, 2004; 2005).<sup>19,20</sup> A atenção quanto ao regime combinado estaria no aumento das chances de hepatotoxicidade o que deve ser monitorado mais sistematicamente (Gardner et al., 2007).<sup>21</sup>

### **O Modo de Uso**

O DSF deve ser iniciado somente 12 horas após a última ingestão de álcool, podendo ser prescrito inicialmente 500 mg/dia, por 1-2 semanas. Na manutenção, poderão ser utilizadas doses menores, em torno de 250 mg/dia. O tempo de tratamento é definido pelos padrões de melhora no status psicossocial do paciente e pela aquisição do autocontrole do comportamento de beber. Antes do uso é importante solicitar glicemia de jejum, função hepática, função tireoidiana e eletrocardiograma (ECG) (Suh et al., 2006).<sup>15</sup>

Nos primórdios da utilização do DSF a dosagem comum para sua utilização era de 1000 a 3000 mg/dia. O que logo levou a percepção de tratar-se de uma dosagem extremamente alta com muitos efeitos colaterais indesejáveis, principalmente o desenvolvimento de sintomas psicóticos em pacientes abstinentes do álcool. Atualmente reconhece-se como dosagem mais segura e bem tolerada em torno de 150 a 500 mg/dia (máxima dose diária). Em manutenção de longo prazo a dose convencional de 600 a 800 mg duas vezes por semana (Suh et al., 2006; Gardner et al., 2007).<sup>15, 21</sup>

### **As contra-indicações**

As principais contra-indicações incluem: reação alérgica, hepatite aguda e cirrose, miocardiopatia grave, oclusão coronariana, hipertensão portal, hipotireoidismo e diabetes mellitus (Cordioli et al., 2005).<sup>22</sup>

### **Reações adversas**

As reações adversas mais comuns são: letargia, tontura (no período inicial), gosto metálico, mal estar gastrointestinal. Já as menos comuns são: o cansaço, cefaléia, convulsões, diminuição da libido, hepatite, impotência, *rash*



cutâneo, odor corporal, reações psicóticas, neuropatia periférica e óptica e tremor (Cordioli et al., 2005).<sup>22</sup>

### **Controle laboratorial**

Nos exames periódicos, deve-se fazer checagem periódica de provas de função hepática, pois este medicamento poderá elevá-las, aumentando-se assim a segurança no seu uso. O uso do DSF em longo prazo poderá provocar hipotireoidismo, e por isso deve haver um monitoramento dos níveis de TSH (Cordioli et al., 2005).<sup>22</sup>

### **Considerações sobre o dissulfiram**

Surpreendentemente, os dados parecem justificar a realização de mais ensaios clínicos com o DSF, sendo que há uma necessidade de se ampliar às evidências da efetividade do mesmo para outras indicações terapêuticas (dependência de cocaína) e com a exploração de combinação de medicações anti-*craving*; com amostras maiores, incluindo possivelmente adolescentes, incluindo comorbidades psiquiátricas e, sobretudo tentando diminuir as taxas de abandono associando ao ensaio clínico estratégias de monitoramento da ingestão da medicação (Suh et al., 2006; Gardner et al., 2007).<sup>15,21</sup>

## **NALTREXONA**

O cloridrato de naltrexona (NTX) é um antagonista opióide, utilizado como coadjuvante das intervenções psicossociais no tratamento ambulatorial da SDA. Em 1995, o FDA aprovou o NTX para o tratamento do alcoolismo. É a primeira medicação a ser aprovada, desde a introdução do DSF.

A novidade desde abril de 2006 é a forma injetável da medicação. Esta formulação pode ser usada mensalmente sendo que foi desenvolvida com a finalidade de aumentar a aderência à medicação e tentar diminuir alguns efeitos colaterais comumente relatados com a formulação oral, tais como náuseas. Embora ainda não existam estudos comparando diretamente as duas formulações do naltrexone, os dados de um estudo até agora mostram que 64% dos pacientes utilizando a formulação injetável completaram o protocolo de estudo proposto. Outro estudo conduzido por O'Malley et al., 2007 também mostra uma tendência a melhores respostas com a formulação injetável na dose de 380 mg (Kuehn, 2007).<sup>23</sup>

### **Mecanismo de Ação**

O 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  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  nas vias mesolímbicas (Castro & Baltieri, 2004; Cordioli et al., 2005).<sup>16,22</sup>

## **Contra-indicações**

As principais contra-indicações ao uso do NTX são doenças hepáticas agudas e crônicas. Entre os usuários de opióides é recomendável a realização do teste com naloxona (Narcan®) para descartar uso recente de heroína. O uso de antagonistas opióides em pacientes dependentes de heroína pode precipitar sintomas de síndrome de abstinência, que se instalam 5 minutos após a administração da medicação, durando aproximadamente 48 horas. Nesses pacientes é necessário um período mínimo de sete dias de abstinência antes de prescrever o naltrexona. Os pacientes tratados com metadona (Dolophine®), recomendam-se um período de abstinência maior: 10 a 14 dias. (Castro & Baltieri, 2004; Cordioli et al., 2005).<sup>16,22</sup>

## **Efeitos Adversos**

O principal efeito adverso do NTX é a náusea. A hepatotoxicidade baseada no aumento das transaminases hepáticas (3 a 19 vezes os valores normais) foi observada nos pacientes tratados com doses elevadas de naltrexona (acima de 300 mg/dia). Nas dosagens abaixo de 200 mg/dia não foram encontradas aumento das enzimas hepáticas. Entretanto, é importante a controle mensal dos valores da bilirrubina total e frações e das transaminases hepáticas nos três primeiros meses, e depois a cada três meses. Seguintos mais freqüentes devem ser indicados, quando as transaminases hepáticas (TGO, TGP, GGT) estiverem elevadas. O naltrexona deve ser suspenso, quando as elevações das enzimas hepáticas persistirem, exceto se forem leves e atribuídas ao consumo de álcool (Castro & Baltieri, 2004; Cordioli et al., 2005).<sup>16,22</sup>

## **Orientações Clínicas**

A posologia recomendada do NTX no tratamento do alcoolismo é de 50 mg/dia.

Evidência científica do naltrexone da Síndrome de Dependência ao Álcool (SDA)

Após duas décadas de pesquisas com o naltrexone no tratamento de pacientes alcoolistas foram encontrados 29 ensaios clínicos, duplos cegos, publicados na literatura entre 1990 a 2006 com uma amostra de n=5997 dependentes de álcool tratados com naltrexone, a grande maioria dos ensaios cínicos favorece a prescrição da medicação em diminuir o beber pesado (Pettinatti et al., 2006)<sup>24</sup>

## **ACAMPROSATO**

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) vem sendo muito utilizado principalmente em países Europeus desde 1996 (*Lab Merck*) no tratamento da dependência do álcool. Embora o acamprosato (Campral®) ainda não tenha sido aprovado pelo FDA para tratamento do alcoolismo tem se mostrado eficaz em alguns ensaios clínicos (Gardner et al., 2007; Cordioli et al., 2005).<sup>21,22</sup>

### **Mecanismo de ação**

Esta medicação inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo provavelmente em uma subclasse dos receptores de Glutamato (NMDA). O acamprosato tem sido considerado um co-agonista parcial do receptor NMDA. A medicação reduz a recaptação do cálcio induzida pelo glutamato nos neurônios, suprime as respostas condicionadas ao etanol em animais dependentes, reduz os efeitos aversivos da retirada do álcool, inibe a hiperexcitabilidade cerebral do glutamato. A atividade sobre o sistema gabaérgico tem sido descrita, principalmente envolvendo vias subcorticais. Estes receptores parecem modular a atividade dopaminérgica no núcleo accumbens, reduzindo o reforço positivo relacionado ao consumo de etanol (Castro & Baltieri, 2004).<sup>16</sup> A diminuição no consumo de álcool possivelmente também esteja associada à redução de sintomas de abstinência (Focchi et al., 2001).<sup>14</sup>

### **Orientações Clínicas**

É uma droga segura, não interage com o álcool ou o diazepam e parece não ter nenhum potencial de causar dependência. Deve ser administrada em três tomadas diárias (1 cp = 333 mg) sempre antes das refeições. O tempo de manutenção da medicação é variável. Os ensaios clínicos realizados utilizam a droga por 6 a 12 meses. Não deve ser prescrita para indivíduos com insuficiência hepática ou renal (Focchi et al., 2001).<sup>14</sup>

Em geral, os efeitos adversos relatados são: cefaléia, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos) ou dermatológicos (prurido, rash máculo-papular e reações bolhosas). Enjôos, confusão mental, sonolência e alteração de libido também foram relatados. A monitorização de hipercalcemia é recomendada em pacientes com “intoxicação” por esta droga (Castro & Baltieri, 2004).<sup>16</sup>

### **TOPIRAMATO**

Nos últimos anos, o topiramato tem se mostrado uma possibilidade de intervenção farmacológica também no tratamento das dependências químicas, apesar de poucos ensaios clínicos controlados. Os estudos clínicos com a droga começaram em 1986, sendo que a mesma foi introduzida no mercado em dezembro de 2000 pelo laboratório *Janssen-Cilag* (Topamax®) (Herranz , 1997).<sup>25</sup>

O fármaco ainda não foi aprovado pelo FDA para a finalidade de tratar o alcoolismo, mas tem recebido crescente atenção em ensaios clínicos

conduzidos por um grupo de pesquisadores nortes americanos (Johnson et al., 2003).<sup>26</sup>

Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa publicou outro estudo que assinala de forma mais consistente essa evidência preliminar. Os dados são de um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, placebo controlado, conduzido em 17 centros do EUA, durante 14 semanas de tratamento entre 2004 e 2006, com o topiramato (até 300 mg/dia) associado a uma intervenção breve semanal para pacientes dependentes de álcool. <sup>2</sup>Os autores acreditam que o efeito terapêutico do TPM em melhorar desfechos com relação ao beber provavelmente deve-se à diversidade de ação farmacológica da medicação (envolvimento na modulação das vias glutamatérgicas e gabaérgicas no sistema de recompensa cerebral) (Johnson et al., 2007).<sup>27</sup>

### **Orientações clínicas**

O TPM tem apresentações em comprimidos de 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg ou cápsulas de 15, 25 e 50 mg. A dosagem recomendada em adultos é de 200 a 400 mg/dia. A sugestão é iniciar com 25 mg/dia e aumentar de forma lenta em 3 a 8 semanas até se atingir a dose de 300 mg/dia ou 400 mg/dia. Alguns autores sugerem que nestes casos o escalonamento da dose de forma mais lentamente minimiza as queixas dos efeitos colaterais (Cordioli et al., 2005; Johnson et al., 2003, 2007; Bobes, 2004).<sup>22, 26,27,28</sup>

### **Efeitos colaterais**

Os efeitos colaterais mais comuns são do SNC: sonolência, tontura, nervosismo, ataxia, fadiga, parestesias, desordens da fala, diminuição da atividade psicomotora, visão anormal, dificuldades com a memória, diplopia.<sup>8,18</sup> Os eventos neuropsíquicos são os maiores responsáveis pela descontinuação da medicação ou pela necessidade de diminuição da dosagem. Embora estes efeitos adversos não tenham uma relação clara com a dosagem eles ocorrem mais na segunda e terceira semana de tratamento, são auto-limitados e desaparecem após a descontinuidade da droga (Cordioli et al., 2005).<sup>22</sup>

Aproximadamente 1,5% dos pacientes tratados com TPM poderão desenvolver nefrolitíase, assim devem-se evitar substâncias (Ex, anidrase carbônica) que predisõem a esta condição quando o uso é concomitante (Cordioli et al., 2005).<sup>22</sup>

### **Considerações sobre o Topiramato**

Recomendações em futuros estudos incluem habilidades em melhorar a aderência com a titulação rápida da medicação, examinar a sua eficácia em serviços de atenção primária onde as intervenções possam ser conduzidas por generalistas e termos mais dados de seguimento com a medicação (Kuehn, 2007).<sup>23</sup>

## **ONDANSETRON**

O ondansetron (Zofran®) é um antagonista 5-HT<sub>3</sub> aprovado para alívio de náuseas e fadiga, mas que também tem sido proposto; em pelo menos dois ensaios clínicos; para o tratamento de alcoolistas em estágios iniciais de sua dependência (Castro e Baltieri 2004; Kuehn, 2007).<sup>16,23</sup>

O ensaio clínico de Johnson et al. (2000) com N= 271 dependentes de álcool tratados com ondansetron associados a grupos de terapia cognitiva comportamental, observaram significativa redução do consumo de álcool com a dose de 4 mg/dia. Outros projetos têm investigado sua eficácia em reduzir o craving, sendo que os resultados preliminares parecem favoráveis (Miller, 2007).<sup>29</sup>

### **Orientações Clínicas**

O medicamento é fabricado pela *GlaxoSmithKline*, apresentado na forma de caixas com 5 ampolas (4 mg/2 ml ou 8 mg/4ml ) e caixas com 10 comprimidos (4 e 8 mg). (*GlaxoSmithKline*, 2006)<sup>30</sup>

### **Reações adversas**

Podem ocorrer: cefaléia, sensação de calor ou rubor na cabeça e no epigástrico e aumento ocasional e transitório, assintomático nas aminotransferases. Sabe-se que o ondansetron aumenta o tempo do trânsito intestinal e por isso pode causar constipação em alguns pacientes. Têm ocorrido relatos raros de reações de hipersensibilidade imediata. (*GlaxoSmithKline*, 2006)<sup>30</sup>

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

### **BACLOFEN**

O baclofen (Lioresal® ou Kemstro®) é um estimulante de receptores GABA-B aprovado para o tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla, o qual tem reduzido o beber em alguns pequenos ensaios clínicos na dose de 30 mg/dia (Golombo et al., 2004; Flannery et al., 2004).<sup>31,32</sup>

O Lioresal® é produzido pelo laboratório Norvartis/ com formulações injetáveis e com caixas de comprimidos de 5,10 e 25 mg. Precauções devem ser tomadas em pacientes que também são portadores de esquizofrenia, distúrbios psicóticos, transtorno afetivo bipolar, estados confusionais ou Parkinson, pois pode haver exacerbação destas condições quando tratadas concomitantemente ao baclofen (Norvartis, 2006).<sup>33</sup>

### **Efeitos colaterais**

Entre os efeitos adversos, encontramos: sedação, fraqueza, fadiga, aparecimento de alucinações e confusão mental, além de dificuldades com o equilíbrio e a marcha. Em doses elevadas foram relatados casos de distúrbios respiratórios e de alterações renais e cardiológicas. (Norvartis, 2006).<sup>33</sup>

### **LY686017**

As pesquisas recentes têm sugerido que o sistema neuronal mediado por respostas comportamentais de stress podem ser alvos bastante úteis para possíveis farmacoterapias no tratamento do alcoolismo. Em modelos animais (ratos e camundongos), a correlação entre consumo excessivo de álcool que resulta em dependência da substância e aumento do comportamento sensitivo ao stress já vem sendo demonstrado em alguns estudos (George D et al., 2008).<sup>34</sup>

Um dos muitos neurotransmissores com alta expressão cerebral em áreas envolvidas com respostas ao stress é a substância P, a qual é preferencialmente ligada aos receptores de neurokinina 1 (NK1R). Em estudos pré-clínicos foi demonstrado que o bloqueio (antagonismo) de receptores NK1R acarreta em diminuição de stress e de consumo de álcool (Miller 2007; George D et al., 2008).<sup>29,34</sup>

Um bloqueador dos receptores da neuroquinina 1 (NK1), que foi avaliado recentemente em estudo de fase II pela *Eli Lilly e Co* e pelo *NIAAA (National Institute of Alcohol and Alcohol Abuse)* para pacientes dependentes de álcool, mostra resultados promissores (Miller 2007; George D et al., 2008).<sup>29,34</sup>

### **OLANZAPINA**

A olanzapina (Zyprexa/ *Eli Lilly e Co*) é um antipsicótico atípico com ação antagonista D4, o qual vem sendo recentemente avaliado em alguns ensaios clínicos para tratamento da fissura em dependentes de álcool. Os ensaios clínicos utilizaram em geral 5 mg/dia da medicação, sendo que houve diminuições tanto da intensidade da fissura quanto na redução do consumo de álcool. Existe também uma sugestão de que alguns perfis genéticos (DRD4 VNTR) sejam mais responsivos (Hutchison et al., 2006,2003, 2002).<sup>35,36,37</sup> No entanto, ainda não há uma evidência científica robusta que sustente esta indicação terapêutica.

### **VARENICLINA**

É um bloqueador de receptores nACh ( $\alpha4\beta2$ ) sendo a primeira droga aprovada para a prevenção de recaída no tratamento da dependência de nicotina. No entanto, há uma série de potenciais mecanismos óbvios para que as pessoas que usam o tartarato de vareniclina (Champix®/Lab. *Pfizer*) também tenham diminuição do interesse por bebidas alcoólicas. Primeiramente, todos nós estamos familiarizados com a associação entre fumar tabaco e o uso de álcool. Os fumantes são mais propensos a usarem outras substâncias

psicoativas que os não fumantes, e quando um fumante freqüentemente ingere bebida alcoólica isto aumenta o desejo de fumar e vice-versa. Assim, a vareniclina pode reduzir o uso de álcool simplesmente ajudando a eliminar o cigarro como o gatilho.

Mas também há alguma evidência de estudos experimentais em ratos que sugerem que vareniclina pode ter um efeito mais direto no consumo de álcool e ensaios clínicos em humanos para tratamento do alcoolismo começam a ser avaliados (Miller, 2007).<sup>29</sup>

## **REFERÊNCIAS**

1. Babor T, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbrecht N, Graham K, et al. Alcohol: no ordinary commodity – research and public policy. Oxford; New York: Oxford University Press; 2003.
2. Room R, Graham K, Rehm J. Drinking and Its Burden in a Global Perspective: Policy Considerations and Options. Eur Addict Res 2003 ;9:165-75.
3. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR, Nappo SA. I Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo 107 maiores cidades do país 2001. São Paulo: UNIFESP, 2002.
4. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo 108 maiores cidades do país 2005. São Paulo: UNIFESP, 2005.
5. Laranjeira R, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R. 1º Levantamento Nacional sobre Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira. Presidência da República/Gabinete de Segurança Institucional/Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD). Brasília, DF, 2007.
6. Zaleski M, Morato GS, da Silva VA, Lemos T. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Álcool. Rev Bras Psiquiatr 2004;26(Supl I):40-42.
7. Laranjeira RR, Nicastri S. Abuso e dependência de álcool e drogas. IN: Almeida OP, Dractu L, Laranjeira RR. Manual de psiquiatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
8. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. British Medical Journal 1976, (1):1058-1061.
9. Laranjeira R. Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. 2ª edição. São Paulo: CREMESP/AMB, 2003.

10. Cordeiro DC, Figlie NB, Laranjeira R. Boas Práticas no Tratamento do Uso e Dependência de Substâncias. IN: Cordeiro DC & Laranjeira R. Tratamento farmacológico e desintoxicação do uso Nocivo e Dependência do álcool. Editora Roca, São Paulo, 2007. pp 33-40.
  
11. Laranjeira R, Nicastrì S, Jerônimo C, Marques AC. Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento. Rev Bras Psiquiatr 2000; 22(2):62-71.
  
12. Botega NJ. Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência. IN: Capítulo 17: Álcool e drogas: emergência e psiquiátrica. Ribeiro M, Laranjeira R, Dunn J. 2ª edição, Artmed, Porto Alegre, 2006.
  
13. Cordeiro DC & Baldaçara L. Emergências Psiquiátricas. IN: Cap 12. Aoki PS. Emergências relacionadas ao Álcool. Editora Roca, São Paulo. 2007.Pp.137-154.
  
14. Focchi GRA, Leite MC, Laranjeira R e Andrade AG. Dependência Química. Novos Modelos de Tratamento. IN: Abuso e Dependência do Álcool- Diagnóstico e Tratamento Farmacológico. Ed. Roca, 1ª ed, 2001.
  
15. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The Status of Disulfiram A Half of a Century Later. J Clin Psychopharmacol 2006;26:290–302.
  
16. Castro LA. Baltieri DA. The pharmacologic treatment of the alcohol Dependence. Rev Bras Psiquiatr. 2004 May;26 Suppl 1:S43-6.
  
17. Blanc M, Daeppen JB. Does disulfiram still have a role in alcoholism treatment? Rev Med Suisse. 2005 Jun 29;1(26):1728-30, 1732-3.
  
18. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA. 1999 Apr 14;281(14):1318-25.



19. DeSousa, A & DeSousa A. (2004). A one year pragmatic trial of naltrexone versus disulfiram in treatment of alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism*, 39, 528-531.
20. DeSousa, A., & DeSousa, A. (2005). An open randomized study of disulfiram and acamprosate in the long term management of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 545-548.
21. Gardner TJ, Kosten TR. Therapeutic options and challenges for substances of abuse. *Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 9 No. 4.*, 2007.
22. Cordioli AV & colaboradores *Psicofármacos- consulta rápida*. Artmed editora- Terceira Edição. Porto Alegre, 2005.pp.695.
23. Kuehn BM. New Therapies for Alcohol Dependence. Open Options for Office-Based Treatment. *JAMA*, December 5, 2007—Vol 298, No. 21 2467-2568.
24. Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SP, Oslin DW, Kampman KM, Dackis CA. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):610-25
25. Herranz JL. Topiramate, a new antiepileptic drug. *Rev Neurol* 1997; 25 (144): 1221-1225.
26. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente C, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-1685.
27. Johnson BA , Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Oct 10; 298 (14):1641-51.
28. Bobes J, Carreno JE, Gutierrez CE, San Narciso GI, Antuna MJ, Diaz T, Fernandez JJ, Cerceda A, Alvarez CE, Marina P, Garcia-Garcia M. Study of effectiveness of craving control with topiramate in patients with substance dependence disorders *Actas Esp Psiquiatr*. 2004 Sep-Oct; 32(5):299-306.
29. Miller G. Tackling Alcoholism with Drugs. *PSYCHOPHARMACOLOGY: Vol. 320. no. 5873, pp. 168 – 170, 2007.*
30. GlaxoSmithKline ,Research Triangle Park, NC 27709, February 2006..

Disponível em URL:  
[http://www.gsk.com/products/prescription\\_medicines/us/zofran.htm](http://www.gsk.com/products/prescription_medicines/us/zofran.htm). Acesso em 13/05/2008

31. Colombo G, Addolorato G et al., Role of GABAB Receptor in Alcohol Dependence: Reducing Effect of Baclofen on Alcohol Intake and Alcohol Motivational Properties in Rats and Amelioration of Alcohol Withdrawal Syndrome and Alcohol Craving in Human Alcoholics. *Neurotoxicity Research*, 2004, VOL. 6(5). pp. 403-414.

32. Flannery BA et al. Baclofen for Alcohol Dependence: A Preliminary Open-Label Study. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 28(10):1517-1523, October 2004.

33. Novartis Pharma Arnhem. Lioresal. Disponível em URL :<http://www.novartis.nl/pdf/bijsluiters/Lioresal.pdf> . Acesso em 13/05/2008

34. David t. George, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 319, 1536 (2008): 1536-1539.

35. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D, Swift R. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jun;31(6):1310-7.

36.- Hutchison KE, Wooden A, Swift RM, Smolen A, McGeary J, Adler L, Paris L. Olanzapine reduces craving for alcohol: a DRD4 VNTR polymorphism by pharmacotherapy interaction. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Oct;28(10):1882-8

37. Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol*. 2002 Mar;21(2):139-46