



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE
CURSO DE FARMÁCIA

Uso do dissulfiram na dependência de álcool: uma revisão

NATÁLIE CAETANO FEITOZA

Brasília

2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE
CURSO DE FARMÁCIA

Uso do dissulfiram na dependência de álcool: uma revisão

NATÁLIE CAETANO FEITOZA

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

Brasília

2014

NATÁLIE CAETANO FEITOZA

Uso do dissulfiram na dependência de álcool: uma revisão

Trabalho de conclusão de curso submetido à Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

Brasília

2014

Nome: FEITOZA, Natálie Caetano

Título: Uso do dissulfiram na dependência de álcool: uma revisão

Trabalho de conclusão de curso submetido à Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20/11/2014

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof.^a Dr. José Eduardo Pandossio

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Nome: Prof.^a Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Nome: Prof.^a Dra. Graziela Furtado Scarpelli Ferreira

Instituição: Instituto de Ensino Superior de Brasília – IESB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e ao meu anjo amigo protetor, que estão sempre me dando suporte, coragem e força na minha jornada na Terra, principalmente, durante o período de realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Silvio e Cleunice, e aos meus irmãos, Luiz Fernando e Gustavo, pelo amor e carinho imensuráveis e constantes, e que tanto me encorajaram e me apoiaram para a finalização da minha formação acadêmica. Sempre serei eternamente grata por ter uma família maravilhosa como essa.

Agradeço aos meus amigos de graduação, Izabela, Juliana, Raiane, Wellen, Camila, José e Caio pelos momentos de alegrias e companheirismo que tive. Sem eles a minha vida universitária não teria tido o mesmo significado. Em especial, à Juliana pela imensa ajuda neste trabalho.

Agradeço ao Justin, um bom parceiro, pelo incentivo e apoio fundamental para a realização desta revisão.

Agradeço ao meu professor orientador, Eduardo, pela orientação, paciência, dedicação e por todos os conhecimentos que foram adquiridos com ele, não só durante a realização deste trabalho, mas também durante as aulas que tivemos, que sempre serão lembradas com muito carinho.

Agradeço ainda aos professores do curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, que foram importantes para a minha formação profissional e pessoal. Em especial, agradeço ao professor Marcelo Henrique Sousa, um grande amigo, que me deu suporte durante minha graduação, me apoiou em decisões tomadas e que muito contribuiu para o meu crescimento pessoal.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de algum modo estiveram presentes durante a minha graduação.

"As provas têm por fim exercitar a inteligência,
tanto quanto a paciência e a resignação."

O Evangelho Segundo o Espiritismo, cap. V.

RESUMO

Por mais de 60 anos, o dissulfiram foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dependência pelo uso de álcool. É um medicamento único, cuja eficácia depende do efeito aversivo à reação etanol-dissulfiram. Desse modo, este trabalho faz uma revisão sistemática do uso do dissulfiram no tratamento da dependência do álcool. Além de mostrar o uso do dissulfiram associado a outras farmacoterapias e, também, a outras indicações clínicas desse fármaco – dependência de cocaína. Atualmente, estudos clínicos mostram que o dissulfiram aumenta os níveis de dopamina no sistema nervoso central (SNC) pelo bloqueio da dopamina beta hidroxilase. Dessa forma, o aumento da dopamina no SNC diminui a fissura em pacientes com sintomas de abstinência pelo álcool. Ademais, outros temas são abordados nesta revisão, como a dependência de álcool, a farmacoterapia mais utilizada para o tratamento dessa patologia (naltrexona, acamprosato e topiramato), outras modalidades de tratamento (psicoterapia, alcoólicos anônimos, acupuntura e eletroconvulsoterapia) e a redução de danos no uso do álcool. Nesta revisão sistemática, o uso supervisionado do dissulfiram mostrou eficácia e segurança no tratamento da dependência do álcool, aumentando as taxas de abstinência e reduzindo as taxas de recaídas.

Palavras-chaves: dissulfiram, dependência de álcool, abstinência de álcool, farmacoterapia na dependência do álcool.

ABSTRACT

For more than 60 years, the Food and Drug Administration (FDA) has approved disulfiram for the treatment of alcohol dependence. It is a unique medication that relies on the aversive effect to the ethanol-disulfiram reaction to its efficacy. This paper reviews the use of disulfiram for the treatment of alcohol dependence. It also presents the use of disulfiram in combination with other pharmacotherapies, and other clinical indications – cocaine dependence. Recently, clinical studies have shown that disulfiram increases dopamine levels in the central nervous system (CNS) by blocking dopamine beta hydroxylase. Thereby, raising dopamine levels in the CNS diminishes craving in patients with alcohol withdrawal symptoms. Moreover, other topics are addressed in this study, as the alcohol dependence, the pharmacotherapy most used in the treatment of alcohol dependence (naltrexone, acamprosate and topiramate), other types of treatment (psychotherapy, alcoholics anonymous, acupuncture and electroconvulsive therapy), and alcohol harm reduction. In this review, disulfiram has demonstrated to be a safe and effective tool in alcohol dependence treatment, increasing the abstinence rate and reducing relapses.

Key words: disulfiram, alcohol dependence, alcohol withdrawal, pharmacotherapy alcohol dependence.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Modelo de consumo do álcool, variáveis mediadoras e consequências a curto e longo prazo.....14
- Figura 2** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre dependência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....22
- Figura 3** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre desintoxicação na abstinência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....22
- Figura 4** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre manutenção na abstinência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....24
- Figura 5** – Bloqueio da cascata da dependência de álcool.....24
- Figura 6** – Mecanismo de ação do dissulfiram.....26
- Figura 7** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre a farmacoterapia no tratamento da dependência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....32
- Figura 8** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre o uso do dissulfiram na farmacoterapia da dependência de álcool na base de dados do PubMed e Scielo.....40
- Figura 9** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre a redução de danos no tratamento da dependência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....44
- Figura 10** – Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre o uso de outras modalidades no tratamento da dependência de álcool na base de dados PubMed e Scielo.....50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Transtorno pelo uso de álcool DSM-V.....	18
Tabela 2 –	Dependência de álcool CID-10.....	19
Tabela 3 –	Estudos sobre o uso do dissulfiram no tratamento da dependência do álcool entre os anos 2004 e 2014.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Alcoólicos anônimos

AADC – Descarboxilase dos aminoácidos aromáticos

ACA – Acamprosato

ADH – Álcool desidrogenase

ALDH – Aldeído desidrogenase

APA – Abstinência prolongada do álcool

AVE - Acidente vascular encefálico

BZD – Benzodiazepínicos

CAPS – Centro de Atenção Psicossocial

CAPS-ad – Centro de atenção psicossocial para o álcool e outras drogas

CID – Classificação Internacional de Doenças

DBH – Dopamina beta-hidroxilase

DDC – Dietil-ditio-carbamato

DSF – dissulfiram

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais

ECT – Eletroconvulsoterapia

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – ácido gama-aminobutírico

L-DOPA – 3,4-di-hidroxi-L-fenilalanina

MS – Ministério da Saúde

NAPS – Núcleo de Atenção Psicossocial

NIAAA – Instituto Nacional de Álcool e Alcoolismo dos Estados Unidos

NMDA – N-metil-D-aspartato

NTX – Naltrexona

NTX-LP – Naltrexona em suspensão injetável de liberação prolongada

OMS – Organização Mundial da Saúde

RD – Redução de Danos

RED – Reação etanol-dissulfiram

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SAA – Síndrome de Abstinência Alcoólica

SENAD – Secretaria Nacional Antidrogas

SNC – Sistema nervoso central

SUS – Sistema Único de Saúde

TH – Tirosina hidroxilase

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
OBJETIVO	15
METODOLOGIA	16
DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL	16
FARMACOTERAPIA NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL	23
DISSULFIRAM	25
NALTREXONA.....	28
ACAMPROSATO	30
TOPIRAMATO.....	30
TERAPIA COMBINADA	31
USO DO DISSULFIRAM NA FARMACOTERAPIA DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL	32
REDUÇÃO DE DANOS NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL	40
USO DE OUTRAS MODALIDADES DE TRATAMENTO ASSOCIADAS À FARMACOTERAPIA NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL	44
PSICOTERAPIA	44
ALCOÓLICOS ANÔNIMOS	46
ACUPUNTURA	48
ELETROCONVULSOTERAPIA.....	49
CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

INTRODUÇÃO

A dependência pelo uso de álcool é uma doença crônica e recorrente que causa enormes danos à sociedade. Essa desordem é uma das principais causas de morte em países industrializados, além de custar mais de U\$200 bilhões para os cofres públicos, sendo boa parte desse montante gasto em saúde (KRAMPE et al., 2007). De acordo com Lima (2010), o Brasil é o terceiro maior produtor mundial de cerveja, o que equivaleria a um consumo per capita de 60 litros por pessoa a cada ano. Ainda, é importante destacar os gastos do Governo Federal com atendimento a pessoas que sofreram violência doméstica e pessoas envolvidas em acidentes de carro decorrentes de consumo de álcool: os gastos gerais relacionados com o uso, abuso e dependência do álcool podem chegar a mais de quatro vezes o orçamento do Ministério da Saúde (MS), ou seja, algo em torno de 7% do PIB brasileiro.

Nesse contexto, Amsterdam e Brink (2013) afirmam que as patologias decorrentes do uso do álcool e drogas ilícitas correspondem a 5,4% do total de doenças do mundo e, aproximadamente, 76 milhões de pessoas são afetadas por transtornos pelo uso de álcool, comparados a 27 milhões de pessoas com problemas devido ao uso de drogas de modo geral. Assim, anualmente, o álcool mata 35 pessoas a cada 100.000 enquanto que, para drogas ilícitas, esse número é nove vezes menor. Ainda, em 2004, de todas as doenças e danos mundiais ocorridos, 7,6% estavam associados ao uso de álcool em homens e 1,4% em mulheres. Esses dados mostram que a prevenção do uso abusivo de álcool e o tratamento de pessoas com dependência de álcool devem ser uma prioridade para a saúde pública.

Assim, o consumo excessivo de álcool é caracterizado quando há intoxicação aguda, que geralmente ocorre quando há ingestão de mais de cinco doses de álcool na mesma ocasião para homens ou mais de quatro para mulheres (LEICHSENRING; SALZER; LEIBING, 2010). O Instituto Nacional de Álcool e Alcoolismo dos Estados Unidos (NIAAA) define o consumo excessivo de álcool como um padrão no qual a concentração de álcool no sangue é igual ou superior a 0,8 g/L. Para um adulto normal, esse padrão corresponde a ingestão de 70g de álcool ou mais para homens e 56g ou mais para mulheres, por um período de duas horas (FARKE; ANDERSON, 2007).

Dessa forma, o uso abusivo de álcool está associado a um alto risco de consequências negativas ao indivíduo, como a diminuição do desempenho profissional, prejuízos sociais, acidentes automobilísticos causados devido ao uso de álcool, dependência de álcool, suicídio, danos cerebrais, arritmias cardíacas, doenças coronarianas, acidente vascular encefálico (AVE), câncer, cirrose, doenças sexualmente transmissíveis e morte (Figura 1). Problemas relacionados ao álcool geram, ainda, problemas na comunidade e no ciclo familiar do indivíduo que o consome (DUALIBI; LARANJEIRA, 2007). Além de todos os problemas sociais, econômicos e de saúde que o uso abusivo de álcool provocam à sociedade, pessoas com transtornos por uso dessa substância não percebem os problemas que estão ao seu redor e acabam não procurando tratamento (ANTON et al., 2012). Dessa forma, o desenvolvimento de tratamentos eficazes para a dependência do álcool é de grande importância para a saúde pública, pois o tratamento é complexo, havendo altas taxas de transtornos psiquiátricos, como transtorno de humor e ansiedade (KRAMPE et al., 2007).

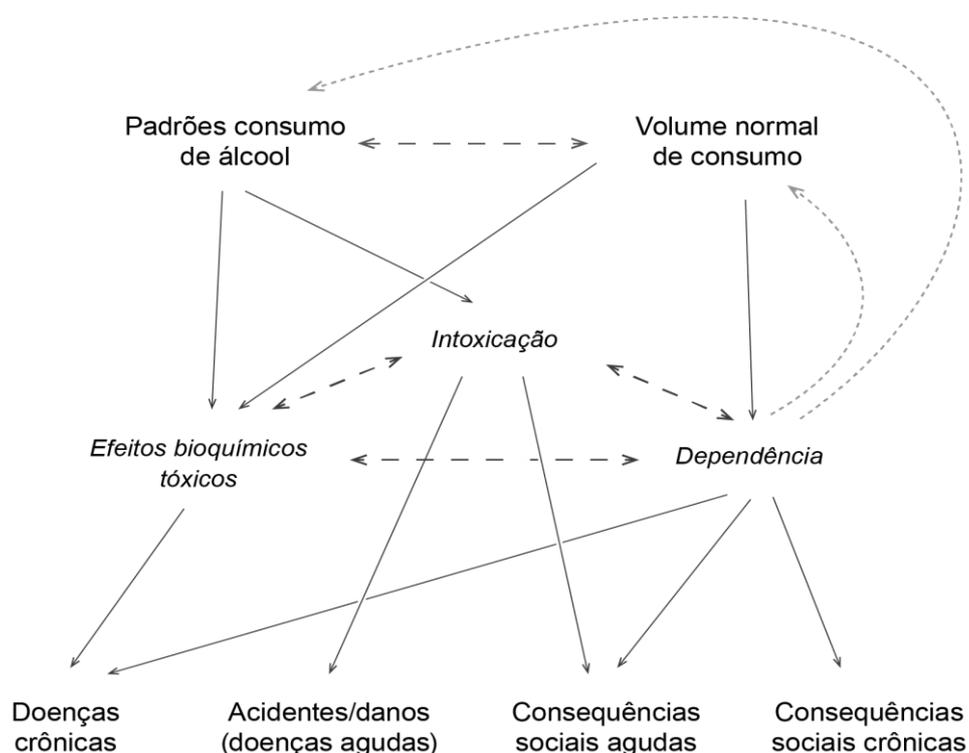


Figura 1 – Modelo de consumo do álcool, variáveis mediadoras e consequências a curto e longo prazo do consumo dessa substância (adaptado de AMSTERDAM; BRINK, 2013).

A partir disso, como os prejuízos induzidos pelo álcool são multifatoriais, os programas de tratamento são multidisciplinares e praticados a longo prazo, sendo constituídos por intervenções psicoterapêuticas, psicofarmacológicas e sociais, com o objetivo de alcançar uma melhora clínica (HEICKMAN; SILVEIRA, 2009). As intervenções farmacológicas podem estar envolvidas em diferentes fases do tratamento do paciente, como na desintoxicação ou manutenção do uso do álcool (THE BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY AND THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRICS, 2011). O quadro de desintoxicação se inicia após 6 horas da interrupção do uso do álcool, que é quando aparecem os primeiros sintomas da abstinência, como insônia, náuseas, ansiedade, anedonia e agitação (LARANJEIRAS et al., 2000). Com isso, o tratamento farmacológico é uma estratégia utilizada juntamente com as intervenções psicoterapêuticas. Assim, o paciente tem uma abordagem terapêutica mais completa e mais eficaz, melhorando a saúde mental e física (THE BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY AND THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRICS, 2011).

Nesse sentido, o dissulfiram (DSF) é um medicamento que está bem estabelecido no tratamento da abstinência do álcool. Apesar disso, permanecem algumas questões relacionadas ao seu mecanismo de ação e à adesão dos usuários, tendo em vista seus efeitos adversos, que podem ser prejudiciais, caso não haja um uso adequado desse medicamento. A partir disso, este trabalho consiste em uma revisão da literatura acerca do uso do DSF no tratamento da dependência de álcool.

OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo verificar parâmetros como: doses utilizadas, tempo e frequência de uso, efeitos descritos, aplicação em diferentes fases da abstinência (desintoxicação e manutenção) e indicações clínicas do DSF.

METODOLOGIA

Neste estudo, realizou-se uma revisão sistemática sobre a utilização do DSF no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica, nas fases de desintoxicação e manutenção. Para a realização da revisão, foram consultadas as bases de dados PubMed e Scielo, utilizando os seguintes descritores: dependência de álcool, desintoxicação na abstinência do álcool, manutenção na abstinência do álcool, farmacoterapia na dependência de álcool, uso de DSF na farmacoterapia da dependência de álcool, redução de danos na dependência de álcool e uso de outras modalidades de tratamento da dependência de álcool associadas à farmacoterapia (psicoterapia, alcoólicos anônimos, eletroconvulsoterapia e acupuntura). Dentre os artigos encontrados, a partir dos resumos, foram selecionados textos completos em inglês, português e espanhol, datados no período de janeiro de 2004 a setembro de 2014 (últimos 10 anos), com ensaios feitos com seres humanos. Além disso, foi utilizado um critério de inclusão do seguinte modo: quando havia mais de 10 artigos sobre o descritor em cada ano, optou-se pelos 10 primeiros artigos, para cada base de dados, iniciando-se no mês de janeiro de cada ano. Dessa forma, os artigos não relevantes ao tema do trabalho foram excluídos com base no resumo e no título.

A partir disso, foram feitas análises quantitativas e qualitativas acerca dos artigos obtidos, tendo como base os descritores supracitados. As análises quantitativas foram apresentadas por meio de gráficos, mostrando o número de artigos obtidos, em cada ano, sobre o mesmo descritor, enquanto que as análises qualitativas foram apresentadas no decorrer do texto.

DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

O conceito de dependência do álcool surgiu no século XVIII, após a Revolução Industrial, com a crescente produção e comercialização do álcool destilado. Nessa época, o uso abusivo de álcool foi considerado como doença e apareceram conceitos como, por exemplo, o alcoolismo crônico, que seria a intoxicação crônica pelo álcool. Já na segunda metade do século XX, o autor Jellinek em sua obra "The Disease Concept of Alcoholism", considera o uso abusivo de álcool como doença quando o usuário apresenta abstinência e tolerância. Sendo a abstinência um quadro de desconforto físico e/ou psíquico quando diminui-se ou

suspende-se o uso do álcool, enquanto que a tolerância configura-se como a necessidade de doses cada vez mais altas de álcool para se obter o mesmo efeito, ou a diminuição do efeito do álcool com as mesmas doses tomadas constantemente (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

Dessa forma, tanto a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM), publicado em 2013, como a 10ª edição da Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados com Saúde (CID), publicado em 1992, descrevem a dependência pelo uso de álcool como condição severa e de risco, associada a graves consequências fisiológicas. Assim, a dependência produz efeitos sociais, culturais, psicológicos, econômicos e políticos que acarretam em prejuízos, tais como: redução da qualidade de vida do usuário e dos familiares, incapacidade biopsicossociais que levam o indivíduo a perder oportunidades no processo afetivo, produtivo e familiar, além da prática de ações antissociais (MONTEIRO et al., 2011). Ainda, 80% das pessoas diagnosticadas com dependência terão problemas futuros relacionados ao álcool quando avaliadas em um ano ou mais, depois do diagnóstico inicial (SCHUCKIT, 2009).

Nesse contexto, o DSM-V define dependência de álcool como uma doença crônica que causa prejuízos estruturais e funcionais, que persistem após a interrupção do uso do álcool (CASTALDELLI-MAIA et al., 2014; DAWSON; GOLDSTEIN; GRANT, 2013) ocorrendo, pelo menos, dois dos onze critérios estabelecidos (Tabela 1), dentro de um período de doze meses. Ainda, a dependência pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de acordo com seus sinais e sintomas presentes (critérios positivos). Já a CID-10 diagnostica o uso nocivo ou prejudicial do álcool quando não há dependência, sendo o diagnóstico baseado na existência de efeitos adversos, danos à saúde e/ou sofrimento significativo do indivíduo (Tabela 2) (SARASA-RENEDO et al., 2014). Dos onze critérios estabelecidos pelo DSM-V para o diagnóstico de dependência pelo uso de álcool, ênfase especial é atribuída à síndrome de abstinência, à tolerância e à fissura (desejo intenso de consumir a substância), que é uma condição que pode estar presente durante o uso da substância, durante a fase de desintoxicação e/ou após a retirada mais prolongada da substância (ARAÚJO et al., 2004). Ainda, a fissura pelo álcool pode ser vista como o desejo de obter os efeitos positivos do álcool, ou disfarçar os efeitos negativos da abstinência; ou ainda, pelo desejo e intenção de

consumir o álcool, falta de controle sobre o uso, e preocupação com pensamentos e comportamentos relacionados à bebida alcoólica (FILHO, BALTIERI, 2012).

Desse modo, a dependência pelo uso de álcool ocorre devido ao efeito promovido por essa substância no sistema nervoso central (SNC), a partir do seu mecanismo de ação: agonista opioide, agonista do ácido gama-aminobutírico (GABA) e antagonista não-competitivo do glutamato. A partir disso, mesmo em baixas doses, o álcool facilita a ação do GABA. Assim, os efeitos sedativos derivados dessa atividade causam sonolência e relaxamento. As adaptações a esse sistema levam ao desenvolvimento da tolerância pelo álcool. Nesse contexto, quando há a diminuição da atividade do sistema gabaérgico durante a abstinência aguda e prolongada do álcool, os usuários apresentam insônia e ansiedade.

Tabela 1 – Dependência expressada por ≥ 2 dos 11 critérios acima citados em um período de 12 meses. Gravidade: diagnóstico de dependência = 0-1 critérios positivos; leve = 2-3 critérios positivos; moderado = 4-5 critérios positivos; grave = 6 ou mais critérios positivos SARASA-RENEDO et al., 2014.

TRANSTORNO PELO USO DE ÁLCOOL DSM-V

1. Tolerância
 2. Abstinência
 3. Fissura
 4. Compulsão pelo uso de álcool
 5. Consumo de álcool para alívio dos sintomas
 6. Desejo persistente de regular ou reduzir o uso de álcool
 7. Abandono das atividades ocupacionais, sociais ou recreativas
 8. Muito tempo gasto na obtenção de álcool, na utilização ou na recuperação dos seus efeitos
 9. Falta no cumprimento das obrigações devido ao uso recorrente do álcool
 10. Uso recorrente de álcool mesmo com problemas recorrentes nas áreas sociais e pessoais, causados ou agravados pelos efeitos do álcool
 11. Uso recorrente de álcool mesmo em situações que podem ser fisicamente perigosas
-

Tabela 2 – Diagnóstico de dependência quando ≥ 3 dos 6 critérios citados acima são positivos (SARASA-RENEDO et al., 2014).

DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL CID-10

1. Tolerância
 2. Síndrome de Abstinência
 3. Fissura
 4. Diminuição do controle de consumo de álcool
 5. Abandono de outras fontes de prazer e diversão, muito tempo gasto na obtenção de álcool, na utilização ou na recuperação dos seus efeitos
-

Além disso, o consumo de álcool leva à diminuição da atividade excitatória de receptores do glutamato do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), com a qual a abstinência está associada. Ainda, o álcool promove a liberação de dopamina e aumenta sua atividade nas sinapses. Essas mudanças no SNC, principalmente no núcleo *accumbens* e na área tegmental ventral, contribuem para os efeitos compensatórios do álcool (ansiedade, irritabilidade, disforia, entre outros) e, ainda, podem colaborar para a fissura. Ademais, o álcool atua facilitando a liberação de peptídeos opióides (endorfinas), que estão associados à liberação de dopamina, aumentando a sensibilização ao álcool e à fissura. O consumo de álcool também estimula o sistema serotoninérgico, pois as baixas concentrações de serotonina nas sinapses estão associadas com a diminuição dos efeitos do álcool e, talvez, a uma propensão ao consumo dessa substância (SCHUCKIT, 2009).

Dessa forma, o consumo crônico de álcool causa desequilíbrio na atividade excitatória e inibitória do SNC. Assim, essa substância provoca a estimulação gabaérgica e a inibição glutamatérgica. A exposição repetida ao álcool leva ao *down-regulation* (subsensibilidade ou dessensibilização) do sistema gabaérgico e ao *up-regulation* (supersensibilidade ou hipersensibilidade) do sistema glutamatérgico (CASTRO; COUZI, 2006; FLÓREZ et al., 2011; FORG et al., 2012). Assim, quando o dependente interrompe o uso total ou parcial do álcool, seu SNC fica em um estado de hiperexcitabilidade, desenvolvendo a Síndrome de Abstinência Alcoólica (SAA),

termo proposto por Griffith Edwards e Milton Gross, em 1976 (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

A partir disso, os sintomas da SAA normalmente se iniciam entre 4-12 horas após a retirada ou redução do consumo de álcool. Assim, o pico de intensidade da SAA ocorre no segundo dia, podendo terminar em quatro ou cinco dias. Boa parte dos indivíduos apresentam agitação, ansiedade, irritabilidade, disforia, náuseas, vômitos, tremores, taquicardia, hipertensão arterial e hiperatividade do sistema neurovegetativo (simpático) (MACIEL; KERR-CORRÊA, 2004). Ainda, alguns pacientes com casos mais graves apresentam convulsões, alucinações e delírios. Devido à ocorrência desses sintomas, a SAA é caracterizada como uma condição grave, cujo tratamento constitui-se de restauração da homeostase fisiológica e diminuição da excitabilidade do SNC (AMARAL; MALBERGIER; ANDRADE, 2010). Apesar dos sintomas da SAA serem mais intensos na primeira semana da retirada da substância, eles ainda podem persistir por semanas ou até mesmo meses após o início da abstinência. Dessa forma, quando os sintomas persistem após 15 dias de abstinência, esse fenômeno é chamado de abstinência prolongada do álcool (APA). Assim, a APA está frequentemente associada à fissura e tem relevância clínica quando se trata de estratégias para a prevenção de recaídas (MARTINOTTI et al., 2008).

Nesse contexto, o tratamento da SAA possui duas fases: a desintoxicação e manutenção. A desintoxicação é um processo que ocorre quando há retirada abrupta do álcool, sendo, a fase de manutenção subsequente a essa (ROLLAND et al., 2011).

Assim, as recomendações para a fase de desintoxicação incluem a utilização de benzodiazepínicos (BZD), preferencialmente por via oral (AMARAL; MALBERGIER; ANDRADE, 2010). Desse modo, os BDZ são os medicamentos de primeira escolha para a fase de desintoxicação da SAA devido ao seu grande espectro de segurança e eficácia. No entanto, não são recomendados para a fase de manutenção da SAA, devido aos riscos de dependência e à interação com o álcool, potencializando a ação gabaérgica (JUPP; LAWRENCE, 2010; MANN, 2004).

O uso crônico de álcool pode estar associado a algumas condições clínicas como, por exemplo, a síndrome de *Korsakoff* (danos cerebrais irreversíveis), e o *delirium tremens* (agitação, delírio, febre, taquicardia, convulsão), que ocorre em

casos graves de SAA, geralmente em torno de 72 horas após o consumo da última dose de álcool. Para esses sintomas, é necessária a ajuda de um especialista, geralmente ocorrendo em um hospital, onde a SAA pode ser controlada mais cautelosamente (AMARAL; MALBERGIER; ANDRADE, 2010; SCHUCKIT, 2009).

Após a fase de desintoxicação da SAA, inicia-se a fase de manutenção, no qual medicamentos como DSF, naltrexona (NTX) e acamprosato (ACA) são administrados para o paciente. Desses medicamentos, o DSF e o ACA já podem ser iniciados na fase de desintoxicação. Além das intervenções farmacológicas, a fase de manutenção inclui as intervenções psicoterapêuticas, pois a dependência de álcool é uma doença complexa, tanto na etiologia, como nas implicações sociais, familiares e profissionais (HECKMANN; SILVEIRA, 2009). Assim, de acordo com Kim et al. (2013), é recomendado como prática psicoterápica atividades como terapia em família, em grupo, cognitivo-comportamental e grupo de autoajuda. Dessa forma, o tratamento da dependência do álcool tem o objetivo de controlar a SAA, alcançar a abstinência e conseguir mantê-la, reduzir os danos causados devido ao uso de álcool e tratar as complicações associadas ao uso abusivo de bebidas alcoólicas (KARILA, 2011; NAVA et al., 2010).

Como o foco deste trabalho é o DSF, no próximo tópico serão abordadas as relações do uso do DSF com os outros fármacos utilizados na farmacoterapia da dependência de álcool.

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados 22.729, 269 e 166 artigos no período de 2004 a 2014 com os seguintes descritores, respectivamente: dependência de álcool, desintoxicação na abstinência do álcool e manutenção na abstinência do álcool (Figuras 2, 3 e 4).

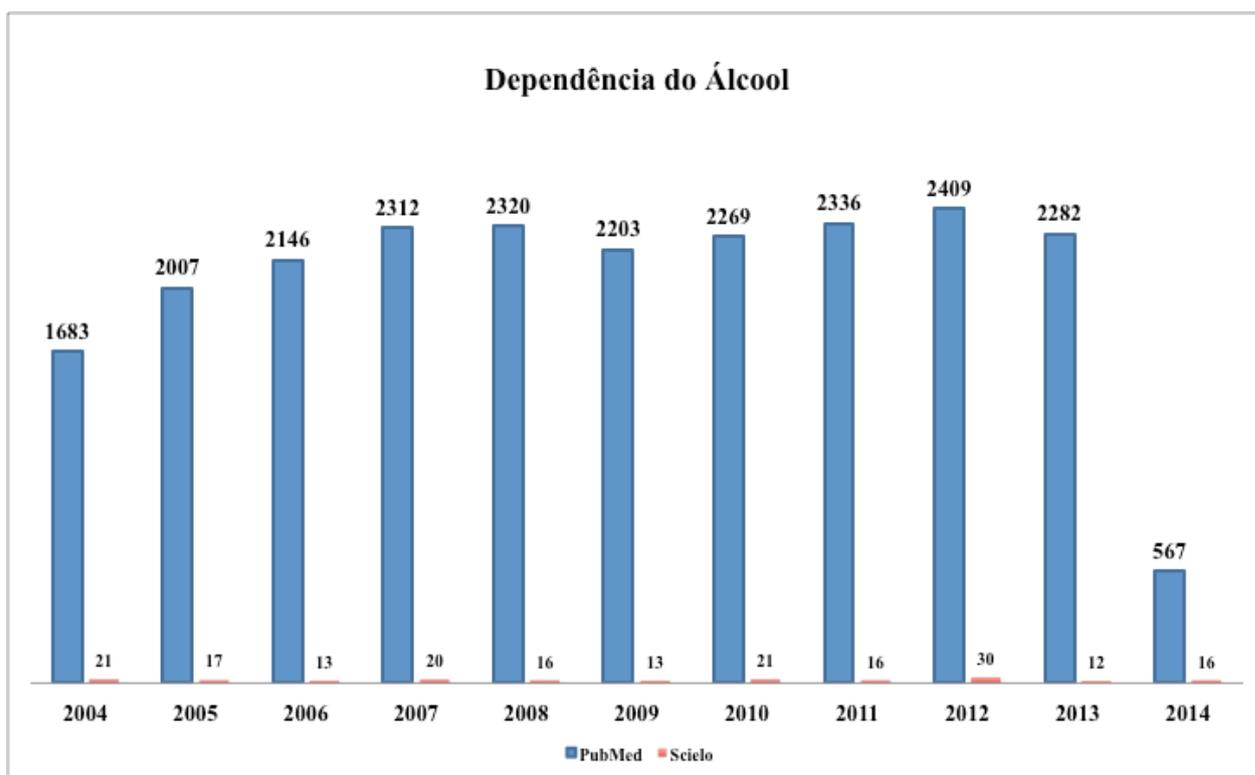


Figura 2. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre dependência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

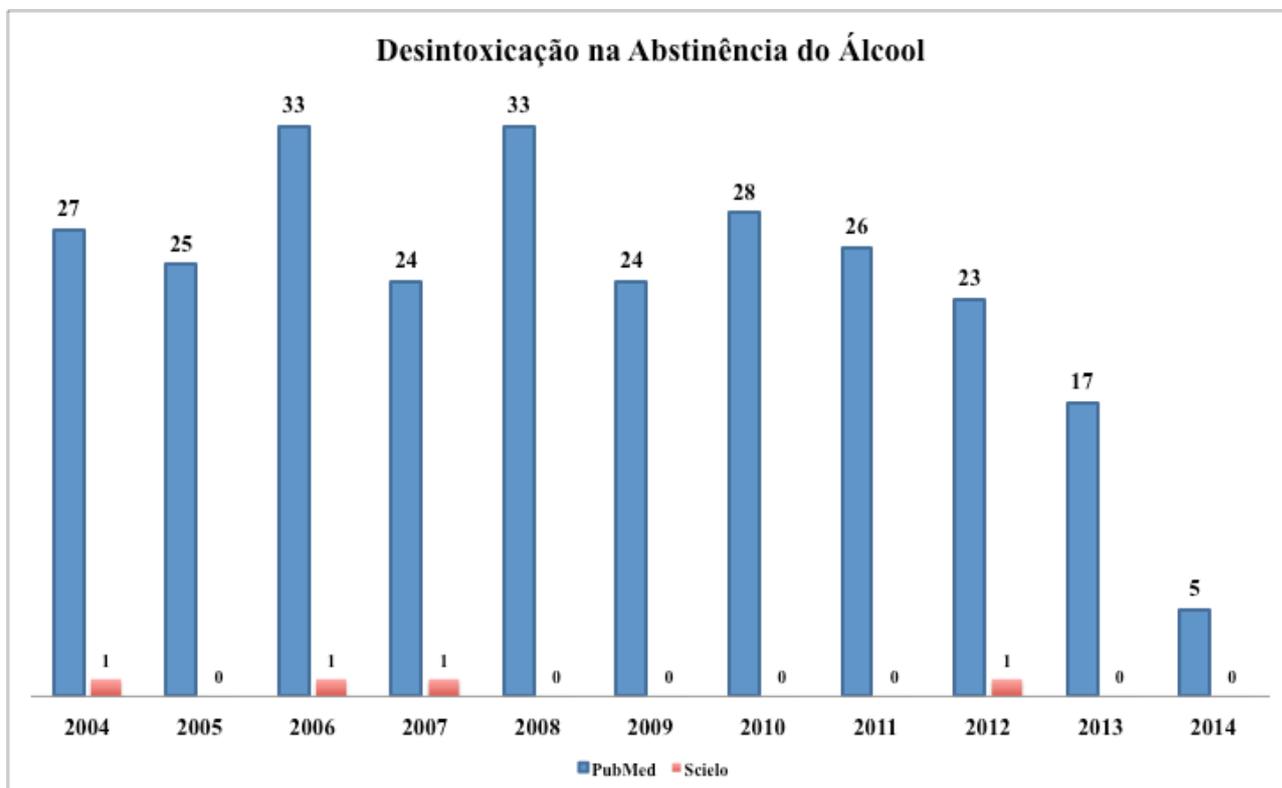


Figura 3. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre desintoxicação na abstinência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

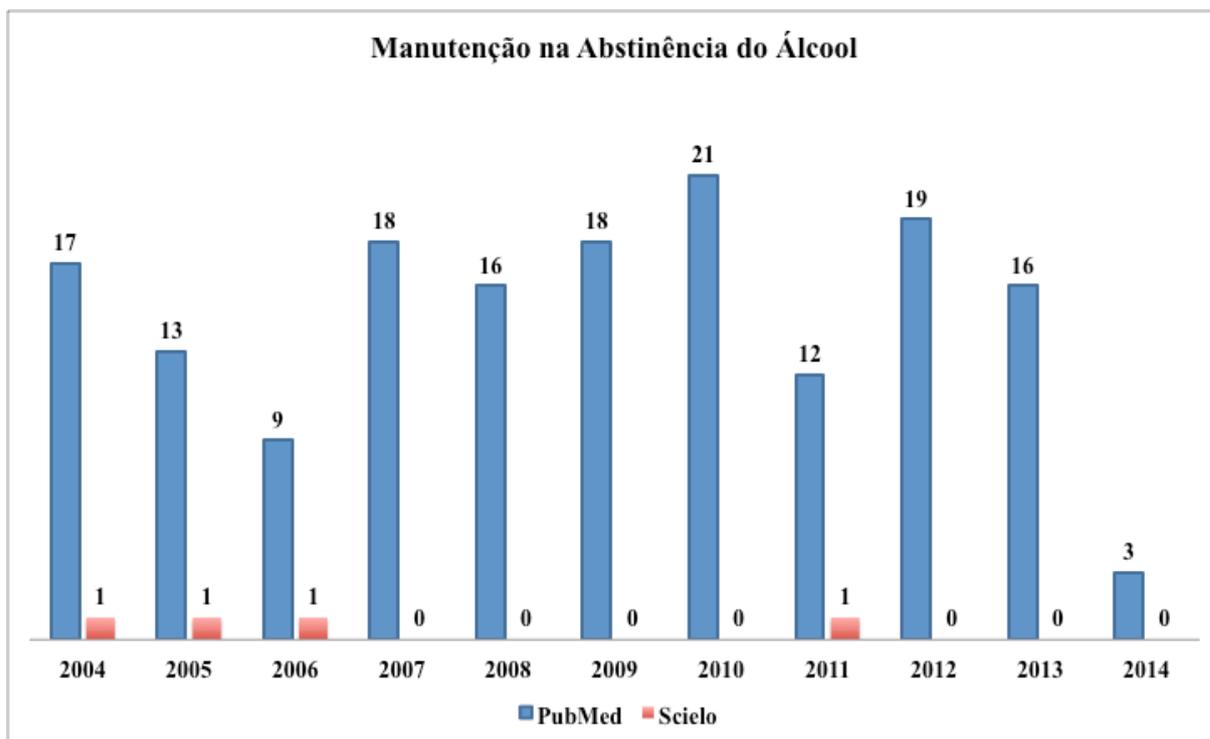


Figura 4. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre manutenção na abstinência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

FARMACOTERAPIA NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

O uso de terapia medicamentosa tem papel importante no tratamento da dependência do álcool, auxiliando na manutenção da abstinência, na redução do consumo de álcool e na fissura (CASTRO; BALTIERI, 2004). No entanto, a principal barreira para se obter resultados positivos na terapia farmacológica da dependência é a adesão do paciente ao tratamento. Assim, no tratamento da dependência, a adesão está diretamente relacionada entre o objetivo da terapêutica de reduzir o consumo de bebidas alcoólicas e o desejo do paciente de consumi-las. Dessa forma, um bom planejamento de estratégias para auxiliar e aumentar a taxa de adesão é algo importante a ser considerado (MCDONOUGH, 2007).

Desse modo, nos últimos anos, foram feitas importantes descobertas a respeito do processo de dependência do álcool, além da descoberta dos neurotransmissores envolvidos na iniciação e permanência do consumo abusivo de álcool. A partir desses estudos, acredita-se que a atuação desses fármacos pode ajudar na terapêutica da dependência do uso do álcool (Figura 5) (COLLINS;

MCALLISTER; ADURY, 2006). Com isso, atualmente existem quatro medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, para o tratamento de dependência do álcool, sendo eles: DSF, NTX oral, ACA e naltrexona em suspensão injetável de liberação prolongada (NTX-LP). Ensaios clínicos estão sendo feitos com novos fármacos eficazes para o tratamento do álcool, como por exemplo, o topiramato, que é uma estratégia terapêutica ainda não liberada para esse fim pelo FDA (ANTON et al., 2012; COLLINS; MCALLISTER; ADURY, 2006; FILHO; BALTIERI, 2012; KUEHN, 2007; MCDONOUGH, 2007). Desse modo, devido ao fato da maior parte dos artigos obtidos pertencer à base de dados do PubMed, a principal referência envolve os fármacos preconizados pelo FDA.

CASCATA DA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

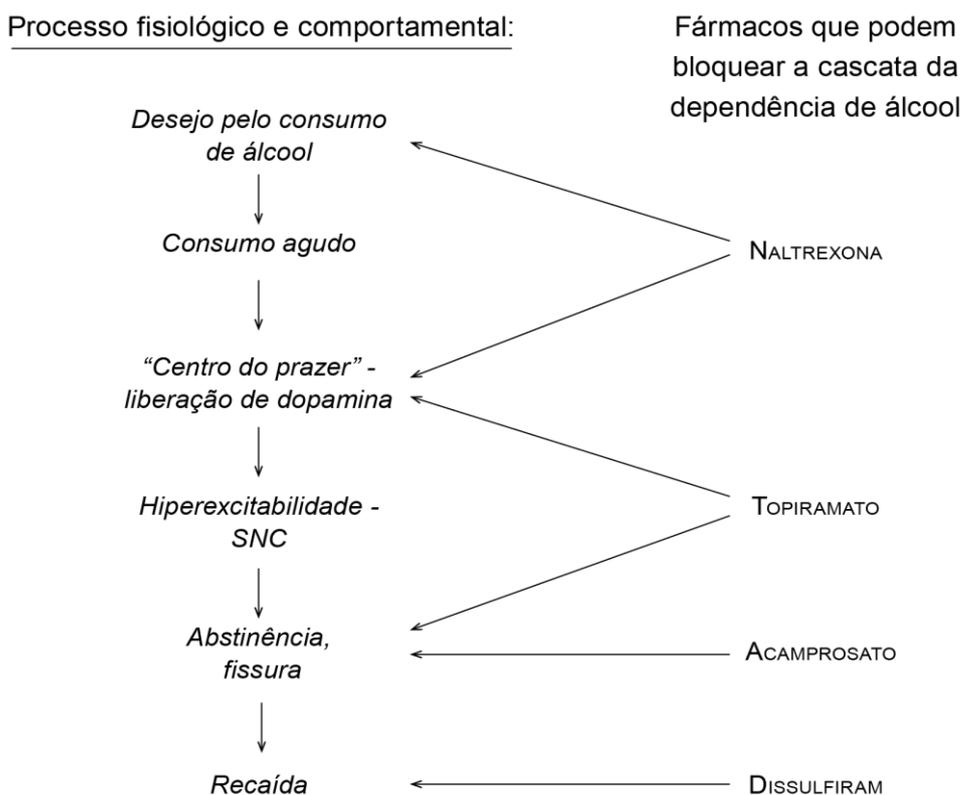


Figura 5. Bloqueio da cascata da dependência de álcool (adaptado de COLLINS; MCALLISTER; ADURY, 2006).

Dissulfiram

O primeiro fármaco aprovado pelo FDA, em 1951, para o tratamento da dependência do álcool, foi o DSF. Para que se entenda o mecanismo de ação desse fármaco, é importante compreender o metabolismo do álcool no organismo. Dessa forma, quando o álcool é ingerido, primeiramente é convertido em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH). Consecutivamente, o acetaldeído é transformado em acetato pela aldeído desidrogenase (ALDH) e metabolizado em CO₂ e água, posteriormente. Assim, o DSF é um inibidor irreversível da enzima ALDH que, ao ser inibida, promove o acúmulo de acetaldeído, ocasionando a reação etanol-dissulfiram (RED) quando há ingestão concomitante de álcool e DSF (Figura 6) (FRANCK; JAYARAM-LINDSTROM, 2013). Com isso, o acetaldeído acumulado causa sudorese, rubor facial e dores de cabeça logo após a ingestão de bebidas alcoólicas ou o contato com o álcool por qualquer outra via de exposição. Em intensidade moderada, a RED pode causar taquicardia, hiperventilação, palpitação, dispneia, náusea e hipotensão. Em casos mais graves, pode ocorrer vômitos, arritmia, inconsciência, convulsões, depressão respiratória, colapso cardiovascular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva aguda e morte. Desse modo, o grau de severidade da RED vai depender de cada indivíduo e da proporção da dose ingerida de álcool e de DSF (SUH et al., 2006). Com isso, a associação do uso do álcool com esses sintomas citados, desmotivam o consumo da bebida alcoólica durante o tratamento com o DSF (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Voltando para o mecanismo de ação do DSF, é importante ressaltar que existem outros mecanismos envolvidos além da inibição da ALDH. Uma vez que é absorvido, o DSF é reduzido a dietil-ditio-carbamato (DDC) quando reage com grupos tiol. Esse metabólito do DSF é um agente quelante de cobre. Desse modo, o DDC pode afetar as atividades enzimáticas dependentes de cobre, como as monoamino oxidases, monooxigenases, carboxilesterase microssomal, colinesterase plasmática e oxidase citocrômica. Além disso, o DDC é metabolizado em dissulfureto de carbono que, em grandes doses pode causar convulsões, coma e morte e, ainda, é hepatotóxico e cardiotoxico (ELLIS; DRONSFIELD, 2013).

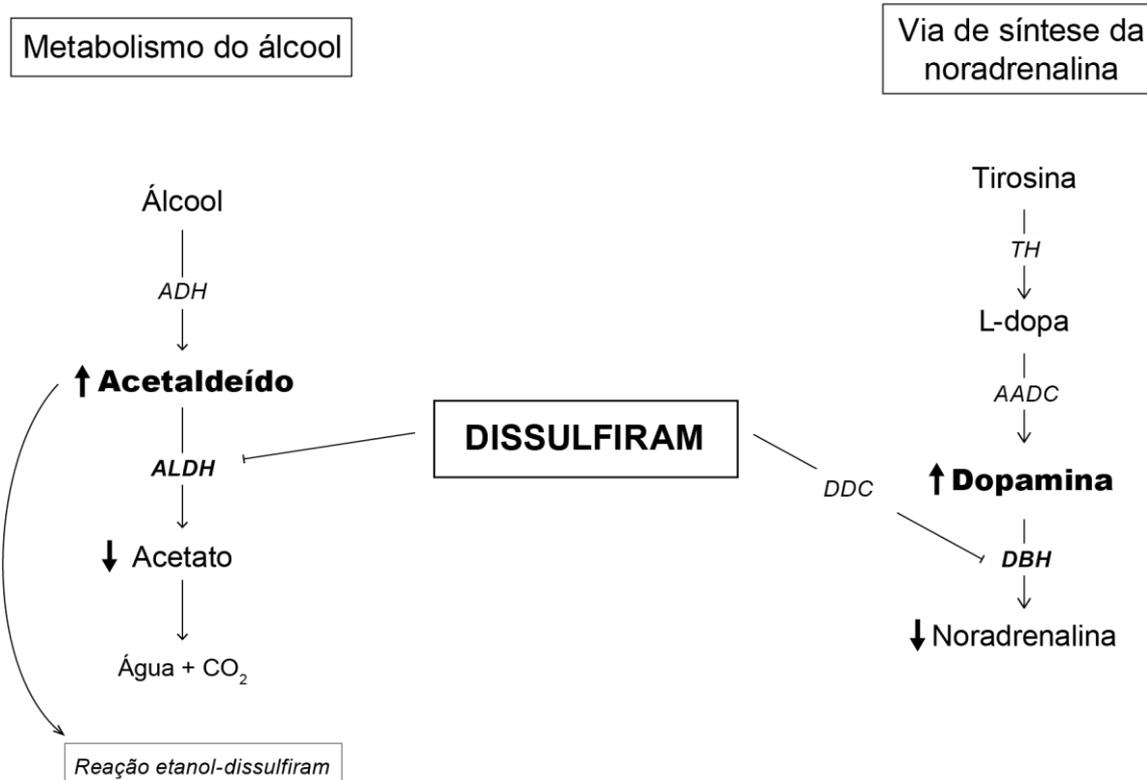


Figura 6. Mecanismo de ação do dissulfiram (adaptado de CASTRO; BALTIERI, 2004; GAVAL-CRUZ; WEINSHENKER, 2009)

Adicionalmente, o DDC inibe o metabolismo da dopamina em noradrenalina, podendo induzir efeitos como delírios, alucinações e diminuição da fissura, da seguinte forma: na via de síntese das catecolaminas, a tirosina é convertida em 3,4-diidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) pela enzima tirosina hidroxilase (TH). Subsequentemente, a L-DOPA é transformada em dopamina pela descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (AADC), sendo convertida em noradrenalina pela dopamina beta-hidroxilase (DBH) em vesículas sinápticas onde essa enzima está presente nos neurônios noradrenérgicos. A partir do uso do DSF e de sua metabolização em DDC, a DBH será inibida reduzindo, assim, a produção de noradrenalina e aumentando a quantidade de dopamina no SNC (Figura 6) (GAVAL-CRUZ et al., 2012; GAVAL-CRUZ; WEINSHENKER, 2009; PANI et al., 2010). Ainda, a função da DBH é controlada pelos níveis endógenos de cobre, um metal presente em traço no organismo humano. A partir disso, de acordo com Elbreder, Humerez e Laranjeira (2010), alguns pacientes que estavam sob tratamento com o DSF

relataram a diminuição pelo anseio de consumir o álcool (fissura). Dessa forma, a explicação para a diminuição da fissura durante o tratamento com DSF, nesse estudo, pode ser explicada pela ação de seu metabólito ativo (DDC), que aumenta os níveis de dopamina no SNC.

Ainda com base na redução da fissura, o DSF também tem sido testado no tratamento da abstinência de cocaína e seus derivados, principalmente o crack. Além dessa justificativa, devido ao mecanismo de ação da cocaína, envolvendo a inibição da recaptção de monoaminas (sendo uma delas a dopamina) e a inibição da monoamino-oxidase (MAO), o conseqüente aumento da oferta de dopamina reduz sobremaneira a taxa de recaída com a cocaína (GAVAL-CRUZ; WEINSHENKER, 2009). Apesar desses efeitos, é possível que reações psicotomiméticas (delírios, alucinações, paranoia) sejam evidenciadas caso haja a associação cocaína + DSF (SUH et al., 2006).

Nesse contexto, devido ao mecanismo de ação do DSF de inibir a ALDH, esse medicamento tem o objetivo de criar uma aversão ao álcool (prevenir recaídas), e não a modulação de efeitos neuroquímicos, como a diminuição da fissura, da quantidade de álcool consumido ou do uso compulsivo (GARBUETT, 2010; MANN, 2004). Dessa forma, o paciente deve estar motivado e consciente a respeito do tratamento, pois a eficácia do mesmo depende diretamente do paciente, que deve aderir completamente ao tratamento e ter supervisão assistencial de familiares ou equipe de saúde (COLLINS; MCALLISTER; ADURY, 2006).

Apesar desses autores apontarem a falta de atuação do DSF sobre a modulação neuroquímica e a fissura, sua ação sobre a DBH contradiz esse dado, justificando o uso do DSF também na prevenção de recaídas (GAVAL-CRUZ et al., 2012).

Assim, as recomendações de tratamento do DSF para a dependência de álcool são de 250 mg de doses diárias, podendo alterar entre 100 e 500 mg (máxima dose), após um intervalo mínimo de 12 horas de abstinência. A duração recomendada para o tratamento é de um ano. Ainda, existem formas alternativas de tratamento, como o uso de baixas doses de manutenção durante um longo período de tempo (CASTRO; BALTIERI, 2004). Dessa forma, de acordo com Suh et al. (2006), em doses de 250 mg/dia, o DSF é um medicamento seguro, bem tolerado e que pode ser usado em associação com outro medicamento para o tratamento da dependência de álcool, para assim prevenir recaídas e consumo abusivo. Ainda,

esses autores mostram que o uso a longo prazo do DSF (no mínimo um ano) em doses de 600-800 mg duas vezes por semana, não apresenta efeitos adversos e nem abandono do tratamento. Adicionalmente, é importante orientar aos pacientes a evitarem todas as fontes de exposição ao álcool (por ex.: vinagre, desodorante), para que assim não precipite a RED (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Nesse contexto, quando não há ingestão de álcool durante o tratamento com o DSF, os efeitos adversos do medicamento são relativamente moderados. No entanto, ainda podem ocorrer dores de cabeça, alergias, dermatites, sonolência, impotência e mau hálito (sabor metálico ou de alho) (KRAMPE; EHRENREICH, 2010). Entretanto, esse tratamento farmacológico pode causar hepatotoxicidade nos pacientes, principalmente porque dependentes de álcool normalmente já apresentam deficiências na função hepática. Apesar disso, esse quadro patológico pode ser revertido uma vez que se interrompe o uso de DSF, através da detecção dos primeiros sinais e sintomas da disfunção hepática (SUH et al., 2006). Nesse contexto, o DSF é contraindicado para pacientes com diabetes mellitus, hipertensão, histórico de AVE, epilepsia, insuficiência hepática ou renal, gravidez, neuropatia periférica, doenças cardiovasculares e síndrome cerebral orgânica (por ex.: aqueles que podem não compreender o significado e o risco da RED) (MANN, 2004). Além do mais, o DSF pode causar interações com a farmacodinâmica e eliminação de alguns medicamentos como, por exemplo: barbitúricos, BZD (diazepam, clordiazepóxido), cafeína, imipramina, isoniazida, metronidazol, fenitoína, rifampicina, varfarina, teofilina, antidepressivos tricíclicos, perfenazina (KRAMPE; EHRENREICH, 2010).

Naltrexona

A NTX oral, aprovada pelo FDA em 1994 para o tratamento da dependência do álcool, assim como sua forma de liberação prolongada, aprovada em 2006, é antagonista competitivo dos receptores opioides e diminuem os efeitos compensatórios do álcool na abstinência (MILLER; BOOK; STEWART, 2011). A grande maioria dos estudos clínicos mostram que a NTX é eficaz na diminuição da fissura (BUONOPANE; PETRAKIS, 2005), na redução das taxas de recaídas e na diminuição da quantidade e frequência do consumo de álcool (CASTRO; LARANJEIRA, 2009; GASTFRIEND, 2011). Essa substância é contraindicada para

pacientes com falência do fígado, hepatite aguda e para aqueles pacientes que usam medicamentos agonistas opioides, como morfina, codeína, metadona e oxicodona. Entre os usuários de opioides, é recomendável a realização do teste com naloxona para descartar o uso recente de heroína. Assim, o uso de NTX em pacientes dependentes de opioides pode precipitar sintomas da SAA, que se instalam cinco minutos após a administração da medicação, durando aproximadamente 48 horas. Dessa forma, para esses pacientes, é necessário um período mínimo entre 7-10 dias de abstinência de opioides antes de prescrever a NTX (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Desse modo, a NTX não pode ser administrada nos pacientes na fase de desintoxicação porque os sintomas da SAA podem ser precipitados. Portanto, esse fármaco pode ser administrado no paciente logo após a fase de desintoxicação, durante o período de recaída e/ou de abstinência. Os efeitos adversos mais comuns da NTX são: anorexia, desconfortos gastrointestinais, dores de cabeça, tontura, fadiga e ansiedade. Normalmente, a NTX é administrada em doses orais de 25-100 mg/dia (KIM et al., 2013) e doses intramusculares de 380 mg/mês da NTX-LP (HARRISON; PLOSKER; KEAM., 2006).

Nesse contexto, a formulação da NTX-LP tem o objetivo de diminuir os problemas de adesão relacionados ao medicamento oral (GARBUTT, 2010). Assim, O'Malley e colaboradores fizeram um ensaio randomizado controlado com 82 pacientes, em que receberam NTX-LP uma vez ao mês e placebo, após quatro dias de abstinência de álcool. Com esse estudo foi possível concluir que os pacientes tiveram resultados positivos com esse medicamento, com 32% dos pacientes permanecendo abstinentes pelos seis meses de tratamento. Ainda, foi possível observar que o tratamento reduziu os dias de consumo abusivo e os dias de consumo de álcool durante o mês (KUEHN, 2007). No entanto, Friedmann et al. (2013) mostraram, em um estudo feito com moradores de rua, a adesão ao tratamento da dependência do uso de álcool utilizando a NTX-LP. Concluiu-se que quase a maioria das pessoas que participaram do estudo apresentavam aversão à injeção (22 a 30% apresentaram medo de injeção). Assim, devido ao medo, a adesão ao tratamento não teve resultados positivos, com os pacientes preferindo o tratamento oral.

Acamprosato

Apesar do mecanismo de ação do ACA não ser muito bem compreendido, há evidências que o acamprosato age diminuindo a atividade do glutamato e estimulando a atividade do GABA, reduzindo assim os sintomas da APA que geralmente induzem à recaída (BOOTHBY; DOERING, 2005; SUH et al., 2006). Esse mecanismo de ação restabelece o equilíbrio entre a neurotransmissão de glutamato e de GABA que é desregulada no uso crônico de bebidas alcoólicas. Além disso, o ACA diminui a hiperexcitabilidade da dopamina no núcleo *accumbens* durante a abstinência do álcool e também a hiperexcitabilidade neuronal (FRANCK; JAYARAM-LINDSTROM, 2013). Desse modo, o ACA é efetivo no aumento da taxa de abstinência e na redução do consumo de álcool.

Assim, Collins, McAllister e Adury (2006) mostraram que o ACA deve ser administrado o quanto antes no paciente durante o tratamento médico, e o tratamento deve ser continuado mesmo durante as recaídas pois, assim, a severidade e a frequência de recaídas diminuem. Ainda, eles mostram que o ACA foi efetivo apenas em pacientes que estavam abstinentes e que passaram pela fase de desintoxicação no início do tratamento.

Por outro lado, o ACA não é indicado em pessoas com falência hepática severa ou com insuficiência renal. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência e diarreia (HARRIS et al., 2013). A dose usual do ACA é entre 1332-1998 mg/dia (444-666 mg três vezes ao dia), de acordo com o peso do paciente (KIM et al., 2013).

Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante usado no tratamento da epilepsia, mania e na prevenção de enxaquecas. Além disso, ele está sendo testado para o tratamento de outros transtornos, como a bulimia nervosa, distúrbios de compulsão, dependência de nicotina e dependência de álcool (JOHNSON; AIT-DAOUD, 2010). Assim, esse fármaco possui dois mecanismos de ação: ele potencializa os efeitos do GABA e inibe aqueles do glutamato. Ainda, o topiramato inibe a atividade dos canais de cálcio no SNC (KUEHN, 2007). Desse modo, o topiramato é uma boa abordagem terapêutica no tratamento de dependência por suprimir a retirada aguda do álcool e

diminuir os sintomas da abstinência (BUONOPANE; PETRAKIS, 2005). A partir disso, Arbaizar et al. (2010) demonstraram, em uma meta-análise de ensaios clínicos comparando o topiramato com placebo, que o topiramato é eficaz em pacientes dependentes de álcool, em termos de redução do consumo do álcool e aumento da taxa de abstinência.

Contrariamente, os efeitos adversos do topiramato são tontura, parestesia, lentidão psicomotora, perturbações de memória ou concentração. A administração do topiramato é iniciada com 25 mg/dia e é aumentada até chegar em 300 mg/dia, em um período de várias semanas (COLLINS; MCALLISTER; ADURY, 2006).

Terapia Combinada

A combinação do DSF com outros fármacos é uma outra estratégia terapêutica na dependência pelo uso de álcool como, por exemplo, a combinação de DSF e NTX, na qual a redução da frequência e/ou intensidade da fissura pela NTX dariam suporte aos pacientes em tratamento com DSF (SUH et al., 2006). Nesse contexto, os mesmos autores mostram um estudo em que foi analisada a eficácia do tratamento da dependência do álcool utilizando o DSF e a NTX em associação. Assim, dois grupos de dependentes foram acompanhados por dois anos: (1) um grupo inicialmente sendo tratado com NTX (25 mg) e DSF (dose não especificada) por seis meses, seguido por mais seis meses de DSF e, (2) um grupo sendo tratado apenas com DSF por um ano. A dose de NTX utilizada, 25 mg/dia, foi apenas a metade da dose normalmente utilizada no tratamento da dependência de álcool. No final de um ano de tratamento, 73% do grupo NTX+DSF ficou abstinente de bebidas alcoólicas, contrapondo-se a 20% do grupo que usou apenas DSF. Após dois anos de tratamento, 40% do grupo 1 ficou abstinente, contra nenhum do grupo 2. No entanto, esse estudo não incluiu um grupo de tratamento utilizando apenas NTX. Desse modo, não é possível fazer uma análise comparativa da eficácia da combinação NTX+DSF e apenas DSF na influência do consumo de álcool.

Em um outro estudo, com 118 indivíduos, mostrou que pacientes recebendo tratamento em combinação de ACA (1332-1998 mg) e DSF (dose não especificada) mantiveram a maior taxa de abstinência, quando comparados com grupos de indivíduos sendo tratados com apenas DSF ou apenas ACA. Assim, é possível explicar a eficácia do tratamento ACA+DSF baseando-se na atuação de cada

fármaco, pois o ACA reduziria o desejo de consumir o álcool, enquanto que o DSF facilitaria o controle de recaídas (MANN, 2004).

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados 4.374 artigos no período de 2004 a 2014 com o descritor farmacoterapia na dependência do álcool (Figura 7).

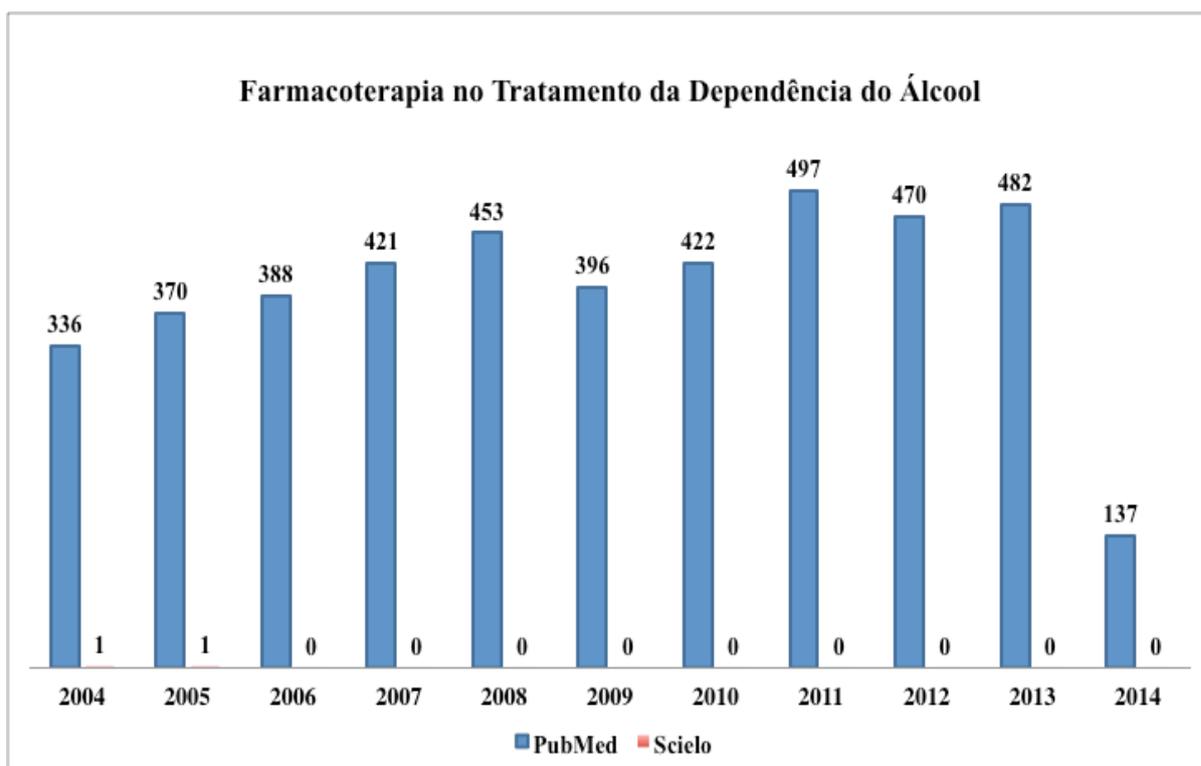


Figura 7. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre a farmacoterapia no tratamento da dependência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

USO DO DISSULFIRAM NA FARMACOTERAPIA DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

Foram revisados treze estudos a respeito do uso do DSF no tratamento da dependência do álcool, nos anos de 2004 a 2014 (Tabela 3). Os estudos são originados da Alemanha (2), Brasil (1), Dinamarca (1), Finlândia (1), Índia (3), Itália (1), Japão (1), Portugal (2) e Suíça (1). Assim, dois estudos compararam DSF com placebo (controle) (YOSHIMURA et al., 2014; ULRICHSEN; NIELSEN; ULRICHSEN, 2010), sete compararam DSF com outros medicamentos utilizados no tratamento da dependência do álcool (AGUIAR et al., 2012; DE SOUSA; DE SOUSA, 2004, 2005,

2008; DIEHL et al., 2010; LAAKSONEN et al., 2008; NAVA et al., 2006) e quatro fizeram uma análise da eficácia do uso crônico do DSF (ELBREDER; HUMEREZ; LARANJEIRA, 2010; KRAMPE et al., 2006; NETO; LAMBAZ; TAVARES, 2007; MUTSCHLER et al., 2011). Nesse contexto, em todos os treze estudos, o tratamento farmacológico foi acompanhado de psicoterapias, aconselhamentos, grupos de terapia, alcoólicos anônimos (AA), manuais ou cartas de autoajuda.

Desse modo, observou-se que o DSF teve resultado significativamente melhor na abstinência quando comparado com outras terapias farmacológicas e quando utilizado em tratamento de longo período (AGUIAR et al., 2012; DE SOUSA; DE SOUSA, 2004, 2005, 2008; DIEHL et al., 2010; ELBREDER; HUMEREZ; LARANJEIRA, 2010; KRAMPE et al., 2006; LAAKSONEN et al., 2008; MUTSCHLER et al., 2011; NETO; LAMBAZ; TAVARES, 2007). No entanto, três estudos (NAVA et al., 2006; ULRICHSEN; NIELSEN; ULRICHSEN, 2010; YOSHIMURA et al., 2014) não conseguiram comprovar esses resultados positivos, no entanto, nenhum tratamento mostrou ser significativamente melhor que o DSF. Ademais, dos sete estudos comparando o DSF com outras terapias farmacológicas, a maioria mostrou que o DSF tem melhor eficácia na abstinência e/ou no número de dias em abstinência até a recaída (AGUIAR et al., 2012; DE SOUSA; DE SOUSA, 2004, 2005, 2008; DIEHL et al., 2010; LAAKSONEN et al., 2008), enquanto que o sétimo estudo não mostrou nenhuma eficácia farmacológica (NAVA et al., 2006).

Dessa maneira, as doses de DSF prescritas para os pacientes nos estudos analisados foram decididas pelos médicos, que se basearam no peso corporal do paciente, na experiência com o DSF (efeitos adversos ocorridos) e/ou manejo na adesão do medicamento (quantidade de doses por dia ou por semana).

Ainda, o tempo de tratamento variou em cada estudo mas, de maneira geral, o DSF mostrou ser mais eficaz em tratamentos com, no mínimo, um ano de duração, quando analisado apenas o período da terapêutica (ELBREDER; HUMEREZ; LARANJEIRA, 2010; KRAMPE et al., 2006; MUTSCHLER et al., 2011).

Nesse contexto, estudos mostram a eficácia do uso do DSF supervisionado no tratamento da dependência do álcool (JORGENSEN; PEDERSEN; TONNENSEN, 2011; KRAMPE; EHRENREICH, 2010; KRAMPE; SPIES; EHRENREICH, 2011; SKINNER et al., 2014). De acordo com De Sousa (2010), é importante mostrar o potencial do DSF no tratamento da dependência do álcool,

especialmente para aqueles pacientes que não respondem bem a outros tipos de terapias.

Ainda, ele destaca que o tratamento supervisionado com o DSF é um componente integral para qualquer programa de terapêutica para o álcool. Entretanto, ainda existem limitações com relação a pesquisas feitas com o DSF como, por exemplo, a falta de ensaios clínicos randomizados duplo-cego. No entanto, a ausência desse tipo de estudo pode ser explicada devido ao modo como o DSF atua. O fato de o paciente estar consciente sobre o tratamento com o DSF aumenta a eficácia do medicamento devido à aversão à ocorrência da RED. Dessa forma, é o medo e o desconforto da possibilidade de ocorrência da RED que faz com que o paciente evite as recaídas e permaneça abstinente (LAAKSONEN et al., 2008). Com isso, ensaios clínicos randomizados duplo-cego feitos com grupos controle e DSF não teriam significado para o estudo dos efeitos desse medicamento, pois esse fármaco funciona como um agente aversivo (JORGENSEN; PEDERSEN; TONNENSEN, 2011).

Assim, o DSF é um fármaco antigo, sem mais proteção de patente. Por isso, é mais barato e mais comercializado por indústrias que não fazem mais publicidade desse medicamento e nem mais estudos clínicos. Além disso, estão sendo feitas mais pesquisas a respeito da eficácia da NTX e do ACA no tratamento da dependência do álcool, o que significa que há mais propensão de uso desses fármacos do que do DSF. Ademais, o risco de hepatotoxicidade do DSF faz com que especialistas não o prescrevam, apesar dessa patologia ocorrer em um caso a cada 25.000 pacientes, assim como a morte causada por DSF, que também não é muito comum (DE SOUSA, 2010). Nesse contexto, o DSF pode ser prescrito junto com outros fármacos, como o ACA e a NTX, que mostraram ser uma terapia combinada eficaz (PETTINATI; RABINOWITZ, 2005; SUH, et al., 2006).

Tabela 3 - Estudos sobre o uso do dissulfiram no tratamento da dependência do álcool entre os anos 2004 e 2014.

Autores	Tipo de Estudo	Participantes, diagnóstico, critério de seleção	Condições de tratamento	Efeitos adversos descritos	Resultados
<p>De Sousa e De Sousa, 2004.</p> <p>Índia</p>	<p>Estudo clínico randomizado, onde ambas as partes sabiam dos medicamentos administrados.</p>	<p>N=100 pacientes dependentes de álcool.</p> <p>Diagnóstico feito de acordo com o DSM-IV.</p> <p>Escolha de pacientes sem desordens psiquiátricas e com supervisão de um membro familiar para garantir a adesão ao tratamento e fornecer informações para o estudo.</p>	<p>12 meses de tratamento</p> <p>1. DSF: 250 mg/dia</p> <p>2. NTX: 50 mg/dia</p> <p>Informação aos pacientes a respeito do mecanismo de ação e efeitos adversos dos medicamentos. Com supervisão diária da administração do medicamento por um membro familiar.</p>	<p>DSF < NTX:</p> <p>Náuseas (5% vs 33%)</p> <p>Sonolência (1% vs 12%)</p> <p>Dores abdominais (1% vs 10%)</p> <p>Diarreia (1 vs 8%)</p>	<p>DSF é mais efetivo que NTX na prevenção de recaídas, quando há assistência familiar, durante o tratamento para dependentes de álcool</p> <p>Recaídas, em dias: DSF (M=119) > NTX (M=63)</p> <p>Abstinência no 12º mês: DSF (86%) > NTX (44%)</p> <p>Fissura no 12º mês: DSF >NTX</p>
<p>De Sousa e De Sousa, 2005.</p> <p>Índia</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, onde ambas as partes sabiam dos medicamentos administrados</p>	<p>N=100 pacientes dependentes de álcool.</p> <p>Diagnóstico feito de acordo com o DSM-IV. Escolha de pacientes sem desordens psiquiátricas e com supervisão de um membro familiar para garantir a adesão ao tratamento e fornecer informações para o estudo</p>	<p>8 meses de tratamento</p> <p>1. DSF: 250 mg/dia</p> <p>2. ACA: 1998 mg/dia</p> <p>Informação aos pacientes a respeito do mecanismo de ação e efeitos adversos dos medicamentos. Com supervisão diária da administração do medicamento por um membro familiar.</p>	<p>DSF = ACA: náuseas (4% vs 3%)</p> <p>3 efeitos adversos sérios com DSF: polineuropatia</p>	<p>DSF é mais efetivo que ACA na prevenção de recaídas, quando há assistência familiar, durante o tratamento para dependentes de álcool</p> <p>Recaídas, em dias: DSF (M=123) > ACA (M=71)</p> <p>Abstinência no 8º mês: DSF (88%) > ACA (46%)</p> <p>Fissura no 12º mês: DSF >NTX</p>
<p>Krampe et al., 2006.</p> <p>Alemanha</p>	<p>Estudo prospectivo observacional por 9 anos</p>	<p>N=180 pacientes com dependência crônica de álcool.</p> <p>Diagnóstico feito com base no DSM-IV.</p> <p>Seleção de pacientes: plano de saúde que cobrisse o custo do tratamento, moradia perto do local de pesquisa.</p> <p>Exclusão de pacientes com síndrome de amnésia e demência.</p>	<p>2 anos de tratamento com acompanhamento psicoterapêutico e supervisão da administração do DSF. Seguidos por mais 7 anos de observação.</p> <p>Doses de 100 mg/dia ou 400 mg 3 vezes por semana. Administração do DSF sempre supervisionada por uma equipe rotativa de terapeutas.</p>	<p>5 casos de disfunção sexual e 2 casos de náuseas.</p> <p>2 efeitos adversos sérios com DSF: 1 hepatite e 1 eczema alérgico</p>	<p>O uso supervisionado de DSF por períodos longos é efetivo no tratamento da dependência do álcool,</p> <p>52% dos pacientes não tiveram recaídas</p> <p>26% não consumiram álcool durante todo o período.</p>

Continuação

Autores	Tipo de Estudo	Participantes, diagnóstico, critério de seleção	Condições de tratamento	Efeitos adversos descritos	Resultados
<p>Nava, 2006.</p> <p>Itália</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, onde ambas as partes sabiam dos medicamentos administrados.</p>	<p>N=86 dependentes de álcool.</p> <p>Seleção: Diagnóstico de acordo com DSM-IV, abstinência de álcool por pelo menos 14 dias, pacientes sem sintomas de SAA, sem desordens psiquiátricas, sem dependência por outras substâncias.</p>	<p>12 meses de tratamento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GHB: 50 mg/kg de peso corporal/ 3 vezes ao dia 2. NTX: 50 mg/dia (sem outros fármacos) 3. DSF: 200 mg/dia <p>Supervisão da administração do medicamento por um membro familiar ou amigo.</p> <p>Visitas semanais ao paciente</p>	<p>GBH: 2 casos vertigem</p> <p>NTX: 2 casos náusea e vômito</p> <p>DSF: 4 casos tonturas, astenia e sonolência</p> <p>Sem efeitos adversos severos.</p>	<p>Todos os tratamentos farmacológicos foram estatisticamente semelhantes na redução do consumo de álcool e na manutenção da abstinência.</p> <p>GBH: 14% recaídas, 14% não abstinentes, 7% desistiram, 65% abstinentes.</p> <p>NTX: 26% recaídas, 18% não abstinentes, 7% desistiram, 49% abstinentes.</p> <p>DSF: 10% recaídas, 22% não abstinentes, 12% desistiram, 40% abstinentes</p>
<p>Neto, Lambaz, Tavares, 2007.</p> <p>Portugal</p>	<p>Estudo observacional prospectivo por 6 meses</p>	<p>N=74 dependentes de álcool após processo de desintoxicação.</p> <p>Diagnóstico baseado no DSM-IV. Exclusão de pacientes que continuaram o tratamento da manutenção em um ambiente controlado.</p>	<p>6 meses de tratamento.</p> <p>Administração do DSF supervisionada (doses desconhecidas).</p> <p>Acompanhamento médico, sessões terapêuticas voluntárias, participação no AA.</p>	<p>Sem descrição.</p>	<p>A utilização do DSF com acompanhamento terapêutico teve bons resultados no tratamento da dependência do álcool.</p> <p>92% dos pacientes prescritos com DSF aderiram ao tratamento (55/60). Probabilidade de abstinência: pacientes usando DSF por mais de 120 dias > pacientes usando por menos de 120 dias. Dias de utilização do DSF: pacientes abstinentes (M 180) > pacientes com recaídas (M 111)</p>

Continuação

Autores	Tipo de Estudo	Participantes, diagnóstico, critério de seleção	Condições de tratamento	Efeitos adversos descritos	Resultados
Laaksonen et al., 2008. Finlândia	Ensaio randomizado, onde ambas as partes sabiam dos medicamentos. Breve manual de autoajuda de terapia cognitiva comportamental	N=243 pacientes com dependência de álcool. Diagnóstico de acordo com o CID-10. Seleção: pacientes que procuravam por tratamento sem desordens psiquiátricas.	Total de 119 semanas de tratamento: 12 semanas supervisionado + 40 semanas sem supervisão + 67 semanas de acompanhamento 1. DSF: 100-200 mg/dia ou 400mg/duas vezes por semana 2. NTX: 50 mg/dia 3. ACA: 1998 mg/dia Supervisão da administração do medicamento com uma pessoa de confiança do paciente. Explicação das 3 farmacoterapias no manual de aut ajuda	DSF=ACA=NTX (31% vs 29% vs 40%). Efeitos adversos severos: 1 caso acidente de trânsito. Casos de ACA: 1 intoxicação, 1 suicídio, 2 afogamentos.	Pacientes prescritos com DSF, ACA e NTX juntamente do manual de autoajuda, reduziram o consumo de álcool. No entanto, o uso supervisionado de DSF ainda mostrou ser mais eficaz que a NTX e o ACA. <u>12 primeiras semanas de tratamento ininterruptas:</u> Dias para o primeiro consumo abusivo de álcool: DSF (M=47) > NTX (M=22), ACA (M=18). Consumo de gramas álcool por semana: DSF (M=52 DP=91) < NTX (M=184 DV=174), ACA (M=203 DP=180). Dias para o primeiro uso de álcool: DSF (M=30) > NTX(M=16), ACA(M=11). Dias abstinência/semana: DSF (M=6) > NTX(M=5), ACA (M=5).
Ulrichsen, Nielsen. Ulrichsen, 2010. Dinamarca	Estudo controlado randomizado, onde ambas as partes sabiam dos medicamentos administrados.	N=497 pacientes dependentes de álcool. Seleção: idade entre 18-70 anos. Diagnóstico de acordo com CID-10. Pacientes que morassem perto do hospital. Pacientes não podiam apresentar desordens psiquiátricas, gravidez, doenças cardíacas.	6 meses de tratamento: 1. DSF: 200,400 ou 800 mg/duas vezes por semana. 2. Grupo controle Administração supervisionada do DSF por enfermeiras do hospital. Ocorreu um total de 16 sessões terapêuticas em grupo e 52 visitas ao hospital.	58% dos pacientes apresentaram distúrbios GI. 1 caso de tontura, 2 casos de dores de cabeça. Sem efeitos adversos severos.	O uso de DSF supervisionado não teve impacto nos resultados do tratamento. Abstinência: DSF (26%) = controle (20%) Número de dias sem álcool = 100 dias nos dois grupos Primeiro dia de consumo de álcool = 96 DSF vs 76 dias controle Participação sessões terapêuticas em grupo: 41% DSF vs 67% controle.

Continuação

Autores	Tipo de Estudo	Participantes, diagnóstico, critério de seleção	Condições de tratamento	Efeitos adversos descritos	Resultados
Diehl et al., 2010. Alemanha	Estudo retrospectivo de longo período	N=353 pacientes dependentes de álcool. Diagnóstico de acordo com CID-10 e DSM-IV.	5 anos de análises. 1. DSF: 3 vezes/semana (2.1 g/semana) 2. ACA: uma vez/por semana (2g/dia) Uso supervisionado do DSF, enquanto que o tratamento com ACA não foi supervisionado.	DSF > ACA = 62% vs 48% Fadiga e sonolência = DSF 50% vs ACA 15,9% Distúrbios GI = DSF 14,8% vs ACA 31,8% Sem efeitos adversos severos	Tratamento supervisionado do DSF é mais efetivo que o usado com ACA (não supervisionado). Dias para o primeiro uso de álcool: DSF (M=3.5 meses) > ACA (M=1,0 mês) Participação no tratamento: DSF (M=14,9 meses) > ACA (M=2.66 meses) Abstinência: DSF (M=9,75 meses) > ACA (M=2 meses)
Elbreder, Humerez, Laranjeira, 2010. Brasil	Estudo transversal	N=810 pacientes dependentes de álcool. Diagnóstico de acordo com CID-10 Seleção: pacientes sem SAA durante triagem, e pacientes em fase de desintoxicação.	Acompanhamento do primeiro ano de tratamento dos pacientes. DSF: 250 mg/dia Acompanhamento terapêutico uma vez por semana.	Sem descrição.	O estudo mostrou que pacientes que participaram do tratamento por um ano utilizaram mais DSF do que o grupo que ficou em tratamento por menos tempo, além da desistência ao tratamento ser menor nesse último grupo.
Mutschler et al., 2011. Suíça	Estudo de uso crônico do DSF	N=10 pacientes dependentes de álcool. Diagnóstico de acordo com CID-10 e DSM-IV.	Tratamento utilizando DSF por mais de 50 semanas DSF: 3 doses de 500 mg/semana Acompanhamento terapêutico individual 3 vezes por semana, com supervisão da administração do DSF.	4 casos de fadiga 2 casos dores de cabeça 2 distúrbios GI 1 caso artralgia e dores musculares	7 dos 10 pacientes permaneceram abstinentes durante o uso supervisionado do DSF por um período M 70,1 meses. Primeira recaída ocorreu após um período de M 35 meses Período acumulativo de abstinência somaram M 95,7 meses.

Continuação

Autores	Tipo de Estudo	Participantes, diagnóstico, critério de seleção	Condições de tratamento	Efeitos adversos descritos	Resultados
<p>Aguiar et al., 2012.</p> <p>Portugal</p>	<p>Estudo observacional cohort</p>	<p>N=209 pacientes</p> <p>Diagnóstico de acordo com DSM-IV.</p> <p>Seleção: pacientes que tivessem supervisão de um responsável para garantir a adesão ao tratamento e fornecer informações para o estudo.</p> <p>Pacientes com desordens psiquiátricas, alergia ao DSF, doenças hepáticas e dependência a outras substâncias (não incluindo nicotina) foram excluídas do estudo.</p>	<p>6 meses de tratamento</p> <p>1. DSF: 125-250 mg/dia</p> <p>2. ACA: 1332-1998 mg/dia</p> <p>Não teve nenhum critério de escolha para a prescrição entre DSF e ACA.</p> <p>Acompanhamento e supervisão da administração do medicamento por um membro familiar ou amigo.</p> <p>Todos os pacientes foram convidados para fazer 7 visitas clínicas no período de 6 meses de tratamento.</p>	<p>Sem descrição.</p>	<p><u>Dos 209 pacientes: 82% foram prescritos DSF</u> [que usaram por período médio de 179 dias] - 72% usaram por 120 dias ou mais.</p> <p>14% foram prescritos ACA [que usaram por período médio de 90 dias] - 28% usaram por 120 dias ou mais</p> <p>10% foram prescritos com DSF e ACA ao mesmo tempo.</p> <p>DSF < 120 dias = prognóstico ruim.</p> <p>DSF por pelo menos 120 dias = >50% adesão às consultas terapêuticas e mais 2 fases de cada consulta tiveram bons resultados, com menos recaídas e menor consumo de álcool.</p> <p>O tempo do tratamento para o ACA não foi associado estatisticamente a um prognóstico bom, ou seja, mais dias de tratamento com ACA não está associado a resultados bons.</p>
<p>Yoshimura et al., 2014.</p> <p>Japão</p>	<p>Ensaio placebo controlado randomizado, pacientes não sabiam se estavam em tratamento de DSF ou placebo.</p>	<p>N=109 pacientes dependentes de álcool.</p> <p>Diagnóstico de acordo com CID-10.</p>	<p>26 semanas de tratamento.</p> <p>1. DSF (200 mg/dia) + cartas de apoio</p> <p>2. DSF sem cartas</p> <p>3. Placebo + cartas</p> <p>4. Placebo sem cartas</p> <p>Recebimento de cartas sobre os danos do consumo de álcool, dicas de como lidar com a fissura e como manter abstinência (para os grupos que receberam cartas).</p> <p>Os pacientes tinham acompanhamento psicoterápico mínimo nas visitas ao hospital. Familiares supervisionavam o tratamento farmacológico do paciente.</p>	<p>4 casos de desistência do tratamento com DSF devido aos efeitos adversos.</p> <p>1 caso de problema dermatológico</p>	<p>Uso do DSF supervisionado não é superior que placebo para aumentar a taxa de abstinência em dependentes de álcool.</p> <p>Abstinência: sem diferenças estatísticas entre os 4 grupos</p> <p>Taxa acumulativa de abstinência durante estudo: sem diferença significativa entre os 4 grupos</p> <p>Desistência do tratamento: sem diferenças estatísticas entre os 4 grupos</p>

Abreviações: AA: Alcoólicos Anônimos; ACA: acamprosato; DSF: dissulfiram; GBH: ácido gama-hidroxibutírico; M: média; NTX: naltrexona; GI: gastrointestinal; Vs: versus.

Ainda que o DSF apresente bons resultados, de acordo com Kresina (2007), dados mostram que a NTX e o ACA estão sendo mais prescritos para o tratamento da dependência do álcool do que o DSF, sendo a NTX bastante utilizada nos Estados Unidos e o ACA na Europa. Desse modo, ainda é necessário fazer mais estudos de alta qualidade no futuro com relação à eficácia e à adesão do DSF na terapia da dependência pelo uso de álcool.

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados 290 artigos no período de 2004 a 2014 com o descritor dissulfiram na farmacoterapia da dependência do álcool (Figura 8).

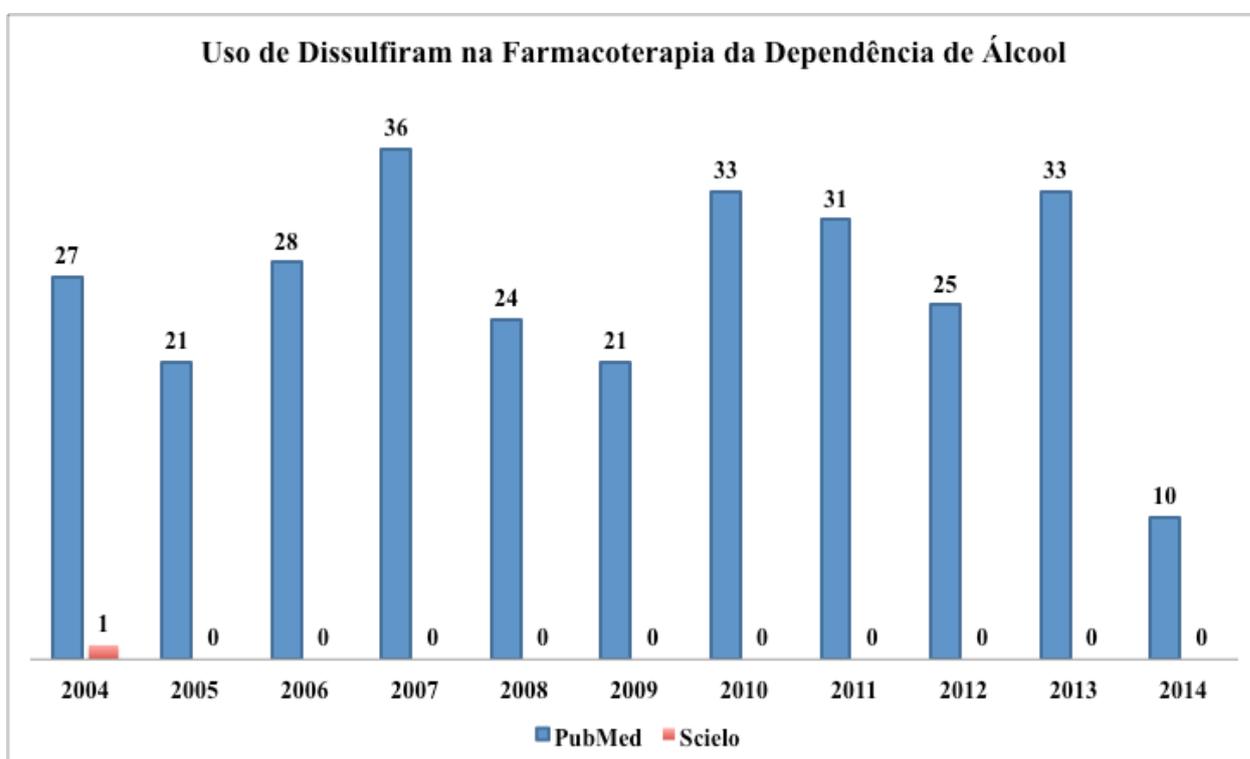


Figura 8. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre o uso do DSF na farmacoterapia da dependência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

REDUÇÃO DE DANOS NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

Em 2003, o MS divulgou “A política do Ministério da Saúde para a Atenção Integral a usuários de Álcool e outras Drogas”, um documento que discorre sobre a implantação de serviços de atenção à saúde. Com isso, a política pública de Redução de Danos (RD) indicada nesse documento está estruturada em dois argumentos: i) é impossível existir uma sociedade que seja completamente ausente

de drogas; ii) a retirada total das drogas se opõe aos princípios éticos e direitos civis da população, invadindo o direito à liberdade do uso da mente e do corpo. Mais ainda, a abordagem da RD atua em estratégias para o autocuidado, que são muito importantes para diminuir a instabilidade do usuário frente às situações de risco, além de ser vista como forma de intervenção em saúde pública. Apesar disso, a inserção de ações e programas de RD ainda recebe críticas e censuras, o que causa contradições de variadas ordens (MORAES, 2008).

Assim, as políticas relacionadas ao uso de drogas estão sob encargo da Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), que foi criada em 1998. A SENAD é responsável pela restrição da oferta de substâncias que causam dependência psíquica ou física e na redução de demanda, ou seja, prevenção do uso indevido de substâncias. Ademais, a SENAD coordena aspectos da recuperação de dependentes químicos (MORAES, 2008).

Nesse contexto, devido ao grande problema do uso excessivo de álcool, o MS publicou, em 2007, a Política Nacional sobre o Álcool, onde são apoiadas estratégias para a RD através de campanhas para a promoção de cultura, campanhas “Não beba se for dirigir”, treinamento de garçons, fornecimento de água em boates, além de informações e orientações sobre o consumo seguro de álcool (MACHADO; BOARINI, 2013).

Com isso, a RD é uma abordagem de saúde pública que tem o objetivo de orientar os consumidores de álcool para o uso moderado e seguro, minimizando os problemas causados pelo uso de álcool, mas, sem necessariamente, requerer a abstinência da substância. Além disso, a RD tem como propósito, também, intervir junto à população como uma medida de prevenção secundária, ou seja, interferir no uso abusivo agudo de álcool antes que se torne uma desordem mais severa e crônica (LEE; ENGSTROM; PETERSEN, 2011; SKEWES; GONZALEZ, 2013).

Nesse sentido, de acordo com Duailibi e Laranjeira (2007), a intoxicação aguda pelo álcool é o maior causador de problemas na sociedade e não o seu uso crônico. Esses autores explicam que o risco às consequências decorrentes de um único acontecimento de intoxicação é mais alto do que entre aqueles que fazem uso frequente. Estudos mostram a relação direta entre a intoxicação aguda e problemas como acidentes e mortes no trânsito, violência, problemas familiares e profissionais. Por esse motivo, prevenir a ocorrência de intoxicação do álcool é uma estratégia

importante para reduzir os danos provocados e é um dos objetivos das políticas públicas.

Assim, existem estudos mostrando medidas políticas utilizadas para a RD do uso de álcool. A principal delas e mais amplamente utilizada é o aumento do preço da bebida alcoólica que, conseqüentemente, reduz o consumo da mesma (FARKE; ANDERSON, 2007; KYPRI; LANGLEY; CONNOR, 2010). Há evidências de que o significativo aumento do preço do álcool leve à diminuição da venda desses produtos, logo, reduz o consumo do mesmo (BLOOMFIELD; ROSSOW; NORSTROM, 2009) que, conseqüentemente, diminui os acidentes automobilísticos (FARKE; ANDERSON, 2007), internações em hospitais (HOLMES et al., 2014) e problemas sociais e psicológicos (WHITLOCK et al., 2004). Mas o contrário já não pode ser confirmado. De acordo com Bloomfield, Rossow e Norstrom (2009), a redução do preço de bebidas alcoólicas, não necessariamente, motivará o consumo total das mesmas.

Outra medida muito utilizada para a RD é aumentar a idade mínima para compras de bebidas alcoólicas. Estudos mostram que, com isso, há redução dos acidentes de carros associados ao álcool e, também, a redução dos pontos de vendas de álcool diminui a embriaguez, os acidentes de carros e os assaltos. Além disso, estender as horas e dias de promoções e vendas aumenta problemas agudos relacionados com o álcool a um longo período de tempo. Assim como reduzir as horas de vendas diminui problemas por uso excessivo de álcool (FARKE; ANDERSON, 2007).

Kypri, Langley e Connor (2010) mostraram que a quantidade de propagandas e anúncios expostos na mídia aumentam a probabilidade de pessoas mais jovens começarem a beber, aumentarem a quantidade de bebida ingerida em qualquer ocasião e oportunidade. Segundo Duailibi e Laranjeira (2007), os meios de comunicação têm grande influência no meio político atual. Com isso, as bebidas alcoólicas têm apoio do mercado e da sociedade, com seus interesses sendo protegidos pelas indústrias, que entraram no meio político para defender seus benefícios comerciais. Em alguns países, as indústrias são importantes agentes não-governamentais presentes à mesa na discussão da política do álcool. Apesar da indústria do álcool fazer propagandas educativas como, por exemplo, “se beber não

dirija” ou “beba com moderação”, os interesses comerciais sempre estarão à frente de qualquer outra medida e entram em conflito com providências da saúde pública.

Além da questão das propagandas de incentivo do uso do álcool, Kypri, Langley e Connor (2010) mostraram que bebidas alcoólicas não têm tabela nutricional e, menos ainda, avisos de advertência sobre a saúde, como em cigarros. Eles afirmam que as pessoas diminuiriam o consumo, uma vez que soubessem as calorias e ingredientes das bebidas alcoólicas. Mas, quanto às advertências de saúde no rótulo das bebidas, não necessariamente as pessoas reduziram o consumo, mas ficariam em alerta quanto às consequências.

Outra medida da RD que Farke e Anderson (2007) apresentam é a educação sobre o uso abusivo do álcool em escolas, mostrando para crianças e jovens estratégias que devem ser utilizadas para apoiar a eficácia das políticas públicas, ao invés de mostrar apenas os perigos e prejuízos do consumo de bebidas alcoólicas.

Assim, o álcool é uma ferramenta prejudicial à saúde e à segurança pública. Logo, essa substância não deveria ser tratada como qualquer outro produto de mercado. As consequências do descontrole do uso indevido, aos baixos preços e extensa acessibilidade geram banalização do consumo. Existem poucas restrições quanto às propagandas nas mídias, o que incentiva o público à maior ingestão do álcool, principalmente jovens (AMSTERDAM; BRINK, 2013). Ainda, o mercado de vendas de bebidas alcoólicas deveria ter maior controle na disponibilidade desses produtos junto das políticas regulatórias de controle de disponibilidade e acesso ao álcool. Dessa forma, o consumo de álcool seria reduzido, juntamente com seus prejuízos à sociedade (MORAES, 2008). Como Midford et al. (2005) afirmam, os prejuízos associados ao álcool não são exclusivamente atribuídos aos dependentes de álcool mas, sim, no nível e no contexto de uso em uma comunidade de modo geral. Assim, a redução de danos pode ser efetiva com a mobilização de toda a sociedade para mudar a situação atual de uso abusivo do álcool, e não só pela mudança no nível individual.

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados 210 artigos no período de 2004 a 2014 com o descritor redução de danos na dependência do álcool (Figura 9).

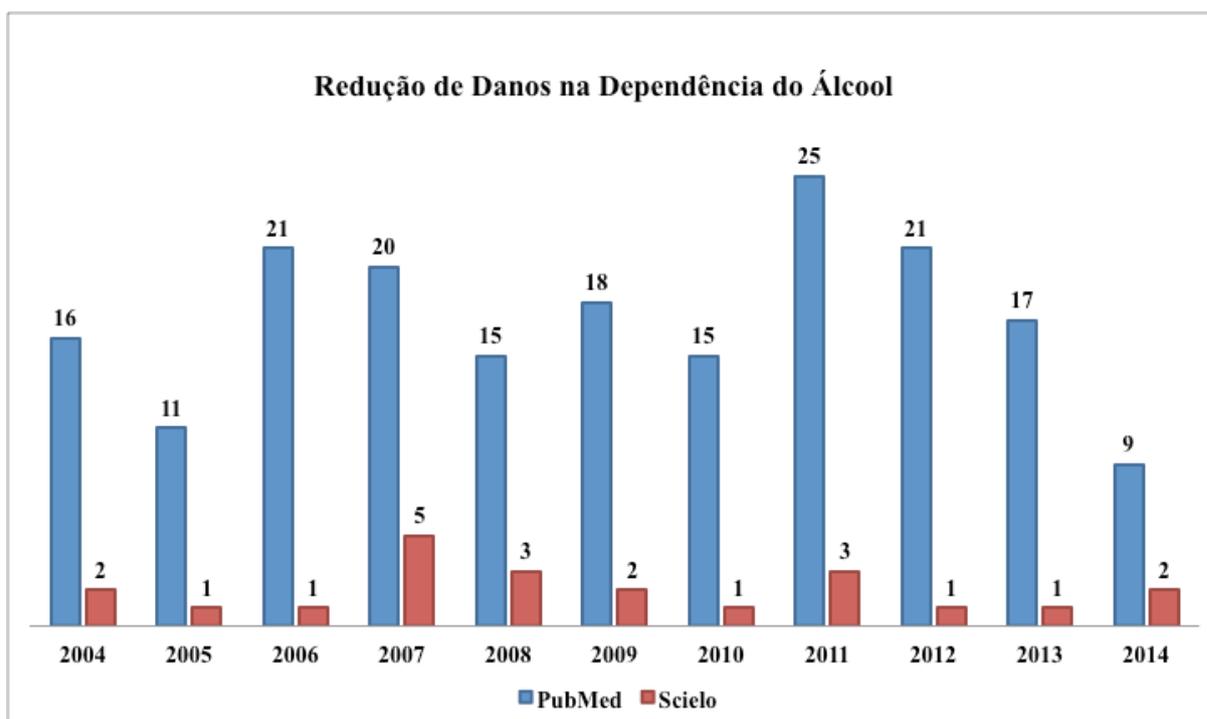


Figura 9. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre a redução de danos na dependência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

USO DE OUTRAS MODALIDADES DE TRATAMENTO ASSOCIADAS À FARMACOTERAPIA NA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

O tratamento medicamentoso para a dependência de álcool pode ser efetivo e melhorar os problemas relacionados a essa substância para o paciente. No entanto, daqueles dependentes que começam esse tratamento, aproximadamente 60% terão recaídas durante o primeiro ano pós-farmacoterapia (MOWBRAY et al., 2013). Dessa forma, o uso de outras modalidades associadas à farmacoterapia no tratamento da dependência pelo uso de álcool tem o objetivo de diminuir a taxa de recaídas e aumentar a taxa de abstinência, sendo elas a psicoterapia, o AA, a acupuntura e a eletroconvulsoterapia.

Psicoterapia

A farmacoterapia para o tratamento da dependência do álcool é, na maioria das vezes, associada ao contexto psicossocial para, assim, melhorar a eficácia do tratamento. Dessa forma, estudos a respeito dos diversos tipos de tratamentos psicoterapêuticos mostram abordagens efetivas para esse tratamento associados à

terapia medicamentosa, tais como entrevista motivacional, terapia de casal, terapia familiar, terapia cognitivo-comportamental, apoio psicossocial, rastreamento e breves intervenções na rotina do paciente, abordagens psicodinâmicas, reabilitação vocacional e aconselhamento sobre substâncias (KLIMAS et al., 2013; O'BRIEN, 2005; WEISS; KUEPPENBENDER, 2006). Dessa forma, a recuperação não está unicamente ligada à abstinência total à droga mas, sim, à conquista da autonomia do paciente.

Nesse contexto, a maioria dos serviços de tratamentos para pessoas com transtornos pelo uso de álcool no Brasil fazem parte da rede pública de saúde, sendo conduzidos pelos princípios do modelo de atenção aos usuários de álcool e outras drogas e pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, a rede de atendimento a dependentes de substâncias, no país, é dividida em unidades básicas de saúde, serviços ambulatoriais, unidades especializadas, hospitais, clínicas especializadas e comunidades terapêuticas (LIMA; BRAGA, 2012).

Desse modo, devido aos altos índices de uso e abuso de álcool, a existência de centros de atendimento compatíveis com a realidade do usuário é necessária, tendo o objetivo de promover assistência direta ao indivíduo e à sua família, como também iniciativas comunitárias. Desse modo, do ponto de vista do modelo assistencial psiquiátrico, a reorganização dos serviços e das ações de saúde mental originaram serviços novos de atenção, sendo eles o Núcleo de Atenção Psicossocial (NAPS) e o Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). Assim, em 2002, o MS regulamentou o atendimento do dependente de álcool e outras drogas em Centros de Atenção Psicossocial para o álcool e outras drogas (CAPS-ad), através das Portarias nº 336/GM e 816/GM. A partir dessa regulamentação, o cenário do atendimento a pacientes dependentes de álcool mudou, pois antes eles eram atendidos principalmente em hospitais psiquiátricos (MONTEIRO et al., 2011). Assim, o CAPS-ad trata de serviços psicossociais para atendimento de pessoas com transtornos resultantes do uso e dependência de substâncias psicotrópicas. Dessa forma, esse centro é uma das principais estratégias de enfrentamento dos problemas relacionados ao álcool e outras drogas, no Brasil (VARGAS; OLIVEIRA; DUARTE, 2011).

Com isso, o CAPS-ad é uma unidade de atendimento com equipe

multiprofissional constituída por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais, que realizam atendimentos individuais, em grupo e, algumas vezes, visitas domiciliares. Assim, eles realizam o acompanhamento clínico e buscam a reinserção social dos dependentes pelo acesso ao trabalho, exercício dos direitos civis, lazer e fortalecimento dos laços familiares e comunitários. Ainda, o CAPS-ad conta com funcionamento podendo ser por 24 horas e em todos os dias da semana, inclusive finais de semana e feriados. Além disso, o CAPS-ad promove a inclusão da família dos usuários nas participações das entrevistas individuais e nos grupos de apoio para orientação e acolhimento do paciente (MONTEIRO et al., 2011; MS, 2012), uma vez que é de significativa importância o envolvimento dos familiares com o tratamento do paciente dependente, pois assim eles têm melhor adesão ao tratamento e, ainda melhoram a qualidade de vida do núcleo familiar (MACIEL; KERR-CORRÊA, 2004).

Dessa forma, para que o tratamento do dependente pelo uso de álcool tenha sucesso, é importante que ele esteja envolvido com algum tipo de programa psicoterapêutico, isto é, o tratamento deve incluir uma abordagem de reforço comunitário, com intervenções habilidosas para reinserir o usuário no meio social, fazer aconselhamentos e criações de atividades que estimulem a abstinência, como clubes sociais e recreações. Ademais, é interessante criar atividades que aumentem a adesão do paciente ao tratamento farmacológico e psicoterapêutico, como por exemplo: contratos sociais de contingência (são acordos entre o paciente e as pessoas envolvidas no tratamento, onde algum familiar supervisiona a administração do medicamento); algum tipo de reforço positivo para motivar a abstinência e monitorização comportamental da abstinência (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Alcoólicos Anônimos

O AA é uma organização de autoajuda, na qual as pessoas que participam têm consciência que são dependentes de álcool. Dessa forma, a filosofia dessa organização objetiva a fase de recuperação do dependente de álcool. Assim, esse grupo de autoajuda enfatiza a importância de aceitar a dependência como uma doença que pode ser retida, mas não eliminada, incentivando a maturidade e crescimento do indivíduo, minimizando o egocentrismo e dando suporte a outros

usuários. Dessa forma, o AA apresenta doze passos consecutivos que os indivíduos devem praticar durante o processo de recuperação para, assim, atingir a abstinência (DONOVAN et al., 2013), sendo eles: 1) Admitimos que éramos impotentes perante o álcool – que tínhamos perdido o domínio sobre nossas vidas; 2) Viemos a acreditar que um poder superior a nós mesmos poderia devolver-nos à sanidade; 3) Decidimos entregar nossa vontade e nossa vida aos cuidados de Deus, na forma em que O concebíamos; 4) Fizemos minucioso e destemido inventário moral de nós mesmos; 5) Admitimos perante a Deus, perante a nós mesmos e perante a outro ser humano, a natureza exata de nossas falhas; 6) Prontificamo-nos inteiramente a deixar que Deus removesse todos esses defeitos de caráter; 7) Humildemente rogamos a Ele que nos livrasse de nossas imperfeições; 8) Fizemos uma relação de todas as pessoas que tínhamos prejudicado e nos dispusemos a reparar os danos a elas causados; 9) Fizemos reparações diretas dos danos causados a tais pessoas, sempre que possível, salvo quando fazê-lo significasse prejudicá-las ou a outrem; 10) Continuamos fazendo o inventário pessoal e, quando estávamos errados, nós o admitíamos prontamente; 11) Procuramos, através da prece e da meditação, melhorar nosso contato consciente com Deus, na forma em que O concebíamos, rogando apenas o conhecimento de Sua vontade em relação a nós, e forças para realizar essa vontade; 12) Tendo experimentado um despertar espiritual, graças a esses passos, procuramos transmitir essa mensagem aos dependentes de álcool e praticar esses princípios em todas as nossas atividades. Posto isso, cada um dos doze passos é dividido em uma série de marcos que facilitam o progresso individual em dimensões psicológicas, emocionais, sociais e espirituais. Sendo assim, os pacientes passam a utilizar os doze passos como um guia para viver, reconhecendo e reduzindo os obstáculos para a mudança individual (SLAYMAKER; SHEEHAN, 2008).

Dessa forma, o envolvimento nesse grupo de autoajuda tem o objetivo de dar suporte aos participantes para não usarem drogas, criar uma rede social e um conjunto de princípios a serem seguidos durante o processo de tratamento (DONOVAN et al., 2013). Com isso, eles se reúnem voluntariamente e frequentemente para reforçar a prática de abstinência do álcool. Dessa forma, as reuniões do AA são rituais terapêuticos que regulamentam gestos, atitudes e palavras de modo a criar uma cultura de recuperação da dependência pelo uso de

álcool (FERREIRA, 2011).

Nesse contexto, a participação nesses grupos de autoajuda tem se mostrado como importante instrumento na promoção do bem-estar e cuidado do dependente. Em vista disso, relatos acerca da rotina no grupo do AA auxiliam os indivíduos a perceberem aspectos da saúde psíquica e social que devem ser melhorados. Além disso, esse espaço permite que os participantes expressem as dificuldades que surgem no convívio com a dependência pelo uso de álcool (LIMA; BRAGA, 2012).

Acupuntura

Uma outra estratégia utilizada no tratamento da dependência de álcool é a acupuntura, sendo considerada como tratamento 'alternativo' ou 'complementar' em sociedades ocidentais, apesar de ter sido introduzida como tratamento de distúrbios relacionados a substâncias desde os anos 70 (TANG; LEGGIO, 2012). Com isso, a dependência pelo uso de álcool é listada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como condição médica que pode ser beneficiada com o tratamento de acupuntura (KUNZ et al., 2007). Dessa forma, as agulhas utilizadas nesse método são inseridas em pontos específicos do corpo, criando um potencial elétrico diferencial intra e extracelular. Desse modo, a acupuntura é usada no tratamento de abuso de drogas, pois acredita-se que esse método tem efeito no sistema das monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina). Assim, a acupuntura pode induzir a estimulação do sistema monoaminérgico e modular a liberação endógena de endorfinas e serotonina (BEHERE; MURALIDHARAN; BENEGAL, 2009). Nesse contexto, alguns experimentos utilizando acupuntura foram feitos em ratos, mostrando que a liberação de dopamina foi reduzida no núcleo *accumbens* e que o sistema mesolímbico dopaminérgico foi normalizado em ratos sensibilizados com álcool (LU et al., 2009). Ainda, um outro estudo foi realizado com um grupo de pacientes que não respondiam aos tratamentos tradicionais para a dependência de álcool (farmacoterapia, terapias em grupos). Esse estudo mostrou que a utilização da acupuntura associada ao tratamento convencional pode ter resultados clínicos positivos, além da melhora da qualidade de vida do paciente, quando comparado ao grupo que foi tratado apenas com a terapêutica convencional (ABENAVOLI et al., 2008).

De acordo com outros estudos, os principais efeitos ocorridos durante o tratamento com acupuntura foram: relaxamento, redução da ansiedade e stress, redução da fissura, maior controle nas mudanças de humor, melhor qualidade de sono, melhor energia e bem estar. Dessa forma, de acordo com Abenavoli et al. (2008), a acupuntura associada à terapia convencional pode representar um boa estratégia de tratamento para alguns pacientes, pelo menos. No entanto, Cho e Whang (2009), em sua revisão sistemática sobre o uso de acupuntura no tratamento da dependência do álcool, mostram que não é possível comprovar a eficácia desse método em termos de fissura, taxas de adesão e sintomas de abstinência. Entretanto, não foi possível fazer nenhuma conclusão do estudo devido ao reduzido número de ensaios clínicos publicados.

Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) foi originalmente desenvolvida para o tratamento da esquizofrenia. Dessa maneira, a essência dessa técnica é atribuída a Ladhaus von Meduna que, em 1885, guiado pela sua teoria do antagonismo biológico entre esquizofrenia e epilepsia, descreveu benefícios terapêuticos da convulsão induzida por cânfora (MOSER; LOBATO; BELMONTE-DE-ABREU, 2005). Atualmente, a ECT é um tratamento eficaz para pacientes com transtorno depressivo maior, episódios maníacos, esquizofrenia e outros transtornos psiquiátricos (NORDENSKJOLD et al., 2013). Esse procedimento consiste na indução de convulsões generalizadas, com duração de 20 a 150 segundos, pela passagem de uma corrente elétrica pelo cérebro. Desde sua introdução na clínica, a ECT teve alterações técnicas, como a anestesia de curta duração, o relaxamento muscular (com succinilcolina), o uso de estímulo elétrico mais efetivo, a pré-oxigenação, o posicionamento unilateral dos eletrodos e o monitoramento mais completo da convulsão (MOSER; LOBATO; BELMONTE-DE-ABREU, 2005).

Nesse contexto, os efeitos agudos e crônicos das substâncias de abuso podem causar ou piorar os sintomas depressivos, além de contribuir para a resistência ao tratamento de recuperação. Ainda, indivíduos com depressão maior e dependência de álcool têm risco maior de mortalidade comparado a dependentes que não são depressivos (MOSS; VAIDYA, 2014).

Desse modo, pessoas com transtorno de humor têm maior risco de suicídio, sendo que 50 a 70% das pessoas que cometeram esse ato tinham depressão. Com isso, a dependência pelo uso de álcool é fator de risco significativo no comportamento suicida. Assim, de acordo com Kranzler, Mueller e Cornelius (2006), 40% de uma amostra de dependentes de álcool que apresentavam depressão e estavam hospitalizados tentaram suicídio na primeira semana de internação e 70% tentou o suicídio em algum momento da vida. Visto isso, pacientes com depressão e que fazem uso abusivo de álcool precisam de tratamento rápido e eficaz. Assim sendo, o consumo de álcool e outras drogas aumentam o risco de suicídio nos usuários, e a ECT tem mostrado ser eficaz na redução desses riscos em pacientes com depressão maior. Conseqüentemente, a ECT é um tipo de abordagem eficaz utilizada para pacientes dependentes de álcool (MOSS; VAIDYA, 2014).

A partir de uma análise quantitativa foram encontrados 2.874, 267, 174, 97 artigos no período de 2004 a 2014 com os seguintes descritores, respectivamente: psicoterapia na dependência do álcool, alcoólicos anônimos, acupuntura na dependência do álcool e eletroconvulsoterapia (Figura 10).

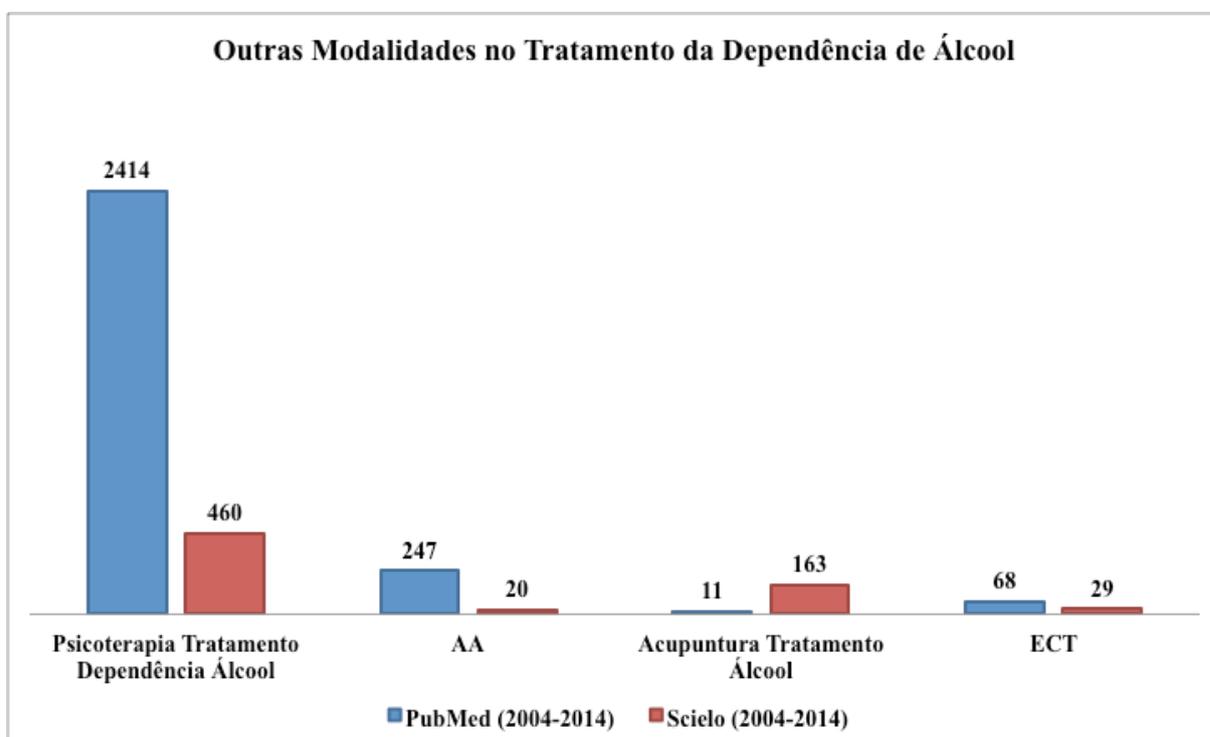


Figura 10. Quantidade de artigos obtidos entre 2004 e 2014 sobre o uso de outras modalidades no tratamento da dependência de álcool nas bases de dados PubMed e Scielo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados quantitativos desta revisão, pode-se observar que a quantidade de artigos da base de dados PubMed foi significativamente maior que a da base de dados do Scielo. Isso pode ser explicado de acordo com os estudos realizados a respeito do tema abordado neste trabalho, que são normalmente de língua inglesa e feitos nos Estados Unidos ou Europa, tendo consideravelmente poucos trabalhos realizados no Brasil. Além disso, pode-se observar também que houve poucos estudos realizados a respeito do DSF quando comparado ao descritor dependência de álcool, por exemplo, que tem elevado número de artigos publicados. Esses resultados obtidos mostram uma carência de estudos a respeito das substâncias utilizadas para o tratamento da dependência do álcool no Brasil. Ademais, conclui-se que há pouco incentivo em estudos com o DSF, provavelmente por ser um medicamento antigo e que está sendo subutilizado e substituído por terapias novas. No entanto, o presente trabalho mostra que o DSF é seguro e eficaz no tratamento da dependência do álcool, quando há acompanhamento clínico e orientação adequada aos pacientes, principalmente no que tange aos efeitos adversos e à associação DSF + álcool. Dessa forma, a subutilização do DSF envolve o uso crescente da NTX, do ACA e do topiramato, que atuam reduzindo a fissura, não evitando que o paciente consuma o álcool, apesar de serem terapias mais dispendiosas quando comparadas com o DSF. Além disso, esta revisão mostrou que a terapia do DSF, em combinação com outros medicamentos e outras modalidades terapêuticas, é uma boa estratégia no tratamento da dependência pelo uso de álcool.

Dessa forma, os resultados positivos que apontam o DSF como um agente modulador da fissura no tratamento da dependência de álcool e de cocaína mostram que esse medicamento deve continuar a ser utilizado na clínica, principalmente quando associado à psicoterapia. Ainda, mais ensaios clínicos e com animais deveriam ser feitos com o DSF em associação com outras farmacoterapias para o tratamento da dependência do álcool (NTX, ACA e topiramato), pois os poucos estudos disponíveis acerca do tema mostram resultados mais eficazes com a terapia combinada do que com a monoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENAVOLI, L.; BARDAZZI, G.; CRACOLICI, F.; QUARANTANA, C.; SANTINI, G.; GRAZIOSI, S., et al. Complementary therapies for treating alcoholism first annual meeting by complementary medicine research group of the Italian society for alcohol studies – may 5, 2006, Florence, Italy. **Fitoterapia**, v. 79, p. 142-147, 2008.

AGUIAR, P.; NETO, D.; LAMBAZ, R.; CHICK, J.; FERRINHO, P. Prognostic factors during outpatient treatment for alcohol dependence: cohort study with 6 months of treatment follow-up. **Alcohol and Alcoholism**, v. 47, n. 6, p. 702-710, 2012.

AMARAL, R. A.; MALBERGIER, A.; ANDRADE, A. G. Management of patients with substance use illness in psychiatric emergency department. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, suppl 2, p. 104-111, 2010.

AMSTERDAM, J.; BRINK, W. The high harm score of alcohol. Time for drug policy to be revisited? **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 248-255, 2013.

ANTON, R. F.; LITTEN, R. Z.; FALK, D. E.; PALUMBO, J. M.; BARTUS, R. T.; ROBINSON, R. L., et al. The alcohol clinical trials initiative (ACTIVE): purpose and goals for assessing important and salient issues for medications development in alcohol use disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 402-411, 2012.

ARAÚJO, B. R.; OLIVEIRA, M. Da S.; NUNES, M. L. T.; PICCOLOTO, L. B.; MELO, W. V. A avaliação do *craving* em alcoolistas na síndrome de abstinência. **Psico-USF**, v. 9, n. 1, p. 71-76, 2004.

ARBAIZAR, B.; DIERSSEN-SOTOS, T.; GOMEZ-ACEBO, I.; LLORCA, J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. **Actas Españolas de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 8-12, 2010.

BEHERE, R. V.; MURALIDHARAN, K. V.; BENEGAL, V. Complementary and alternative medicine in the treatment of substance use disorders – a review of the evidence. **Drug and Alcohol Review**, v. 28, p. 292-300, 2009.

BLOOMFIELD, K.; ROSSOW, I.; NORSTROM, T. Changes in alcohol-related harm after alcohol policy changes in Denmark. **European Addiction Research**, v. 15, p. 224-231, 2009.

BOOTHBY, L. A.; DOERING, P. L. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 695-714, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 130, de 26 de Janeiro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BUONOPANE, A.; PETRAKIS, I. L. Pharmacotherapy of alcohol use disorders. **Substance Use & Misuse**, v. 40, p. 2001-2020, 2005.

CASTALDELLI-MAIA, J. M.; SILVEIRA, C. M.; SIU, E. R.; WANG, Y.; MILHORANÇA, I. A.; ALEXANDRINO-SILVA, C., et al. DSM-V latent classes of alcohol users in a population-based sample: results from the São Paulo megacity Mental Health Survey, Brazil. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 136, p. 92-99, 2014.

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. O tratamento farmacológico da dependência do álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, p. 43-46, 2004.

CASTRO, L. A.; COUZI, C. Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 3, p. 212-217, 2006.

CASTRO, L. A.; LARANJEIRA, R. Ensaio clínico duplo-cego randomizado e placebo-controlado com naltrexona e intervenção breve no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 79-85, 2009.

CHO, S. H.; WHANG, W-W. Acupuncture for alcohol dependence: a systematic review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 8, p. 1305-1313 2009.

COLLINS, G. B.; McALLISTER, M. S.; ADURY, K. Drug adjuncts for treating alcohol dependence. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 73, n. 7, p. 641-652, 2006.

DAWNSON, D. A.; GOLDSTEIN, R.B.; GRANT, B. F. Differences in the profiles of DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders: implications for clinicians. **Alcohol Clinical and Experimental Research**, v. 37, n. 1, p. E305-E313, 2013.

DE SOUSA A.; DE SOUSA, A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. **Alcohol & Alcoholism**, v. 40, p. 545-548, 2005.

DE SOUSA, A. A.; DE SOUSA, J. A. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 34, p. 460-463, 2008.

DE SOUSA, A. The pharmacotherapy of alcohol dependence: a state of the art review. **Mens Sana Monographs**, v. 8, n. 1, p. 69-82, 2010.

DE SOUSA, A.; DE SOUSA, A.; A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. **Alcohol & Alcoholism**, v. 39, n. 6, p. 528-531, 2004.

DIEHL, A.; ULMER, L.; MUTSCHLER, J.; HERRE, H.; KRUMM, B.; CROISSANT, B.; MANN, K.; KIEFER, F. Why is disulfiram superior to acamprosate in the routine clinical setting? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients. **Alcohol & Alcoholism**, v. 45, n. 3, p. 271-277, 2010.

DONOVAN, D. M.; INGALSBE, M. H.; BENBOW, J.; DALEY, D. C. 12-Step interventions and mutual support programs for substance use disorders: an overview. **Social Work Public Health**, v 28, p. 313-332, 2013.

DUAILIBI, S.; LARANJEIRA, R. Políticas públicas relacionadas às bebidas alcoólicas. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 3, p. 839-848, 2007.

ELBREDER, M. F.; HUMEREZ, D. C.; LARANJEIRA, R. The use of disulfiram for alcohol-dependent patients and duration of outpatient. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 260, p. 191-195, 2010.

ELLIS, P. M.; DRONSFIELD, A. T. Antabuse's diamond anniversary: still sparkling on? **Drug and Alcohol Review**, v. 32, p. 342-344, 2013.

FARKE, W.; ANDERSON, P. Binge drinking in Europe. **Adicciones**, v. 19, n. 4, p. 333-340, 2007.

FERREIRA, L. O. 'Nosso remédio é a palavra': uma etnografia sobre o modelo terapêutico de alcoólicos anônimos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 195-197, 2011.

FILHO, J. M. C.; BALTIERI, D. A. Psychosocial and clinical predictors of retention in outpatient alcoholism treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, p. 413-421, 2012.

FLÓREZ, G.; SAIZ, P. A.; GARCIA-PORTILLA, P.; ÁLVAREZ, S.; NOGUEIRAS, L.; BOBES, J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. **European Addiction Research**, v. 17, p. 29-36, 2011.

FORG, A.; HEIN, J.; VOLKMAR, K.; WINTER, M.; RICHTER, C.; HEINZ, A.; MULLER, C. A. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. **Alcohol and Alcoholism**, v. 47, n. 2, p. 149-155, 2012.

FRANCK, J.; JAYARAM-LINDSTROM, N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 23, p. 692-699, 2013.

FRIEDMANN, P. D.; MELLO, D; LONERGAN, S.; BOURGAULT, C.; O'TOOLE, T. P. Aversion to injection limits acceptability of extended-release naltrexone among homeless, alcohol-dependent patients. **Substance Abuse**, v. 34, p. 94-96, 2013.

GARBUTT, J. C. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 2091-2097, 2010.

GASTFRIEND, D. R. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1216, p. 144-166, 2011.

GAVAL-CRUZ, M.; LILES, L. C.; IUUVONE, P. M.; WEINSHENKER, D. Chronic inhibition of dopamine β -hydroxylase facilitates behavioral responses to cocaine in mice. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, e50583, 2012.

GAVAL-CRUZ, M.; WEINSHENKER, D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. **Molecular Interventions**, v. 9, n. 4, p. 175-187, 2009.

GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, p. 11-13, 2004.

HARRIS, A. H.; ELLERBE, L.; REEDER, R. N.; BOWE, T.; GORDON, A. J.; HAGEDORN, H., et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: perceived treatment barriers and action strategies among Veterans Health Administration service providers. **Psychological Services**, v. 10, n. 4, p. 410-419, 2013.

HARRISON, T. S.; PLOSKER, G. L.; KEAM, S. J. Extended-release intramuscular naltrexone. **Drugs**, v. 66, n. 13, p. 1741-1751, 2006.

HECKMANN, W.; SILVEIRA C.M. Dependência do álcool e suas consequências – aspectos clínicos e diagnósticos. In: Andrade, AG; Anthony JC; Silveira CM. **Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual**. Minha Editora, p. 70-82, 2009.

HOLMES, J.; MENG, Y.; MEIER, P. S.; BRENNAN, A.; ANGUS, C.; CAMPBELL-BURTON, A.; GUO, Y.; HILL-MCMANUS, D.; PURSHOUSE, R. C. Effects of minimum unit pricing for alcohol on different income and socioeconomic groups: a modelling study. **Lancet**, v. 383, n. 9929, p. 1655-1664, 2014.

JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 19, p. 2103-2112, 2010.

JORGENSEN, C. H.; PEDERSEN, B.; TONNENSEN, H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 10, p. 1749-1758, 2011.

JUPP, B.; LAWRENCE, A. J. New horizons for therapeutics in drug and alcohol abuse. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 125, p. 138-168, 2010.

KARILA, L. Pharmacological treatments of alcohol and drug addiction: what's new? **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 14, p. 1320, 2011.

KIM, J. W.; LEE, B. C.; KANG, T.; CHOI, I. The current situation of treatment systems for alcoholism in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, p. 181-189, 2013.

KLIMAS, J.; FIELD, C-A.; CULLEN, W.; O'GORMAN, C. SM; GLYNN, L. G.; KEENAN, E., et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problems alcohol and illicit drug users: Cochrane review. **Systematic Reviews**, v. 2, n. 3, 2013.

KRAMPE, H.; EHRENREICH H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 2076-2090, 2010.

KRAMPE, H.; SPIES, C. D.; EHRENREICH, H. Supervised disulfiram in the treatment of alcohol use disorder: a commentary. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 10, p. 1732-1736, 2011.

KRAMPE, H.; STAWICKI, S.; HOEHE, M.; EHRENREICH, H. Outpatient long-term intensive therapy for alcoholics (OLITA): a successful biopsychosocial approach to the treatment of alcoholism. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, 2007.

KRAMPE, H.; STAWICKI, S.; WAGNER, T.; BARTELS, C.; AUST, C.; RUTHER, E.; POSER, W.; EHRENREICH, H. Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 1, p. 86-95, 2006.

KRANZLER H. R.; MUELLER, R.; CORNELIUS, J., et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 25, p. 13-20, 2006.

KRESINA, T. F. Medication assisted treatment of drug abuse and dependence: global availability and utilization. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 2, p. 79-86, 2007.

KUEHN, B. M. New therapies for alcohol dependence open options for office-based treatment. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 21, p. 2467-2468, 2007.

KUNZ, S.; SCHULZ, M.; LEWITZKY, M.; DRIESSEN, M.; RAU, H. Ear acupuncture for alcohol withdrawal in comparison with aromatherapy: a randomized-controlled trial. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 3, p. 436-442, 2007.

KYPRI, K.; LANGLEY, J. D.; CONNOR, J. Alcohol in our lives: a once-in-a generation opportunity for liquor law reform in New Zealand. **Drug and Alcohol Review**, v. 29, p. 1-4, 2010.

LAAKSONEN, E.; KOSKI-JANNES, A.; SALASPURO, M.; AHTINEN, H.; A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. **Alcohol & Alcoholism**, v. 43, n. 1, p. 53-61, 2008.

LARANJEIRAS, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A. C. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool e o seu tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, p. 62-71, 2000.

LEE, H. S.; ENGSTROM, M.; PETERSEN, S. R. Harm reduction and 12 steps: complementary, oppositional, or something in-between? **Substance Use & Misuse**, v. 46, p. 1151-1161, 2011.

LEICHSENRING, F.; SALZER, S.; LEIBING, E. Reducing binge drinking harm in middle-aged and elderly adults. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 1, 2010.

LIMA, H. P.; BRAGA, V. A. B. Grupo de autoajuda como modalidade de tratamento para pessoas com dependência de álcool. **Texto & Contexto – Enfermagem**, v. 21, n. 4, p. 887-895, 2012.

LIMA, J. M. B. O sucesso do mercado da cerveja no Brasil e os prejuízos do sistema de saúde (público e privado). 2010. Disponível em: <http://www.abead.com.br/artigos/arquivos/Artigo290110.pdf>. Acesso em: 09 de outubro de 2014.

LU, L.; LIU, Y.; ZHU, W.; SHI, J.; LIU, Y.; LING, W.; KOSTEN, T. R. Traditional medicine in the treatment of drug addiction. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 35, p. 1-11, 2009.

MACHADO, L. V.; BOARINI, M. L. Políticas sobre drogas no Brasil: a estratégia de redução de danos. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 33, n. 3, p. 580-595, 2013.

MACIEL, C.; KERR-CORRÊA, F. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 47-50, 2004.

MANN, K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. **CNS Drugs**, v. 18, n. 8, p. 485-504, 2004.

MARTINOTTI, G.; DI NICOLA, M.; REINA, D.; ANDREOLI, S.; FOCA, F.; CUNNIFF, A.; TONIONI, F. Alcohol protracted withdrawal syndrome: the role of anedonia. **Substance Use & Misuse**, v. 43, p. 271-284, 2008.

MCDONOUGH, K. P. Alcohol dependence and pharmacologic treatment introduction. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, suppl 3, p. S3-4, 2007.

MIDFORD, R.; WAYTE, K.; CATALANO, P.; GUPTA, R. The legacy of a community mobilization project to reduce alcohol related harm. **Drug and Alcohol Review**, v. 24, p. 3-11, 2005.

MILLER, P. M.; BOOK, S. W.; STEWART, S. H. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 42, n. 3, p. 227-266, 2011.

MONTEIRO, C. F. De S.; FÉ, L. C. M.; MOREIRA, M. A. C.; ALBUQUERQUE, I. E. De M.; SILVA, M. G.; PASSAMANI, M. C. Perfil sociodemográfico e adesão ao tratamento de dependentes de álcool em CAPS-ad do Piauí. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 90-05, 2011.

MORAES, M. O modelo de atenção integral à saúde para tratamento de problemas decorrentes do uso de álcool e outras drogas: percepções de usuários, acompanhantes e profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 1, p. 121-133, 2008.

MOSER, C. M.; LOBATO, M. I.; BELMONTE-DE-ABREU, P. Evidências da eficácia da eletroconvulsoterapia na prática psiquiátrica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 27, n. 1, p. 302-310, 2005.

MOSS, L.; VAIDYA, N. Does comorbid alcohol and substance abuse affect electroconvulsive therapy outcome in the treatment of mood disorders? **Journal of ECT**, v. 30, n. 1, p. 22-25, 2014.

MOWBRAY, O.; KRENTZMAN, A. R.; BRADLEY, J. C.; CRANFORD, J. A.; ROBINSON, E. A. R.; GROGAN-KAYLOR, A. The effect of drinking goals at

treatment entry on longitudinal alcohol use patterns among adults with alcohol dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 132, p. 182-188, 2013.

MUTSCHLER, J.; DIRICAN, G.; GUTZEIT, A.; GROSSHANS, M. Safety and efficacy of long-term disulfiram aftercare. **Clinical Neuropharmacology**, v. 34, n. 5, p. 161-165, 2011.

NAVA, F.; VENDRAMIN, A.; MANZATO, E.; CIBIN, M.; LUCCHINI, A. New frontiers in alcoholism and addiction treatment. **Recent Patents on CNS Drug Discovery**, v. 5, p. 81-94, 2010.

NAVA, F.; PREMI, S.; MANZATO, E.; LUCCHINI, A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 38, n. 3, p. 211-217, 2006.

NETO, D.; LAMBAZ, R.; TAVARES, J. E. Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol-dependent patients. **Alcohol & Alcoholism**, v. 42, n. 6, p. 604-609, 2007.

NORDENSKJOLD, A.; KNORRING, L.; LJUNG, T.; CARLBORG, A.; BRUS, O.; ENGSTRO, I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression. **Journal of ECT**, v. 29, n. 2, p. 86-92, 2013.

O'BRIEN, C. P. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. **The American Journal of Psychiatry**, v. 162, p. 1423-1431, 2005.

PANI P. P.; TROGU, E.; VACCA, R.; AMATO, L.; VECCHI, S.; DAVOLI, M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence (review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, p. 1-52, 2010.

PETTINATI, H. M.; RABINOWITZ, A. R. Recent advances in the treatment of alcoholism. **Clinical Neuroscience Research**, v. 5, p. 151-159, 2005.

ROLLAND, B.; KARILA, L.; GUARDIA, D.; COTTENCIN, O. Pharmacological Approaches of Binge Drinking. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, p. 1333-1342, 2011.

SARASA-RENEDO, A.; SORDO, L.; MOLIST, G.; HOYOS, J.; GUITART, A. M.; BARRIO, G. Principales daños sanitarios y sociales relacionado con el consumo de alcohol. **Revista Española de Salud Pública**, v. 88, p. 469-491, 2014.

SCHUCKIT, M. A. Alcohol-use disorders. **Lancet**, v. 373, p. 492-501, 2009.

SKEWES, M. C.; GONZALEZ, V. M. Attitudes toward harm reduction and abstinence-only approaches to alcohol misuse among Alaskan college students. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 72, p. 1-5, 2013.

SKINNER, M. D.; LAHMEK, P.; PHAM, H.; AUBIN, H-J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, e87366, 2014.

SLAYMAKER, V. J.; SHEEHAN, T. The impact of AA on professional treatment. **Recent Developments in Alcoholism**, p. 59-69, 2008.

SUH, J. J.; PETTINATI, H. M.; KAMPMAN, K. M.; O'BRIEN, C. P. The status of disulfiram – A half of a century later. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, p. 290-302, 2006.

TANG, Y-L.; LEGGIO, L. Treatments for alcohol-related disorders in China: a developing story. **Alcohol and Alcoholism**, v. 47, n. 5, p. 563-570, 2012.

THE BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY AND THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRICS. Alcohol-Use Disorders, Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. **The British Psychological Society**, 2011.

ULRICHSEN, J.; NIELSEN, M. K.; ULRICHSEN, M. Disulfiram in severe alcoholism – an open controlled study. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 356- 362, 2010.

VARGAS, D.; OLIVEIRA, M. A. F.; DUARTE, F. A. B. A inserção e as práticas do enfermeiro no contexto dos Centros de Atenção Psicossocial em Álcool e Drogas (CAPS-ad) da cidade de São Paulo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 1, p.1-9, 2011.

WEISS, R. D.; KUEPPENBENDER, K. D. Combining psychosocial treatment with pharmacotherapy for alcohol dependence. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, suppl 1, p.S37-42, 2006.

WHITLOCK, E. P.; POLEN, M. R.; GREEN, C. A.; ORLEANS, T.; KLEIN, J. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, p. 557-568, 2004.

YOSHIMURA, A.; KIMURA, M.; NAKAYAMA, H.; MATSUI, T.; OKUDAIRA, F.; AKAZAWA, S., et al. Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with a multicenter randomized controlled trial. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 38, n. 2, p. 572-578, 2014.