

DEPRESSÃO & Abuso e Dependência do Álcool (ADA)

Prof. Dr. Ronaldo Laranjeira
UNIAD (Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas)
Departamento de Psiquiatria – EPM – UNIFESP

Introdução

Na prática clínica é muito comum observar que pacientes que abusam do álcool apresentam ao mesmo tempo sintomas de depressão, ansiedade e irritabilidade. É por isso que a literatura psiquiátrica já há muitos anos busca identificar as causas desta associação. Antes da década de oitenta, a maioria das explicações para este fenômeno baseava-se no fato de que deveria existir um quadro psicopatológico anterior ao abuso do álcool que estaria contribuindo para o desenvolvimento do beber excessivo. Nos últimos vinte anos no entanto as evidências, tanto de estudos laboratoriais, clínicos e epidemiológicos e de estudos longitudinais, tem demonstrado que a maioria dos quadros psicopatológicos são decorrentes da intoxicação crônica pelo álcool. Ainda não existe um consenso sobre esta relação entre o consumo de álcool e psicopatologia mas com certeza ela é muito mais complexa do que inicialmente acreditávamos.

Uma parte desta complexidade advém do próprio efeito do álcool. Em baixas doses o álcool agudamente diminui a ansiedade. No entanto, quando a dose é aumentada, por um lado ainda apresenta um efeito de diminuição de ansiedade, mas por outro começa a aparecer um efeito rebote de aumento da ansiedade após o desaparecimento do efeito depressor do álcool. Pode-se argumentar que pelo menos alguns dos sintomas da ressaca que ocorre após algumas horas da intoxicação seria uma mini síndrome de abstinência, com o predomínio de sintomas de ansiedade, irritabilidade e insônia. Portanto, agudamente, o álcool pode diminuir a ansiedade ou provocar ansiedade dependendo da dose ingerida.

Com o uso crônico do álcool, os efeitos no cérebro tornam-se mais evidentes. À medida que a pessoa aumenta a dose de álcool, aumenta a chance do aparecimento de sintomas depressivos e de ansiedade. Isto ocorre em parte como decorrência dos sintomas de abstinência do álcool onde, além dos sintomas físicos freqüentemente observados (como tremor, sudorese, taquicardia); também existem sintomas afetivos da abstinência (como ansiedade, irritabilidade e depressão). Além disso, um dos efeitos crônicos do álcool no cérebro é o aparecimento de ansiedade e depressão. Alguém que esteja fazendo uso crônico do álcool acaba ficando com a impressão de que existe uma diminuição da ansiedade e depressão quando da ingestão alcóolica, pois acaba valorizando o efeito imediato que é diminuição da ansiedade e depressão e desconsiderando os efeitos crônicos que acabam aumentando esses sintomas.

Qual é a prevalência de depressão associada ao ADA ?

Os pacientes com ADA que buscam tratamento acabam tendo uma maior chance de ter um outro quadro psicopatológico associado. É por isto que o clínico fica com a impressão de que

devemos sempre pensar em outros diagnósticos quando estamos frente um paciente com ADA. Mesmo os estudos clínicos iniciais, que avaliaram a prevalência de outro diagnóstico psiquiátrico em pacientes com ADA, mostraram taxas aproximando-se dos 80%. Um fator que pode ter contribuído para essas altas taxas foi o fato de que muitas dessas entrevistas foram feitas na vigência de sintomas de abstinência. Por exemplo, Schuckit e cols mostraram que 42% dos pacientes com ADA tinham escores na escala de Hamilton entre moderado e severo na primeira semana de abstinência, mas esses números caíram para 6% na quarta semana somente com a abstinência do álcool.

O primeiro estudo epidemiológico a colocar alguma ordem nesta questão foi o estudo do ECA. Foi mostrado que a prevalência de comorbidade psiquiátrica geral associada ao ADA variava de acordo como o local onde o paciente era entrevistado. Para pacientes com ADA entrevistados na comunidade a taxa de comorbidade era de 24.4%, para pacientes com ADA institucionalizados por algum problema de saúde a taxa era de 55% e para pacientes com ADA institucionalizados em programas para tratamento da dependência a taxa era de 65%. Estes dados mostram que, com certeza, ADA é um fator de risco para outros diagnósticos psiquiátricos, mas que a chance de um paciente ter um segundo diagnóstico aumenta muito quando ele está procurando tratamento. Ou seja, pacientes que buscam ajuda têm uma chance maior de estarem mais doentes do que aqueles que estavam na comunidade buscando outros tipos de ajuda informal.

A associação de depressão e ADA identificada pelo ECA foi especialmente importante com uma chance (odds ratio) de 1.7 e para distímia foi de 1.8. Para os homens com ADA, 5% tiveram depressão na vida comparados com 3% da população geral de homens. Para as mulheres com ADA, 19% tiveram depressão na vida comparadas com 7% da população geral de mulheres. Devido ao grande número de pessoas entrevistadas, o estudo do ECA pode fazer análises estatísticas que puderam identificar a seqüência de fatos entre ADA e depressão, que diferiu muito entre homens e mulheres. Para os homens, 78% deles começaram o abuso do álcool antes da depressão. Em oposição, 66% das mulheres começaram a depressão antes do abuso do álcool. Estes dados mostram a complexidade da relação entre depressão e ADA. Não podemos falar que exista uma única seqüência de eventos levando tanto ao ADA quanto a depressão, mas vários caminhos que de acordo com o paciente devemos levar em consideração. Frente a uma mulher com depressão e ADA teremos uma chance maior de que a depressão antecedeu ao ADA e o contrário é verdadeiro para os homens. O que os dois sexos tiveram em comum neste estudos é que quando depressão e ADA se associam o quadro tende a ser mais grave: com maior número de recaídas, gravidade da dependência, maior número de hospitalizações e aumento do risco de suicídio.

Outro estudo importante que avaliou a comorbidade na população geral foi o National Comorbidity Study (NCS). Este estudo melhorou a metodologia empregada pelo ECA e mostrou que, para algumas condições como ADA, a associação com outra condição psiquiátrica era a norma. A comorbidade na vida para o diagnóstico de Abuso de Álcool foi de 62.1% e para Dependência do Álcool foi de 80.6%. Com relação à associação de ADA e depressão, este estudo mostrou taxas diferentes do ECA e da maioria dos estudos clínicos. O diagnóstico de Abuso do álcool só teve uma chance (odds ratio) superior a 1 com os quadros de Fobia Social e Fobia Simples. Já o diagnóstico de Dependência do Álcool teve odds ratio como segue: Episódio Depressivo Maior, 2.7; Transtorno Distímico, 3.0; Transtorno Bipolar

I, 7.0; Transtorno de Ansiedade Generalizada, 2.7; Transtorno do Pânico, 2.0; Fobia Social, 2.2; Fobia Simples, 2.1; Agorafobia, 1.7; Transtorno do Estresse Pós-Traumático, 2.6.

O NCS também avaliou se o ADA era uma condição primária (aparecia antes) ou secundária (aparecia depois) em termos temporais. No caso de Abuso do Álcool era uma condição primária em 57% dos casos e a Dependência do Álcool em 36.8% dos casos. Muito embora o ADA tenha sido uma condição que aparecia frequentemente com maior antecedência em relação às outras condições de comorbidade, isto não significa que ela tem poder preditivo em relação às outras doenças. Para avaliar este poder, os autores do NCS fizeram uma análise para avaliar o quanto ter ADA poderia prever o aparecimento de outra doença. O Abuso do Álcool não conseguiu prever o aparecimento de nenhuma condição. Já a Dependência do Álcool teve odds ratio que era maior do que um e significativa estatisticamente ao nível de .05 em relação a: Episódio Depressivo Maior, 2.0; Transtorno Distímico, 2.0; Transtorno Bipolar, 5.4; Transtorno Ansiedade Generalizada, 2.3; Transtorno do Pânico, 1.6; Fobia Social, 2.2; Agorafobia, 1.6; Transtorno do Estresse Pós-Traumático, 2.6.

Um dos poucos estudos prospectivos que avaliaram este relacionamento de ADA e depressão foi o estudo americano sobre a psicobiologia da depressão. Foi mostrado que 28% dos alcoolistas sem história anterior de transtorno afetivo desenvolveram depressão maior 6 anos depois, comparados com 12% dos pacientes sem esta condição.

O risco de suicídio também tem sido recentemente estudado em pacientes alcoolistas. Inicialmente as evidências indicavam que o risco na vida de suicídio nesta população era ao redor de 11-15%. No entanto, esses estudos iniciais sofreram inúmeras críticas devido a falhas metodológicas. Estudos europeus e americanos calculam o risco na vida de suicídio entre alcoolistas em 3-4%, o que seria 60-120 vezes maior do que a população geral. Os sintomas de depressão, as perdas interpessoais e o isolamento social são os fatores predisponentes mais importantes.

Os dados desses estudos mostram que ainda estamos longe de um completo entendimento do relacionamento do ADA e os quadros psiquiátricos de uma maneira geral e em especial aos quadros de depressão e ansiedade. Estudos futuros, principalmente quando conseguirmos combinar melhor diferentes metodologias como biologia molecular, psicofarmacologia, neuroimagem, etc., irão poder ilustrar melhor a interação entre o beber excessivo e os quadros de depressão e ansiedade.

Como podemos explicar a depressão associada ao ADA ?

As evidências epidemiológicas discutidas acima mostram a complexidade da relação entre ADA, depressão e ansiedade. No entanto, estamos longe de saber a natureza desta associação. A figura 1 (* está na file chamada comorbal) mostra os vários modelos que podem explicar o desenvolvimento desta interação. Um primeiro modelo, que poderia ser chamado de Modelo de Alcoolismo Secundário, propõe que existiria um transtorno psiquiátrico inicial (depressão, ansiedade, distímia) que levaria alguém a consumir maiores quantidades de álcool com o objetivo de diminuir o desconforto desses sintomas, vindo a desenvolver um abuso ou dependência do álcool. O segundo modelo, chamado de Modelo de Transtorno Psiquiátrico Secundário, explicaria os casos onde a pessoa começaria a beber excessivamente e a partir daí

desenvolveria um transtorno psiquiátrico. O terceiro modelo, chamado de Modelo do Fator Comum propõe que tanto o ADA como o transtorno psiquiátrico compartilhariam um terceiro fator em comum (como por exemplo, predisposição genética) que contribuiria para o desenvolvimento destas duas condições comorbidas. O quarto modelo, chamado de Modelo Bidirecional, propõe que, independentemente da condição que ocorreu primeiro, estas duas condições acabam se reforçando mutuamente.

Existe uma tendência de se achar que nenhum desses modelos isoladamente pode explicar a complexidade da relação entre os transtornos psiquiátricos e o ADA. Na realidade, quando levamos em consideração as evidências científicas cada um desses modelos explica uma parte dos casos onde o ADA se associa com outras condições. Por exemplo, como já mencionado, o estudo do ECA encontrou que no caso das mulheres é mais comum os quadros depressivos ocorrerem antes do ADA, o contrário ocorrendo com os homens. De qualquer forma, independente do que ocorreu primeiro, o Modelo Bidirecional ajuda a entender que as duas condições no fim acabam se reforçando mutuamente tornando o quadro clínico mais grave.

Qual é o limite do beber que não contribui para o desenvolvimento de psicopatologia ?

Inúmeros estudos foram feitos tentando responder essa questão, pois essa informação tem profundas implicações em termos de saúde pública. Um conceito importante para entender a organização dessas pesquisas é o de unidade de álcool. Uma unidade de álcool equivale a 10-12 g de álcool puro. No Brasil existe uma diversidade muito grande de medidas para as diferentes bebidas. Uma lata de cerveja normalmente contém cerca de 350 ml, e a concentração de álcool na maioria das cervejas nacionais é ao redor de 5%; portanto uma lata de cerveja, teria 17 g de álcool, o que corresponderia a 1,5 unidades de álcool. Uma dose do destilado mais consumido no Brasil, a pinga, também varia muito. Uma dose vendida em copos de pinga conteria cerca de 50 ml; como a concentração de álcool na pinga é ao redor de 50%, essa dose teria o equivalente a 2,5 unidades. Uma garrafa de pinga com 750 ml teria cerca de 37 unidades. O quadro abaixo mostra o conteúdo de álcool das principais bebidas no nosso meio.

1 lata de cerveja - 350 ml	5% = 17 gramas de álcool	1,5 unidades
1 copo de chope - 300 ml	5% = 15 "	1,5
1 copo de vinho - 90 ml	12%= 10 "	1
1 garrafa de vinho – 750 ml	12%= 80 "	8
1 dose de destilados (whisky, pinga, vodka, etc.) – 50 ml	40-50%=20-25 "	2-2,5
1 garrafa de destilados - 750 ml	40-50%=300-370 "	30-37

A partir desses valores, buscou-se identificar quantas unidades de álcool por semana um adulto sadio poderia beber. O quadro abaixo mostra os diferentes níveis de risco para homens e mulheres. Então, por exemplo, um homem poderia beber até duas latas de cerveja por dia, ou uma dose de pinga, principalmente às refeições, sem grandes problemas para a sua saúde. A partir deste consumo a pessoa estaria colocando a sua saúde em risco.

Quadro - Unidades de álcool e risco para a saúde

Risco	Mulheres	Homens
Baixo	Menos do que 14 unidades por semana	Menos do que 21 unidades por semana
Moderado	15 a 35 unidades por semana	22 a 50 unidades por semana
Alto	Mais do que 36 unidades por semana	Mais do que 51 unidades por semana

As diferenças entre homens e mulheres são atribuídas a vários fatores. Em primeiro lugar, mulheres teriam maior proporção de gordura corpórea, o que faria com que o álcool atingisse maiores concentrações no sangue. Além disso, mulheres absorvem maiores quantidades de álcool quando comparadas com os homens. Esses e outros fatores fazem com que mulheres com mesmo peso corporal apresentem maiores danos físicos do que os homens. Deve-se ressaltar também que este padrão de consumo nas mulheres só é seguro se elas não estiverem grávidas; neste caso o padrão recomendado deveria ser a abstinência completa. Um importante fator ao discutir-se o padrão de consumo é que essas unidades de álcool deveriam ser bebidas ao longo da semana. Padrões de consumo onde, por exemplo, a pessoa bebesse todas as unidades em um único dia acarretaria um dano físico muito maior. Por exemplo, um homem que bebesse todas as suas 21 unidades de álcool (meia garrafa de destilado) em um único dia, com certeza teria várias alterações físicas decorrentes desse nível de consumo agudo.

É importante notar que existe um padrão de ingestão do álcool considerado seguro. A medida que a pessoa ultrapassa esse limite, uma série de problemas pode começar a aparecer. Uma das seqüências de problemas que pode estar relacionada com o aparecimento de ansiedade e depressão é quando o beber torna-se abusivo e freqüente, e os sintomas de abstinência do álcool começam a aparecer. Muitas vezes os profissionais da saúde mental acham que quando falamos de abstinência do álcool estamos falando somente dos quadros maiores de abstinência, tipo delirium tremens. Na realidade, o fenômeno da abstinência aparece muito mais cedo na vida de quem faz abuso do álcool.

O exemplo mais típico e precoce é a ressaca. A ressaca tem dois componentes. O mais facilmente reconhecido é o da intoxicação propriamente dita. Alguém que bebe muito em uma determinada ocasião pode estar ingerindo muito mais do que o álcool etílico. As bebidas de pior qualidade contém uma série de outros intoxicantes como metanol, chumbo, etc. São essas substâncias que fazem a diferença entre uma boa e uma má bebida, e portanto quem tem uma ressaca de um vinho de baixa qualidade sofre muito mais do que quem bebe um bom vinho. O outro componente da ressaca é relacionado com o efeito rebote do álcool. O primeiro efeito do álcool é relaxante, associado a uma certa euforia, mas o que predomina é o efeito depressor. No entanto, após o desaparecimento desse efeito o cérebro não volta ao seu estado normal imediatamente pois existe um efeito excitatório. É por isso que alguns dos sintomas da ressaca são sintomas opostos ao efeito do álcool como, taquicardia, ansiedade, irritabilidade,

insônia, etc. Uma parte da ressaca portanto seria uma micro síndrome de abstinência que na maioria das vezes passa sem grandes conseqüências.

À medida que alguém está tendo ressacas de repetição esta alteração freqüente do SNC poderá levar a alterações importantes em termos de neurotransmissores que facilitariam o aparecimento de quadros de ansiedade e depressão.

Como distinguir entre ADA e transtornos independentes (depressão) ?

Na prática clínica na maior parte dos casos é muito difícil fazer a distinção. O DSM-IV oferece algumas diretrizes para esta distinção.

Pode-se considerar ADA induzido se:

- 1- Se a depressão ocorrer somente durante períodos de intoxicação ou abstinência
- 2- Se os sintomas são consistentes com aqueles relacionados com o uso do álcool
- 3- Se os sintomas não são melhores explicados por outro transtorno

Pode-se considerar como transtorno primário, não induzido pelo uso de álcool se:

- 1- Desenvolveu-se anteriormente ao uso de álcool
- 2- Esteve presente durante períodos de abstinência maiores do que 1 mês
- 3 - Tem sintomas que não são consistentes com aqueles produzidos pelo uso crônico do álcool
- 4 - Se os sintomas são melhores explicados por um transtorno não induzido pelo álcool, como por exemplo uma condição médica geral

Como podemos organizar o tratamento do ADA associado à depressão ?

Como a depressão e o ADA podem agravar o curso da outra situação clínica, ambos os transtornos devem ser tratados. Temos 3 modelos de tratamento que foram usados ao longo dos últimos anos na prática psiquiátrica (Woody, 1996).

TRATAMENTO SEQUENCIAL

Historicamente é a abordagem mais comum, sendo que cada condição deveria ser tratada independentemente e de uma forma sequencial. Alguns clínicos acham que o tratamento do ADA deva ser prioritário para que o paciente possa estar estável para o tratamento psiquiátrico. Outros clínicos, no entanto, acreditam que o tratamento psiquiátrico deva ocorrer antes. Outros ainda acham que a gravidade do quadro deveria determinar a prioridade.

TRATAMENTO EM PARALELO

O paciente participaria de várias modalidades de tratamentos simultaneamente e em diferentes locais como, por exemplo: Alcoólicos Anônimos, terapia para a dependência, tratamento psiquiátrico. Ocorreria a utilização dos recursos terapêuticos da comunidade local ou de acordo com as possibilidades econômicas do paciente. A coordenação entre as diferentes formas de tratamento é muito variável. Nem sempre os objetivos de cada tratamento são compatíveis e as estratégias oferecidas em cada forma de tratamento sincrônicas.

TRATAMENTO INTEGRADO

Combina o tratamento psiquiátrico com o do ADA num único programa. A grande vantagem é o objetivo comum e claro da abstinência, com a melhora dos sintomas psiquiátricos usando estratégias sincrônicas e feitas ou pelo mesmo profissional ou por profissionais trabalhando com o mesmo modelo. Este modelo de tratamento é especialmente útil para esses pacientes com comorbidade pois eles normalmente requerem um tratamento longo, onde a sincronia de estratégia é muito importante. É mais conveniente para o paciente devido ao fato de muitas vezes ser feito pelo mesmo profissional ou por uma mesma equipe, e por oferecer uma lógica mais facilmente captada pelo paciente.

Farmacoterapia

É um componente importante no tratamento dos transtornos psiquiátricos associado ao ADA. Muito embora deva-se salientar que devemos buscar sempre uma combinação do efeito farmacológico com o tratamento comportamental. A dependência é uma condição que requer intervenções que levem em conta a motivação dos pacientes. Descreveremos as principais drogas que podem ser usadas no tratamento do alcoolismo e quando se associa a depressão.

a) Disulfiram: Ainda é uma droga poderosa no tratamento do alcoolismo. O seu efeito é através da inibição da enzima acetaldéido dehidrogenase, resultando num aumento do aldeído acético se o indivíduoingere álcool. Isto cria numa reação bastante desagradável com: rubor facial, náusea, vômitos, cefaléia, taquicardia e hipotensão. Com grandes doses de álcool, podem ocorrer arritmias cardíacas, hipotensão e até mesmo morte. A reação dissulfiram-etanol começa de 10 a 30 minutos após a ingestão e pode durar várias horas. Os pacientes com algumas condições clínicas como: insuficiência cardíaca ou coronariana, hipertensão, disfunção hepática ou renal, doença respiratória, diabete ou epilepsia não deveriam receber dissulfiram. Os efeitos colaterais do dissulfiram sem o uso do álcool são muito raros e são: letargia e fadiga iniciais, vômito, um gosto desagradável na boca e halitose, impotência e uma dificuldade respiratória inexplicável. Baseado nas evidências científicas atuais o melhor uso do dissulfiram pode ser obtido sob as seguintes condições. Primeiro, o uso da medicação deve ser explicado e negociado com o paciente, de modo que ele não só aceite como também queira tomá-la; o paciente não está sendo obrigado ou desistindo de sua autonomia, mas tomando a livre decisão de fazer este tipo de tratamento. Em segundo lugar, deve haver um grau razoável de supervisão por algum membro da família ou da equipe terapêutica.

b) Naltrexone: Existe uma série considerável de evidências mostrando que os antagonistas opióides seriam úteis no tratamento do alcoolismo (O'Maillei, 1992; Volpicelli, 1992). Vários estudos duplos cegos recentes mostraram que o naltrexone quando tomado oralmente na dose de 50 mg/dia reduziu significativamente o beber quando comparado com o placebo. Além disso houve uma redução da gravidade da recaída. O naltrexone parece agir diminuindo o efeito agradável e de euforia produzido inicialmente pelo álcool. É importante salientar que em todos os estudos que utilizaram o naltrexone isto sempre ocorreu em associação com algum tipo de terapia cognitivo comportamental e que a medicação acabava interagindo mais intensamente com as terapias mais estruturadas. O Naltrexone é uma medicação razoavelmente segura, cujos efeitos colaterais são: náusea, vômito e dor abdominal, cefaléia, astenia, dor articular e muscular, anorexia, diarreia.

c) Acamprosato

Esta medicação ainda não existe no Brasil e está sendo muito usada na Europa. O acamprosato (nomotaurinato de cálcio, nome comercial Campral) através de experimentos clínicos mostrou que pode ajudar a evitar a recaída em pacientes dependentes do álcool quando usado como parte de um programa terapêutico(Whitwoth, 1996; Pelc, 1997) . É uma droga segura, sem potencial de causar dependência e não interage com o álcool ou diazepam. A dose recomendada para o tratamento é de 1998 mg por dia para o paciente com peso acima de 60kg, e de 1332mg por dia para um peso corporal inferior a 60kg. Deve-se evitar esta medicação para pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. O mecanismo de ação é incerto, mas aparentemente ele estimula a transmissão inibitória GABA e antagoniza aminoácidos excitatórios, especialmente o glutamato.

d) Antidepressivos: Estudos feitos durante a década de oitenta tentaram avaliar o efeito dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminooxidase no tratamento do alcoolismo. Esses estudos não produziram evidências claras no sentido de diminuição do beber nesses pacientes. Os ISRS começaram a ser testados em alcoolistas não deprimidos e também, como sugerido numa revisão feita por Kranzler em 1994 , parecem não oferecer vantagens em relação à diminuição do beber. Por outro lado existem evidências que sugerem que alcoolistas com quadro depressivo cuidadosamente diagnosticado tem benefícios com o uso de antidepressivos em termos de diminuição dos sintomas de depressão e em reduzir o consumo do álcool.

Referências

Davidson, K.M. (1995) Diagnosis of depression in alcohol dependence changes in prevalence with drinking status. Br. J. Psychiatry, 166: 199-204.

Kessler, R.C. (1997) The Prevalence of Psychiatric Comorbidity, in Wetzler S. & Sanderson W.C. Treatment Strategies for Patients with Psychiatric Comorbidity, 1997, John Wiley & Sons, Inc.

Laranjeira, R. (1996) Abuso e dependência de álcool e drogas, in Almeida, O. P., Dractu, L, Laranjeira, R. Manual de Psiquiatria, Guanabara Koogan.

Meyer, R., Kranzler H.R.. (1995) Alcohol Abuse/Dependence and Comorbidity Anxiety and Depression in J.D. Maser & C.R. Cloninger Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders, 1995, American Psychiatry Press.

O'Malley, S.S. et al (1992) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Archives of General Psychiatry, 49(11):881-887.

Pelc, I et al (1997) Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. British Journal of Psychiatry, 171, 73-77.

Schuckit, M.A. (1996) Alcohol, anxiety, and depressive disorders. Alcohol Health & Research, 20, 2 , 81-86.

Volpicelli, J.R. et al (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Archives of General Psychiatry, 49(11):876-880.

U.S. Department of Health and Human Services (1993). Alcohol and Health. Eighth Special Report to the U.S. Congress. Chapter 2 - Psychiatric Comorbidity with Alcohol Use Disorders

Woody, G. (1996) The challenge of Dual Diagnosis, Alcohol Health & Research, 20, 2 , 76-80

Whitworth, A. et al (1996) Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. Lancet, 347, 1438-1442.