

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

MARIA DO SOCORRO ALVES CHAGAS

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SÍNDROME DA DEPENDÊNCIA DO
ÁLCOOL**

CUITÉ-PB

2014

MARIA DO SOCORRO ALVES CHAGAS

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SÍNDROME DA DEPENDÊNCIA DO
ÁLCOOL**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

CUITÉ-PB
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C433t Chagas, Maria do Socorro Alves.

Tratamento farmacológico da síndrome da dependência do álcool. / Maria do Socorro Alves Chagas. – Cuité: CES, 2015.

63 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Alcoolismo. 2. Naltrexona. 3. Dissulfiram. 4. Baclofeno. I.
Título.

CDU 616.89

MARIA DO SOCORRO ALVES CHAGAS

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SÍNDROME DA DEPENDÊNCIA DO
ÁLCOOL**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

Aprovado em: _____ / _____ / _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira – UFCG

Prof. Dr. Fillipe de Oliveira Pereira – UFCG

Prof^a. Dr^a. Igara Oliveira Lima – UFCG

Aos meus pais, Ana Chagas dos Santos e Antônio Alves dos Santos, por me encaminhar na conquista do conhecimento. Por não medirem esforços para que este sonho se tornasse realidade. Pelo exemplo de toda uma vida de amor devotada à família, pela força, carinho, atenção e compreensão. Vocês foram presença confortadora mesmo quando a distância física se impôs.

A vocês dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por não me deixar fraquejar nos momentos mais difíceis, por me manter sempre sobre sua proteção e graça, me concedendo forças, sabedoria e calma. Amigo para todos os instantes, luz divina que guia o meu caminho.

As minhas melhores e fiéis amigas, minhas irmãs, Gilvanete, Acileny, Nalberlania e Lígia, pelo amor que nos une, pelos conselhos, proteção, preocupação mesmo nos mínimos problemas, pela torcida constante. Eu jamais chegaria a tal ponto se não tivesse vocês ao meu lado, essa conquista é de todas nós, da nossa amada família! Amo vocês.

Ao meu namorado, Dayvsom, que compartilhou comigo todos os momentos desta caminhada, que me deu forças, me auxiliou, me confortou quando precisei. Você esteve comigo nas alegrias e adversidades sem jamais deixar de acreditar e incentivar para que eu continuasse em busca do meu sonho, sua participação foi fundamental para esta conquista que também é sua.

Ao meu orientador, Dr. Fernando de Sousa Oliveira, por todos os ensinamentos, não só durante a execução deste trabalho, mais sim durante todo o curso, por sempre estar acessível quando necessitei. Obrigado pela confiança, amizade e exemplo de profissionalismo.

As minhas companheiras de casa, Débora, Cibele, Patrícia, Renata, Maysa e Juliana. Com vocês compartilhei o mesmo teto durante estes anos de graduação, algumas por mais tempo, outras por menor tempo. Os melhores risos, as maiores lições de convivência e as maiores amizades que encontrei em Cuité foram vocês que proporcionaram. As brigas existiram sim, mais nada que pudesse abalar o laço tão forte que nos envolveu, laço que jamais será desfeito, guardarei vocês como parte dos melhores momentos que aqui passei.

Aos meus colegas de turma, pelas alegrias e momentos de divertimento, pela partilha de conhecimento e pelas amizades construídas.

A todos os professores do curso de Bacharelado em Farmácia, pelos ensinamentos e trocas de experiências que foram fundamentais na construção dos meus valores profissionais.

A todos os funcionários do CES, por manter sempre em condições confortáveis os blocos de aula, laboratórios, biblioteca e demais dependências do campus.

A todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

RESUMO

Desde a antiguidade o homem faz uso das bebidas alcoólicas para diversos fins, desde religiosos a recreativos. O etanol é uma substância química utilizada para a preparação de bebidas alcoólicas, possuindo ação neurológica. O uso abusivo desta substância tem ganhado uma nova visão, passando de uma prática permitida e comum para a concepção de uma enfermidade complexa e até então de difícil tratamento. O aumento no número de pessoas com problemas relacionados ao álcool preocupa os órgãos de saúde por causa das suas consequências sociais e clínicas. No Brasil, estudos demonstram um crescimento do uso do álcool, havendo diferenças regionais. Ainda existem dúvidas em relação à atuação do álcool no organismo, porém, vários sistemas de neurotransmissores já foram identificados como participantes de suas ações neurológicas, os mais bem descritos são o GABA, o glutamato e os opióides endógenos. Esta revisão integrativa foi realizada objetivando compilar o maior número possível de informações sobre os fármacos utilizados para o tratamento da Síndrome da Dependência do Álcool (SDA), abordando seus principais aspectos. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas, publicadas entre os anos de 2004 a 2014. Apenas três medicamentos possuem aprovação para o tratamento da SDA – naltrexona oral e injetável, dissulfiram e acamprosato – que atuam gerando aversão ao álcool ou reduzindo o desejo pelo mesmo. Outros medicamentos estão em estudo, a exemplo do topiramato, baclofeno, antidepressivos e ondansetrona, que apesar de apresentarem discrepâncias nos estudos de eficácia, demonstram resultados positivos no tratamento de grupos específicos de dependentes de álcool. Para a fase inicial do tratamento, ou seja, a retirada do álcool, são utilizados fármacos para conter ou prevenir a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Os medicamentos mais eficazes para este fim são os benzodiazepínicos, existindo também pesquisas em torno de outros medicamentos com eficácia semelhante aos primeiros, mas com menor potencial de abuso. Estas alternativas atualmente disponíveis são de certa forma insuficientes para o tratamento da SDA, por este motivo alguns novos alvos moleculares estão sendo propostos, como sistemas de neurotransmissores envolvidos na patogênese do alcoolismo, alterações genéticas que promovem variações na resposta aos fármacos e princípios ativos extraídos de plantas dotados de ação na dependência.

Palavras-chave: Alcoolismo, Naltrexona, Dissulfiram, Baclofeno.

ABSTRACT

Since ancient times the man makes use of alcoholic beverages for several purposes from religious to recreational. Ethanol is a chemical substance used to prepare alcoholic beverages, which have neurological activity. The perception of substance misuse has gained a new insight that moving from an allowed and common practice for the conception of a complex disease and until now with difficult treatment. The increase in the number of people with alcohol-related problems concerns the health departments, and causes various social and clinical consequences. In Brazil, searches show an increase in alcohol use with regional differences. There are still questions that regarding the alcohol performance in the body. However, several systems have been already identified as participants of their neurological actions, which the best described are GABA, glutamate and endogenous opioids. This integrative review was conducted aiming to compile the largest possible quantity of information about the pharmaceuticals used to the treatment for Alcohol Dependence Syndrome (ADS) addressing their main aspects. The search was performed in electronic databases published between the years 2004 and 2014. Only three drugs have approval for the treatment of SDA - oral and injectable naltrexone, acamprosate and disulfiram – that act generating aversion to alcohol or reducing the desire for it. Other medications are in study such as topiramate, baclofen, antidepressants and ondansetron. Although, they show discrepancies in efficacy studies, and demonstrate positive results in the treatment of specific groups of alcoholics. For the initial phase of treatment, in other words, for the withdrawal of alcohol drugs are used to contain or prevent the Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS). The most effective drugs for this purpose are the benzodiazepines; furthermore exist research around other drugs with similar efficacy to the first but with less abusive potential. These alternatives currently available are insufficient for the treatment of SDA therefore some new molecular targets are being proposed as neurotransmitter systems involved in the pathogenesis of alcoholism, genetic changes that promote variations in the drugs response and active pharmaceutical ingredient extracted from plants equipped with action in reliance.

Keywords: Alcohol, Naltrexone, Disulfiram, Baclofen.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Molécula de etanol.....	17
FIGURA 2 – Vias de metabolização do etanol.....	20
FIGURA 3 – Ligação do álcool no receptor GABA _A	22
FIGURA 4 – Receptor iGluRs do tipo NMDA.....	23
FIGURA 5 – Estrutura química do dissulfiram.....	29
FIGURA 6 – Mecanismo de ação do dissulfiram.....	30
FIGURA 7 – Estrutura química da naltrexona.....	32
FIGURA 8 – Estrutura química do acamprosato.....	35
FIGURA 9 – Estrutura química do topiramato.....	38
FIGURA 10 – Estrutura química do baclofeno.....	40
FIGURA 11 – Estrutura química da fluoxetina e da sertralina.....	42
FIGURA 12 – Estrutura química da ondansetrona e da serotonina.....	43
FIGURA 13 – Estrutura química do clordiazepóxido.....	44
FIGURA 14 – Estrutura química do Diazepam.....	45
FIGURA 15 – Estrutura química do lorazepam.....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 5-HT₃ – serotonina ou 5-hidroxitriptamina
- 5-HTT – gene que codifica o transportador de serotonina
- ADH – Álcool desidrogenase
- ALDH – Aldeído desidrogenase
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CID – Classificação Internacional de Doenças
- CONAD – Conselho Nacional Antidrogas
- CEBRID – Conselho Brasileiro de Informações Sobre Drogas
- CYP2E1 – Citocromo P450 2E1
- DAT1 – Gene transportador de dopamina
- DHM – Dihydromyricetin
- DMS – Manual estatístico e diagnóstico de transtornos mentais
- eGluRs – Receptor iónotrópico
- FDA – Food and Drug Administration
- GABA – Ácido gama-aminobutírico
- GDNF – Fator neurotrófico
- IF – Invenções Farmacológicas
- ISRS – Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina
- L – variante longa
- MEOS – Sistema Mitocondrial de Oxidação de Etanol
- mGluRs – Receptor metabotrópico
- MMDA – N-metil-D-aspartato
- NAD – Nicotinamida Adenina dinucleotídeo oxidado
- NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido
- N/OFQ – Sistema Nociceptina/Orfanina FQ
- NOP – receptor do Sistema Nociceptina/Orfanina FQ
- NPS – Neuropeptídeo S
- NPSR- receptor do Neuropeptídeo S
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OPRM1 – gene de receptor opióide
- S – variante curta

SAA – Síndrome de Abstinência do Álcool

SDA – Síndrome da Dependência do Álcool

SUS – Sistema Único de saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral	14
2.2	Objetivos Específicos	14
3	METODOLOGIA	15
3.1	Tipo de pesquisa	15
3.2	CrITÉRIOS de inclusÃO	16
3.3	CrITÉRIOS de exclusÃO	16
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
4.1	Etanol	17
4.2	Panorama do alcoolismo no Brasil	18
4.3	O Álcool no organismo humano	19
4.3.1	Cinética e Mecanismo de ação do etanol	19
4.3.2	Alcoolismo como doença: breve histórico sobre a construção de um conceito.....	24
4.3.3	Uso de baixo risco, uso nocivo e dependência alcoólica	25
4.4	FÁRMACOS utilizados no tratamento do alcoolismo	27
4.4.1	FÁRMACOS que causam aversão ao álcool	29
4.4.1.1	Dissulfiram	29
4.4.2	FÁRMACOS que reduzem o desejo pelo álcool	32
4.4.2.1	Naltrexona.....	32
4.4.2.2	Acamprossato	35
4.4.3	FÁRMACOS ainda não aprovados para o tratamento do alcoolismo (uso off-label).....	37
4.4.3.1	Topiramato	37
4.4.3.2	Baclofeno	39
4.4.3.3	Antidepressivos	41
4.4.3.4	Ondansetrona	43
4.4.4	FÁRMACOS adjuvantes. Como tratar as crises de Abstinência?	44
4.4.5	Perspectivas	47
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

O consumo de substâncias que possuem a capacidade de alterar estados de consciência e modificar o comportamento parece ser um fenômeno universal da humanidade (GUIMARÃES; GRUBITS, 2007).

O álcool (etanol) é uma das bebidas mais consumidas pela sociedade desde o início da história, com relatos de pelo menos 6.000 anos, no antigo Egito e Babilônia (REIS et al., 2014). Em suas diversas variantes destiladas e fermentadas, esta substância destaca-se entre as drogas por sua popularidade, exercendo importantes funções sociais como promotor de relações interpessoais, agregando grupos humanos em momentos recreativos, em cerimônias religiosas e em rituais de iniciação (FILIZOLA et al., 2008).

Apesar de fazer parte do cotidiano ocidental, o uso exagerado do álcool é desaprovado pela sociedade e um forte estigma moral é frequentemente atribuído a este comportamento (VARASCHIN, 2005). O elevado consumo pode ser causado pelo seu caráter lícito e pela facilidade com que é disponibilizado (MACIEL; OLIVEIRA; MELO, 2012; MIRANDA et al., 2007) despertando a atenção de autoridades médicas e sanitárias em diversos países (CAMPOS, 2004).

Fica claro nos estudos epidemiológicos realizados até o momento que o consumo de bebidas alcoólicas no Brasil, particularmente entre os jovens, é um importante problema de saúde pública (LARANJEIRA et al. 2007), no entanto, na atualidade o Brasil ainda carece de estudos que investiguem o uso do álcool com instrumentos confiáveis nos diferentes contextos geográficos, socioeconômicos e culturais das diversas regiões (FILIZOLA et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) há décadas já definia o alcoolismo como uma doença de natureza complexa. O álcool atua como fator determinante sobre causas psicossomáticas preexistentes no indivíduo e para cujo tratamento faz-se necessário recorrer a processos profiláticos e terapêuticos de grande amplitude (SOUZA et al., 2005). Os riscos para a saúde aumentam quando o paciente excede duas a três doses de álcool por dia (ANTON, 2008).

O uso abusivo causa morte ou limitações individuais, como neurológicas, gastrintestinais, cardiovasculares e psiquiátricas, e limitações coletivas, como o aumento nos índices do absentismo, da violência urbana, doméstica e intrafamiliar, e dos acidentes de

trânsito, dentre outros impactos negativos ao convívio social, seja este pessoal ou profissional. (MIRANDA et al., 2007).

O excesso de álcool no organismo causa a dependência por influenciar vários sistemas neuroquímicos no cérebro, como o do ácido gama-aminobutírico (GABA), o glutamato, a dopamina e opiáceos. Os dois primeiros sistemas estão envolvidos com os efeitos estimulantes do álcool, sedação, intoxicações e sintomas de abstinência. Os dois últimos são responsáveis pelo reforço, recompensa, alguns aspectos do desejo, o uso sustentado de álcool e o potencial de recaída após a abstinência prolongada no dependente (ANTON, 2008).

Um grande obstáculo para restrição do uso de álcool é a dificuldade de tratar o dependente (SOUTO; ALMEIDA, 2012). Durante vários anos, as intervenções farmacológicas (IF) ficaram restritas ao tratamento sintomático da Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e ao uso de medicamentos aversivos (CASTRO; BALTIERI, 2004). Outra dificuldade é a falha do tratamento, ocasionando recaídas após alguns meses de tratamento dos pacientes dependentes de álcool (SOUTO; ALMEIDA, 2012).

Os medicamentos aprovados atualmente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do alcoolismo, são o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato (CASTALDELLI-MAIA; ANDRADE, 2012; CORRÊA FILHO; BALTIERI, 2012). No Brasil, apenas o dissulfiram e a naltrexona estão aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esta finalidade (ANVISA, 2014).

No contexto da terapia farmacológica, a avaliação da efetividade de medicamentos que já estão em uso, bem como o desenvolvimento de novos medicamentos que possam ser eficazes nesse tratamento, são especialmente importantes (CASTALDELLI-MAIA; ANDRADE, 2012).

O consumo excessivo de álcool está se tornando uma situação de difícil controle, e que acarreta grandes consequências, sejam elas de caráter social ou de saúde. No Brasil, a preocupação com o alcoolismo possui cada dia maiores proporções. Portanto o presente trabalho se justifica pela necessidade de elencar conhecimentos sobre os fármacos utilizados para o tratamento desta enfermidade, visto a urgente necessidade de estabelecer um tratamento eficaz para os dependentes alcóolicos. Com a revisão da literatura existente na atualidade, este trabalho possibilita contribuir para o enriquecimento do conhecimento das perspectivas sobre a cura da Síndrome da Dependência do Álcool (SDA).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da SDA, abordando seus principais aspectos, bem como as perspectivas na área.

2.2 Objetivos Específicos

- Conhecer a atual situação do alcoolismo, revisando sua epidemiologia, mecanismo de ação na dependência, classificação do uso do álcool e definição da síndrome de abstinência;
- Apresentar os fármacos utilizados para o tratamento do alcoolismo, detalhando seus possíveis mecanismos de atuação na dependência alcóolica;
- Elencar as principais reações adversas advindas do tratamento;
- Traçar o perfil das perspectivas para a cura da SDA e SAA.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

A presente pesquisa consiste em uma revisão da literatura científica, na modalidade denominada revisão integrativa. O método de revisão integrativa é uma abordagem que permite a inclusão de diversas metodologias (experimental e pesquisa não-experimental) possibilitando sumarizar os estudos já concluídos e obter conclusões a partir de um tema de interesse (SILVEIRA; ZAGO, 2006; WHITTEMORE; KNAFL, 2005) para fornecer uma compreensão mais abrangente de um fenômeno particular (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Segundo Botelho, Cunha e Macedo (2011) a revisão da literatura é o primeiro passo para a construção do conhecimento científico, pois é através desse processo que novas teorias surgem, bem como são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas em um assunto específico.

A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto e proporcionando aos profissionais de saúde o conhecimento de dados de diferentes lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência da pesquisa (MENDES, 2008).

Buscando a obtenção dos objetivos deste estudo, a pesquisa foi realizada com o propósito de organizar, sintetizar e discutir os conhecimentos adquiridos em estudos pré-existentes, proporcionando a formação de novos conhecimentos e conclusões sobre o tema em questão.

As bases de dados eletrônicas e site de busca de acesso livre e gratuito utilizados para a pesquisa foram os seguintes: *Cochrane*, *Scielo*, *BVS*, *PubMed*, *ScholarGoogle* e o Portal *CAPES*. Optou-se por estas bases de dados e bibliotecas por entender que incluem periódicos com grande quantidade de publicações conceituadas da área da saúde.

Para a busca, utilizou-se os seguintes termos: álcool, alcohol, alcoolismo, Síndrome da Dependência Alcoólica, tratamento farmacológico da Síndrome da Dependência Alcoólica, *Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence Syndrome*, Naltrexona, Dissulfiram, Acamprosato e Síndrome da Abstinência Alcoólica.

3.2 Critérios de Inclusão

O material utilizado para o estudo consistiu em artigos, monografias, dissertações e teses, escritos em português, inglês ou espanhol, publicados em bancos de dados e periódicos confiáveis que possuíam informações de acordo com os objetivos da pesquisa. A faixa anual priorizada para a pesquisa compreende dados publicados de 2004 a 2014, os artigos clássicos, que não compreendem a faixa anual proposta mas que se mostraram indispensáveis à construção do trabalho, também foram incluídos no mesmo.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do trabalho todos os arquivos que por algum motivo não se encaixaram nos critérios de inclusão, ou que mesmo se encaixando nestes critérios não abordassem informações relevantes para a revisão.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Etanol

O etanol (Figura 1) é um composto químico que pertence ao grupo dos álcoois, sendo constituído por dois carbonos e um grupo hidroxila, cuja fórmula química é $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (VIEIRA, 2012), com peso molecular de 46,07 g/mol (REIS et al., 2014).

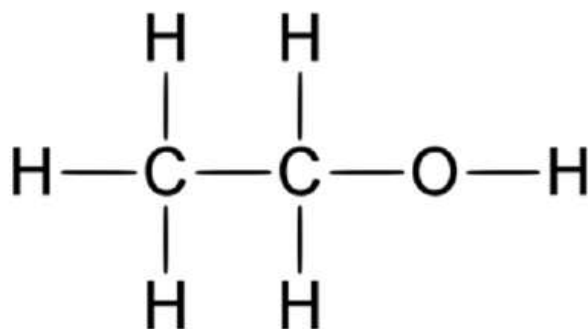


Figura 1: Molécula de etanol. Fonte: VIEIRA, 2012

Sendo também conhecido como álcool etílico, álcool do vinho e melão de álcool, é um líquido incolor, volátil e com um cheiro agradável. Este composto é usado na fabricação de bebidas alcoólicas (TÉLLEZ; COTE, 2006). A generalização do seu consumo fez com que essa droga se tornasse a mais conhecida deste grupo, permitindo que etanol e álcool sejam considerados sinônimos (ESCUDEIRO, 2010).

O processo mais comum de produção do álcool é a fermentação dos açúcares, utilizando enzimas de levedura, que transformam os açúcares simples em álcool e dióxido de carbono (TÉLLEZ; COTE, 2006). Há também bebidas alcoólicas preparadas por processo de destilação, que resultam da destilação do álcool produzido no decurso da fermentação. Através de um processo de evaporação das bebidas fermentadas, pode-se obter bebidas mais graduadas, como aguardente e licores (VIEIRA, 2012).

A graduação alcoólica de uma bebida é definida pela percentagem volumétrica de álcool puro nele contido (VIEIRA, 2012), portanto, o percentual de etanol é variável nos diferentes tipos de bebidas, oscilando entre 4-5% na maioria das cervejas, 12-14% nos vinhos e acima de 40% nas bebidas destiladas (ESCUDEIRO, 2010).

O álcool é a substância psicoativa mais difundida e utilizada, tendo seu uso permitido em quase todo o mundo com exceção dos povos mulçumanos, que admitem a abstinência como dever religioso (TÉLLEZ; COTE, 2006).

O valor terapêutico do etanol é muito limitado, e sua ingestão, seja em nível agudo e/ou crônico, está associada a numerosos efeitos fisiológicos adversos sobre a saúde humana, estando também relacionada a outras situações socialmente relevantes, tais como o aumento da violência doméstica e global, aumento da frequência de acidentes em geral, o aumento das taxas de absentismo escolar e, a conseqüente redução de desempenho e produtividade acadêmica (ESCUDEIRO, 2010; TÉLLEZ; COTE, 2006).

4.2 Panorama do alcoolismo no Brasil

O consumo de álcool é prevalente em todo o mundo, sendo considerado um relevante problema de saúde pública (CAMPOS, 2004; MACIEL; OLIVEIRA; MELO, 2012; MARTINS, 2012; MIRANDA et al, 2007; OLIVEIRA; RONZANI, 2012). Este elevado consumo pode ser causado pelo seu carácter lícito e pela facilidade com que é disponibilizado (MACIEL; OLIVEIRA; MELO, 2012; MIRANDA et al, 2007).

O consumo abusivo acarreta inúmeras conseqüências negativas para a saúde e para a qualidade de vida do indivíduo e da população, contribuindo para o surgimento de morbidades que causam a morte e limitações funcionais (MACHADO; COSTA JÚNIOR, 2012).

Os estudos epidemiológicos mais abrangentes do uso de álcool na população brasileira foram os realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) (GALDUROZ; CAETANO, 2004). O CEBRID realizou em 2001 e 2005, respectivamente, o I e II Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil, estes importantes estudos envolveram as cidades com maiores número de habitantes no país. Os dados obtidos demonstraram que o álcool se apresenta como a droga mais utilizada, onde as pessoas que relatam ter usado esta substância pelo menos uma vez na vida representam proporções de 68,7% (2001) e 74,6% (2005). Ainda de acordo com estes estudos, o álcool obteve o maior índice de dependentes em relação às outras substâncias pesquisadas, em 2001 a estimativa de dependentes foi de 11,2%, crescendo para 12,3% em 2005 (CARLINI et al, 2005).

O Conselho Nacional Atidrogas (CONAD) divulgou em 2007 o resultado do I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira, o primeiro a representar 100% do território nacional, tornando seus achados um retrato da população brasileira de 14 anos ou mais no que se refere ao consumo de álcool. O estudo demonstrou que do total da população com 18 anos ou mais, 3% tem problemas de uso nocivo e 9% de dependência, ou seja, 12% da população brasileira apresentam problemas com o uso do álcool (LARANJEIRA et al., 2007).

Este referido levantamento encontrou diferenças de consumo alcoólico entre homens e mulheres, discrepância esta já percebida no I e II Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil (CARLINI et al., 2005), demonstrando que tanto o uso nocivo quanto à dependência predominam entre os homens, sendo em média quatro vezes mais comum que nas mulheres (LARANJEIRA et al., 2007).

O número de dependentes no Nordeste se mostrou maior que nas outras regiões brasileiras, com 13,8% dos pesquisados preenchendo os critérios de dependência alcoólica (CARLINI et al., 2005).

A prevalência encontrada nos levantamentos do CEBRID e do CONAD, demonstra que a maioria das pessoas que fazem uso crônico do álcool já se encontram em um estado mórbido, requerendo assim, alguma forma de tratamento.

4.3 O álcool no organismo humano

4.3.1 Cinética e Mecanismo de ação do etanol

O álcool possui a propriedade de ser rapidamente e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, cerca de 25% do álcool ingerido é absorvido no estômago e os outros 75% são absorvidos no intestino, atingindo picos de concentração sanguínea em um curto tempo, aproximadamente 30 a 90 minutos. Ao contrário do que acontece com os alimentos, a absorção dá-se atravessando a mucosa digestiva sem sofrer prévia digestão. Alguns fatores como a velocidade da ingestão, o volume e o tipo de bebida alcoólica interferem na absorção. Devido às suas propriedades de solubilidade, o etanol atravessa rapidamente as membranas celulares e equilibra-se com a água corporal total (REIS et al., 2014; SILVA; LARANJEIRA, 2006; VIEIRA, 2012).

Após a absorção, o álcool sofre metabolismo oxidativo no fígado, órgão responsável pela biotransformação de até 90% desta substância (CARVALHO, 2006; REIS et al., 2014). Neste órgão, o etanol pode ser oxidado por três vias diferentes (Figura 2): Álcool Desidrogenase (ADH), Sistema Mitocondrial de oxidação do etanol (MEOS) e catalase. Cada um destes três passos resulta na produção de acetaldeído, que é altamente tóxico e pode causar desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica e alterações da excitose por ligação à tubulina, causando também a redução do nível de glutathiona e aumenta o efeito tóxico de radicais livres (VIEIRA, 2012).

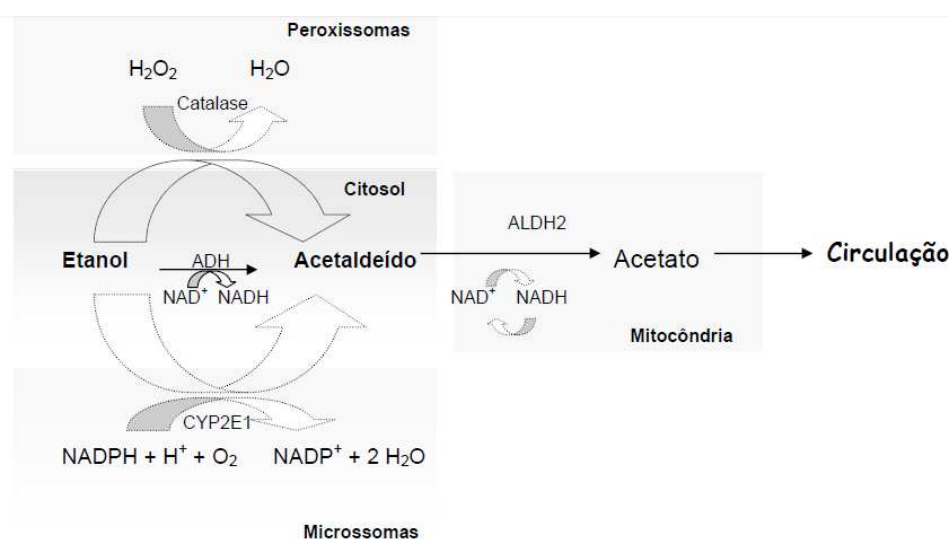


Figura 2: Vias de metabolização do etanol. Fonte: AGUIAR, 2008.

A enzima citosólica ADH é responsável por cerca de 75% da biotransformação do álcool. A ADH atua oxidando o etanol a acetaldeído, consistindo em uma reação de oxidação que reduz o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado (NAD⁺) a nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (NADH), o produto da reação é oxidado pela ação da aldeído-desidrogenase (ALDH), utilizando NAD⁺ como cofator e produzindo o ácido acético, que pode ser metabolizado a dióxido de carbono e água ou utilizado na síntese de outras moléculas, e portanto fornece calorias (AGUIAR, 2008; CARVALHO, 2006; VARASCHIN, 2005).

Nos indivíduos que fazem uso crônico do álcool, pode haver bloqueio da atividade da ADH, nestes caso as outras duas vias podem atuar para a metabolização do etanol (VIEIRA, 2012).

O sistema MEOS constitui o segundo mecanismo capaz de oxidar o álcool e a principal representante deste sistema é a enzima citocromo P450 2E1 (CYP2E1), que converte etanol a acetaldéido através da redução do cofator NAD^+ (CARVALHO, 2006).

A Catalase é uma terceira via de metabolização do etanol que possui uma pequena participação no processo (KACHANI, BRASILIANO et al. 2008 apud VIEIRA, 2012). Este mecanismo é limitado pela produção endógena de água oxigenada, que em estado fisiológico é estimada em 3,6mmol/hora/grama de fígado. Portanto, o sistema catálase responde por menos 2% da oxidação do etanol (JÚNIOR et al., 1998 apud VIEIRA, 2012).

Assim, a taxa de metabolização do etanol, depende da dose ingerida e se torna maior em altas concentrações sanguíneas, por ativar as vias secundárias de oxidação do etanol (AGUIAR, 2008).

O etanol promove muitos efeitos fisiológicos e comportamentais que variam de acordo com a sensibilidade individual e alcoolemia, geralmente estes efeitos seguem um padrão, onde em baixas concentrações sanguíneas predominam os efeitos estimulantes, já em altas concentrações os efeitos depressores são evidentes (BATISTA, 2006; ESCUDEIRO, 2010).

Em concentrações sanguíneas abaixo de 50 mg/dL, o etanol apresenta seu efeito estimulante, que se deve provavelmente pela inibição de sinapses inibitórias, resultando em sensações de excitação e euforia, podendo promover agitação e agressividade. Em concentrações sanguíneas de 50 – 100 mg/dL o efeito depressor passa a predominar, refletindo-se em distúrbios no equilíbrio e concentração e tempo de resposta aumentado. Níveis plasmáticos mais elevados promovem ataxia, dificuldade na articulação de palavras e prejuízos na função motora e mental, incluindo distúrbios na memória de curta duração. Em concentrações ainda mais elevadas (200 – 300 mg/dL) pode ocorrer perda dos sentidos, coma e morte por parada respiratória (CARVALHO, 2006; VARASCHIN, 2005).

Quanto à farmacodinâmica do etanol, ainda não existe um mecanismo totalmente elucidado para tal. De forma concreta sabe-se apenas que o etanol atua sobre vários sistemas orgânicos, porém as alterações comportamentais são causadas por suas ações sobre os neurônios (ESCUDEIRO, 2010; VARASCHIN, 2005).

Por muitos anos foi proposto que o etanol exercia seus efeitos neurobiológicos principalmente por aumentar a fluidez das membranas, alterando a função de macromoléculas presentes nas membranas celulares (BATISTA, 2006). Embora a influência do etanol sobre as membranas celulares seja comprovada em concentrações altas, muitos dos estudos realizados nos anos 80 falharam em detectar qualquer alteração nas membranas em

concentrações que promoviam alterações comportamentais *in vivo* (VARASCHIN, 2005). Além disto, nos últimos 20 anos muitas evidências têm apontado para a ação do etanol em sítios hidrofóbicos específicos das proteínas, modulando determinada função através da alteração de sua estrutura tridimensional, portanto é provável que suas ações dependam mais de seus efeitos sobre os canais iônicos e os receptores de membrana (BATISTA, 2006; REBELLO, 2009), onde atua interferindo sobre diferentes sistemas neurotransmissores e receptores como dopamina, serotonina, GABA, ácido glutâmico, adenosina, neuropeptídeo Y, noradrenalina, receptores de canabinóides e peptídeos opióides (SILVA et al., 2010; TURCATEL; FUNCHAL; GOMEZ, 2012).

De acordo com Zaleski et al. (2004), o papel do principal neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos, o glutamato, especialmente através do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) e do neurotransmissor inibitório ácido GABA, através dos receptores GABA_A e GABA_B, possuem grande destaque no estudo da atividade do etanol sobre os sistemas de aminoácido neurotransmissores. O etanol age especificamente no GABA_A (AGUIAR, 2008; SILVA, 2010). O receptor GABA está presente em mais de 20% dos neurônios cerebrais e é responsável pela inibição sináptica mediada pelo neurotransmissor GABA (TURCATEL; FUNCHAL; GOMEZ, 2012). Sua estrutura é formada por cinco subunidades que se unem formando um poro central, que se constitui em um canal de cloreto, onde o etanol se liga aumentando o influxo deste íon para a célula, causando a potencialização do efeito depressivo (Figura 3) (AGUIAR, 2008).

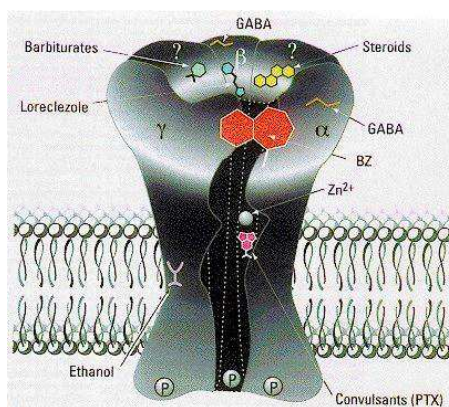


Figura 3: Ligação do álcool no receptor GABA_A. Fonte: REBELLO, 2009.

A ativação neuronal do glutamato ocorre através de diferentes tipos de receptores metabotrópicos (mGluRs) e ionotrópicos (iGluRs), sendo o iGluRs do tipo NMDA (Figura 4)

o mais sensível e específico ao etanol. Ao se ligar com o glutamato, o NMDA permite o fluxo de cátions para o interior do neurônio, produzindo um efeito excitatório. O álcool atua bloqueando estes receptores, impedindo o influxo de cátions, o que conseqüentemente causa a redução da excitabilidade neuronal (AGUIAR, 2008; CARVALHO, 2006; ESCUDEIRO, 2010; VARASCHIN, 2005).

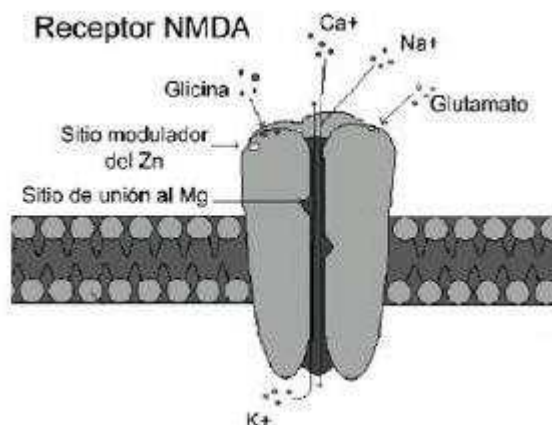


Figura 4: Receptor iGluRs do tipo NMDA. Fonte: ARIAS-GUTIERREZ, 2014.

Após administração crônica observa-se um aumento da atividade glutamatérgica decorrente, possivelmente, de uma adaptação sofrida por esses mesmos receptores NMDA, esta mudança resulta em hiper-excitabilidade do SNC, o que pode explicar o aumento da agressividade entre usuários crônicos (TURCATEL; FUNCHAL; GOMEZ, 2012).

O etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no núcleo accumbens – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol (DIANA, 1992 apud ZALESKI et al., 2004) levando a um aumento no consumo do mesmo (ESCUDEIRO, 2010).

Além da ação do álcool sobre os receptores e neurotransmissores já citados, outros mecanismo de atuação do álcool vem sendo estudados. Alguns exemplos que podem ser citados são a intensificação das sinapses envolvendo a serotonina (ESCUDEIRO, 2010), a atuação do sistema opióide nos efeitos prazerosos do álcool, existindo grande evidência de que os peptídeos opióides podem ter um forte efeito estimulador ou inibitório no consumo do álcool, onde os estudos apontam que esta variação de função pode estar relacionada com a zona específica do cérebro e subtipo específico do receptor opióide envolvido (CHEN et al., 2013).

Outros exemplos são a modulação do consumo de etanol pelo neuropeptídeo Y (VARASCHIN, 2005), cujos estudos demonstraram que a hipofunção deste neuropeptídeo leva a um maior consumo de álcool por ratos, enquanto a infusão desta substância diminui o uso de álcool em ratos induzidos a dependência alcoólica (GILPIN, 2012). Pode ser citada também a atuação do álcool sobre a adenosina, demonstrado em estudo onde a aminofilina, provável antagonista de receptores de adenosina, conseguiu reverter os efeitos depressores produzidos pelo etanol (ESCUDEIRO, 2010).

4.3.2 Alcoolismo como doença: breve histórico sobre a construção de um conceito

Ao analisarem a literatura disponível nas últimas décadas, Freitas e Moraes (2011) concluíram que o consumo moderado de bebidas alcoólicas pode trazer, em geral, algum benefício para a saúde das pessoas e contribuir para a redução da mortalidade por doenças cardiovasculares. Em contrapartida, o uso abusivo de álcool associa-se a múltiplos malefícios para a saúde física e psicológica, como doenças cardíacas e cerebrovasculares, eventos fatais e transtornos psiquiátricos, traumas, violência doméstica, quedas, neoplasias, doenças sexualmente transmissíveis e cirrose hepática. (GUIMARÃES et al., 2010).

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII, logo após a crescente produção e comercialização do álcool destilado, conseqüente à revolução industrial (GIGLIOTTI; BESSA, 2004). O uso de substâncias psicoativas nem sempre foi compreendido pela sociedade, antes do século XIX, o uso destas substâncias não estava relacionado com a ideia de enfermidade, e sim com aspectos religiosos e culturais (MARQUES; MANGIA, 2010).

A criação do conceito de alcoolismo como doença foi inserida pela primeira vez apenas no século XIX por Magno Huss, porém, este mesmo conceito popularizou-se apenas com Jellinek, que exerceu grande influência na evolução do conceito desta dependência, considerando o alcoolismo como uma doença apenas quando o usuário apresenta tolerância, abstinência e perda do controle (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; RAMOS; WOITOWITZ, 2004).

Em 1970, Edwards e Gross, sugeriram a ampliação do conceito para “síndrome de dependência de álcool”, partindo da observação de um grupo de sinais e sintomas que se repetia entre os indivíduos que faziam uso excessivo do álcool, essa conceituação ampliou a percepção de alcoolismo, de quadro unitário e merecedor de uma única conduta terapêutica, para uma síndrome multifatorial que depende de fatores biológicos, ambientais e culturais, comportando um espectro abrangente de propostas terapêuticas. Para eles, a síndrome de

dependência do álcool poderia ser definida a partir da observação dos seguintes elementos: estreitamento do repertório de beber; saliência ou prioridade do beber sobre outras atividades; aumento da tolerância ao álcool; sintomas de abstinência; alívio dos sintomas de abstinência por ingestão do álcool; percepção subjetiva da compulsão para beber e reinstalação da síndrome após um período de abstinência (COSTA et al., 2008; MARQUES; MANGIA, 2010; RAMOS; WOITOWITZ, 2004).

A Classificação Internacional de Doenças (CID) em sua 9ª edição substituiu o termo “alcoolismo” por “abuso do álcool sem dependência” e “síndrome de dependência do álcool” (MARQUES; MANGIA, 2010). Já em sua décima revisão o CID incorporou muitos dos fatores da SDA, proposta por Edwards e Gross em 1976, traçando os critérios diagnósticos para a definição de uso nocivo e dependência (SILVA; LARANJEIRA, 2006).

4.3.3 Uso de baixo risco, uso nocivo, síndrome dependência alcóolica e síndrome de abstinência.

Existem variadas maneiras de praticar o consumo do álcool, que envolvem uma complexa interação entre fatores biológicos, culturais e ambientais (GIGLIOTTI; BESSA, 2004), esta interação pode não causar nenhum problema, mas na maioria dos casos pode levar a um estado de uso problemático da substância ou a dependência alcóolica.

O uso de baixo risco em desenvolver dependência é configurado quando se consome semanalmente até 21U de álcool etílico puro, para o homem, ou de 14U, para mulheres. O cálculo é realizado levando em consideração que 10 g de álcool etílico puro correspondem a 1U (unidade) (SILVA; LARANJEIRA, 2006).

Os dois principais sistemas de classificação de transtornos mentais, Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM) e CID, definem a dependência de álcool de maneira parecida, mas adotam linhas diferentes quanto à definição de uso problemático (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; MARQUES; MANGIA, 2010).

A CID em sua décima edição é o critério adotado no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para determinar o uso nocivo e a dependência alcóolica (LIMA; AMAZONAS; MOTTA, 2007), portanto este foi o critério considerado neste trabalho.

Segundo a CID-10, o termo “uso nocivo” é aquele que resulta em dano físico ou mental, observando os seguintes critérios:

- Provas claras de que o uso da substância foi responsável (ou contribuiu substancialmente) por danos físicos ou psicológicos, incluindo dificuldade de raciocínio ou disfunção de comportamento.
- A natureza do dano é claramente identificável (e especificada).
- O padrão de uso tem persistido por pelo menos um mês ou tem ocorrido repetidamente dentro de um período de doze meses.
- O distúrbio não satisfaz os critérios para qualquer outro transtorno mental ou comportamental relacionada com a mesma droga no mesmo período.

A dependência é definida como uma doença cerebral crônica caracterizada pela busca e uso compulsivo (incapacidade de resistir a fissura pela droga) de uma determinada substância, que leva a uma inabilidade em limitar o consumo e ao surgimento de uma síndrome de abstinência durante a interrupção do uso (GIGLIOTTI; BESSA, 2004; WAGNER; ANDRADE, 2010)

O diagnóstico da SDA de acordo com a CID-10 ocorre quando o paciente apresenta três ou mais das seguintes manifestações em conjunto durante pelo menos um mês ou, se persistindo por períodos de menos de um mês depois de terem ocorrido juntas várias vezes dentro de 12 meses.

- Forte desejo ou compulsão para consumir a substância;
- Comprometimento da capacidade de controlar o início, término ou níveis de uso, evidenciado pelo consumo frequente em quantidades ou períodos maiores que o planejado ou por desejo persistente ou esforços infrutíferos para reduzir ou controlar o uso;
- Estado fisiológico de abstinência quando o uso é interrompido ou reduzido, como evidenciado pela síndrome de abstinência característica da substância ou pelo uso desta ou similar para aliviar ou evitar tais sintomas;
- Evidência de tolerância aos efeitos, necessitando de quantidades maiores para obter o efeito desejado ou estado de intoxicação ou redução acentuada destes efeitos com o uso continuado da mesma quantidade;
- Preocupação com o uso, manifestado pela redução ou abandono das atividades prazerosas ou de interesse significativo por causa do uso ou do tempo gasto em obtenção, consumo e recuperação dos efeitos;

- Persistir com o uso, mesmo havendo evidências claras de consequências nocivas, evidenciadas pelo uso continuado quando o sujeito está efetivamente consciente (ou espera-se que esteja) da natureza e extensão dos efeitos nocivos.

A tolerância consiste na diminuição de sensibilidade ao efeito da droga de tal modo que, com o passar do tempo, doses maiores são necessárias para a obtenção do mesmo efeito (SILVA et al., 2010).

A SAA é um dos critérios diagnósticos da SDA, e é responsável por um aumento significativo na morbidade e mortalidade associadas ao consumo do mesmo (MACIEL; KERR-CORRÊA, 2004), podendo ser caracterizada por uma combinação de sinais e sintomas que se manifestam após a interrupção brusca do uso de drogas em dependentes que apresentam um consumo prévio significativo (MACIEL; KERR-CORRÊA, 2004; WAGNER; ANDRADE, 2010).

Pelos critérios da CID-10, a SAA está presente quando o paciente atende os critérios gerais para estado de abstinência, que se configura quando o mesmo possui quaisquer três dos seguintes elementos:

- Tremor das mãos, língua ou as pálpebras;
- Sudorese;
- Náusea ou vômito;
- Taquicardia ou hipertensão;
- Agitação psicomotora;
- Dor de cabeça;
- Insônia;
- Mal-estar ou fraqueza;
- Alteração visual, tátil, alucinações auditivas ou ilusões;
- Convulsões.

Para a CID-10 se o delirium está presente, o diagnóstico da síndrome de abstinência de álcool com delirium ("delirium tremens") deve ser realizado.

4.4 Fármacos utilizados no tratamento do alcoolismo

As complexas heterogeneidades comportamentais associados à dependência de álcool negam a existência de um tratamento simplista para o alcoolismo e, portanto, também para o desenvolvimento de medicamentos para esta doença complexa (LITTEN et al., 2012).

Apesar de diretrizes baseadas em evidências de que a farmacoterapia deve ser considerada em todos os pacientes com alcoolismo e em particular naqueles que não obtém sucesso ao serem tratados com intervenções comportamentais de forma isolada, apenas uma pequena minoria dos pacientes recebem medicação para a dependência alcoólica (HEILIG et al., 2012).

Nenhuma das abordagens psicoterapêuticas utilizadas na gestão da SDA interfere com o uso e o impacto dos medicamentos, na verdade, eles trabalham sinergicamente (DOUAIHY; KELLY; SULLIVAN, 2013).

A farmacoterapia tem desempenhado um papel cada vez mais importante no tratamento de vícios. Os medicamentos são utilizados principalmente como coadjuvantes para tratamentos psicossociais e seu papel depende do tipo específico de uso do álcool (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013). Hoje, com uma melhor compreensão dos componentes neurobiológicos básicos de dependência do álcool, temos agentes farmacológicos direcionados a melhorar o comportamento de beber, aumentando o número de dias sem uso de álcool e prevenindo a recaída, bem como reduzindo a quantidade de álcool que os pacientes ingerem quando ocorre uma recidiva (SOUSA, 2010). Apesar de estes medicamentos terem demonstrado melhorias no tratamento da SDA, existem limitações associadas a cada opção, como a efetividade limitada, a ocorrência de efeitos colaterais e altas taxas de evasão (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013). Os estudos de seguimento (recuperação e recaída) indicam que apenas um terço dos pacientes consegue a abstinência permanente com sua primeira tentativa séria na recuperação (ÁLVAREZ, 2007).

O FDA possui atualmente apenas três medicamentos aprovados para o tratamento da SDA, o dissulfiram, a naltrexona oral, a naltrexona injetável de longa ação, e o acamprosato. A Agência Europeia de Medicamentos ainda não aprovou a naltrexona de ação prolongada (POPOVA et al., 2011). Apesar da ANVISA aprovar apenas o uso do dissulfiram e da naltrexona (ANVISA, 2014), os estudos dos pesquisadores brasileiros se concentram nos fármacos aprovados pelo FDA. Além desses medicamentos já consagrados no tratamento do alcoolismo, existem outros fármacos promissores que estão sendo estudados atualmente (CASTALDELLI-MAIA, ANDRADE, 2012).

Os agentes farmacológicos possuem três grandes objetivos: gestão de síndromes de abstinência aguda através da desintoxicação, a atenuação dos desejos de utilizar drogas, a prevenção de recaída ao uso compulsivo, a retenção no tratamento e redução de danos (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013).

4.4.1 Fármaco que causa aversão ao álcool

4.4.1.1 Dissulfiram

O dissulfiram (Antabuse®) (Figura 5) foi aprovado em 1951 pelo FDA para o tratamento da dependência do álcool, sendo o primeiro medicamento aprovado para este fim (MILLER; BOOK; STEWART, 2011; O'MALLEY; O'CONNOR, 2011; PETRAKIS; NICH; RALEVSKI, 2006). Atua interferindo com o metabolismo do etanol, dando lugar a uma intoxicação por acetaldeído, desta forma, seu efeito pode ser classificado como aversivo (SÁ NOGUEIRA; RIBEIRO, 2008).

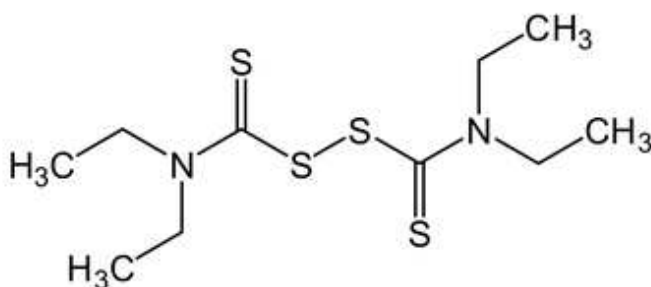


Figura 5: Estrutura química do dissulfiram. Fonte: Adaptado de LEAL; ARAÚJO; PINHEIRO, 2012.

O mecanismo de ação do medicamento (Figura 6) baseia-se na inibição irreversível e inespecífica da ALDH, bloqueando a continuação do metabolismo do acetaldeído, o que consequentemente aumenta os níveis deste metabólito no corpo e provoca uma reação aversiva (GROVER; BHATEJA; BASU, 2007; SOUSA; SOUSA, 2004) denominada etanol-dissulfiram, caracterizada por sintomas como rubor, dor de cabeça, palpitações, falta de ar, fraqueza, vômitos e, com doses crescentes pode levar a arritmias cardíacas, hipotensão e perda da consciência, ou até mesmo a morte (PETRAKIS; NICH; RALEVSKI, 2006; WILLIAMS, 2005).

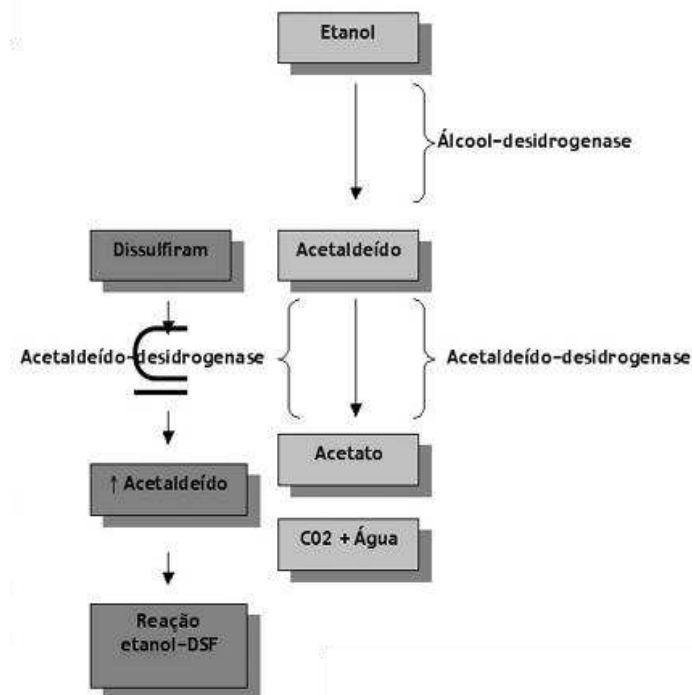


Figura 6: Mecanismo de ação do dissulfiram. Fonte: CASTRO; BALTIERI, 2004.

A reação aversiva ocorre normalmente em torno de 30 minutos após a ingestão e pode durar algumas horas (MARUSIC; THALLER; JAVORNIK, 2004; REIS et al., 2014).

A dose terapêutica de dissulfiram para o tratamento do alcoolismo é 250 mg/dia, utilizado em dose única, com alguns pacientes obtendo benefícios utilizando 500 mg/dia (SILVA; LARANJEIRA, 2006).

Como o dissulfiram não tem efeito significativo sobre o desejo por álcool, os doentes devem estar motivados para se manter no tratamento (JOHNSON, 2008). Quando supervisionado por um especialista, o dissulfiram desempenha uma eficácia significativamente melhor do que os controles, enquanto que no uso sem supervisão, este fármaco não foi superior aos controles (SKINNER et al., 2014). Portanto, a eficácia do dissulfiram em geral é limitada àqueles que desejam parar de beber, ou que recebem a medicação de forma supervisionada (JOHNSON, 2008).

O dissulfiram é um medicamento com boa tolerabilidade, no entanto existem relatos de que esta medicação pode causar hepatite, neuropatias, episódios psiquiátricos, problemas dermatológicos e gastrointestinais (CASTRO; BALTIERI, 2004; PETRAKIS; NICH; RALEVSKI, 2006).

Tem sido demonstrado que o dissulfiram causa a diminuição da síntese de norepinefrina pela inibição da dopamina-beta-hidroxilase, fato que pode explicar os sintomas

psiquiátricos associados ao seu uso (JOHNSON, 2008). O ensaio clínico randomizado conduzido por Petrakis, Nich e Ralevski (2006) não mostrou diferença no uso do dissulfiram e/ou naltrexona entre pacientes com transtorno psiquiátrico ou não, obtendo melhores respostas com os que receberam os fármacos em relação aos que receberam o placebo, não havendo alteração nos sintomas psicóticos, levando os mesmos a concluir que o uso de dissulfiram e/ou naltrexona em alcoólatras com comorbidade psicótica (p. ex., esquizofrenia) é potencialmente seguro. Ainda com o objetivo de determinar a segurança do dissulfiram em pacientes alcoólatras com transtornos de personalidade (p. ex., transtorno de personalidade borderline, paranoide e afetivas), Mutschler et al. (2010) realizaram um estudo com pacientes em tratamento ambulatorial, chegando a conclusão de que o dissulfiram deve ser utilizado de forma cautelosa em pacientes com comorbidades psiquiátricas, necessitando estudos mais aprofundados para detalhar possíveis efeitos adversos desta natureza.

Sousa e Sousa (2004) ao compararem o efeito do dissulfiram versus naltrexona perceberam uma maior redução da recaída, mais dias de abstinência e menor incidência de efeitos adversos com o uso do dissulfiram, sendo a naltrexona superior apenas em termos de redução do desejo. Sousa e Sousa (2005) encontraram melhores resultados para o dissulfiram no tratamento do alcoolismo, quando este foi comparado com o acamprosato, observando que o uso supervisionado deste medicamento é indispensável para sua eficácia. Dissulfiram também teve sua eficácia confrontada com naltrexona e acamprosato em um estudo randomizado, multicêntrico, desenvolvido por Laaksonen et al. (2008) que obteve bons resultados para os três medicamentos, demonstrando porém que o dissulfiram teve eficácia superior aos outros fármacos a ele comparados.

Elbreder et al. (2010) objetivando identificar os fatores associados à retenção no tratamento, observaram que a maioria dos pacientes escolheram dissulfiram, alegando motivos como o baixo custo e seu potencial imediato em manter a abstinência, por ser uma intervenção que interrompe rapidamente o consumo de álcool, este fármaco foi considerado pelo estudo como um dos fatores que facilitam a manutenção do paciente no tratamento.

Porém com o advento e surgimento de naltrexona e acamprosato, tem havido um declínio na utilização do dissulfiram, pois o mesmo não reduz o desejo pelo álcool, fazendo com que ele se tornasse um tratamento de segunda linha em muitos centros para o tratamento da dependência do álcool. As preocupações de segurança também pode ser a razão para isso, pois muitos pacientes alcoolistas tentam consumir álcool, mesmo quando em uso de dissulfiram e, portanto, podem ocorrer danos graves aos mesmos (SOUSA, 2010).

4.4.2 Fármacos que reduzem o desejo pelo álcool

4.4.2.1 Naltrexona

Após o relato de que os receptores opiáceos desempenham um papel importante na etiologia da dependência do álcool, começou-se a pensar que os antagonistas destes receptores seriam eficazes em reduzir o desejo pelo álcool (MARUSIC; THALLER; JAVORNIK, 2004). Dois ensaios clínicos de sucesso realizados por O'Malley et al. (1992) e Volpicelli et al. (1992) levaram a aprovação pelo FDA, em 1994, da naltrexona oral (Revia®) (Figura 7), um antagonista de receptor opióide, para o tratamento do alcoolismo (ANTON et al., 2006; FARREN et al., 2009; MARUSIC; THALLER; JAVORNIK, 2004; MILLER; BOOK; SCHACHT et al., 2013; STEWART, 2011).

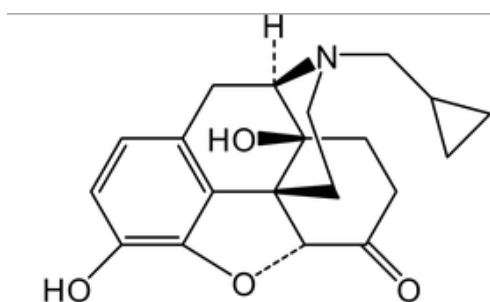


Figura 7: Estrutura química da naltrexona. Fonte: Adaptado de LEAL; ARAÚJO; PINHEIRO, 2012.

Este foi o primeiro medicamento a ser aprovado desde a introdução do dissulfiram (CASTRO; BALTIERI, 2004), representando uma nova perspectiva para o uso da farmacoterapia combinada à psicoterapia para tratar a dependência do álcool (FARREN et al., 2009). Em 2006, o FDA aprovou o uso deste medicamento em uma forma de liberação prolongada, a naltrexona injetável (Vivitrol®) (MILLER; BOOK; STEWART, 2011).

Evidências sugerem que a naltrexona pode ser particularmente adequada para o tratamento do alcoolismo em adultos jovens, que podem não estar dispostos a se abster do uso do álcool (LEEMAN et al., 2008).

Este fármaco atua inibindo os efeitos de recompensa e reduzindo a fissura causada pelo etanol (MILLER; BOOK; STEWART, 2011), ação que se deve ao bloqueio pós-sináptico dos receptores opióides μ , δ e κ nas vias mesolímbicas (CASTRO; BALTIERI, 2004), no entanto, a naltrexona possui uma maior afinidade para os receptores μ (ANTON,

2008; SCHACHT et al., 2013). O antagonismo impede a liberação de opióides endógenos (encefalinas e β -endorfinas) no SNC estimulados pelo consumo do álcool, que por sua vez mediam a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*, principal estrutura do sistema de recompensa cerebral envolvida com a percepção prazerosa das drogas psicoativas (ANTON et al., 2006; CASTRO, LARANJEIRA, 2009). Desta forma o paciente sofrerá uma redução no desejo de consumir bebidas alcoólicas, mesmo não estando disposto a se abster do álcool (LEEMAN et al., 2008).

A dose recomendada é de 50 mg/dia (MARUSIC; THALLER; JAVORNIK, 2004; SÁ NOGUEIRA; RIBEIRO, 2008), iniciando com 25 mg/dia na primeira semana de tratamento, para diminuir a incidência e gravidade dos efeitos adversos, elevando-se a dose para 50 mg/dia após este período. Os ensaios clínicos postulam o período de 12 semanas para o tratamento (ANTON, 2008), no entanto, os pacientes devem interromper o uso de opióides de 7 a 10 dias antes de iniciar a terapia, evitando a precipitação de sintomas da crise de abstinência, que se instalam cinco minutos após a administração da medicação e possuem duração de aproximadamente 48 horas (GROVER; BHATEJA; BASU, 2007; O'MALLEY; O'CONNOR, 2011).

Em um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil, Castro e Laranjeira (2009) demonstraram que a naltrexona, quando comparada ao placebo, apresentou eficácia significativa na redução do risco de recaída, além de melhorar as taxas de dias de abstinência, o número de doses por dia de consumo e os níveis séricos de γ -GT. Anton et al. (2006) também evidenciou maior redução no consumo de doses diárias pelo uso de naltrexona associada ou não a intervenção comportamental, este estudo utilizou doses de 100 mg/dia, mostrando que com o devido acompanhamento esta dose também é eficaz para reduzir o consumo do álcool. Portanto, mesmo que o paciente consuma álcool, a probabilidade de evoluir para uma recaída é menor em decorrência do efeito da naltrexona (CASTRO, LARANJEIRA, 2009).

A naltrexona de liberação prolongada requer apenas uma injeção mensal, possuindo o potencial de minimizar os problemas com a adesão à medicação (O'MALLEY; O'CONNOR, 2011). Garbutt et al. (2005) em um estudo de 6 meses de duração utilizando doses de 380 mg ou 190 mg de naltrexona liberação prolongada, demonstraram que 32% dos que receberam o medicamento permaneceram abstinentes ao longo do tratamento, em comparação com 11% dos que receberam placebo. Fazendo da naltrexona liberação prolongada uma alternativa no tratamento de pacientes com baixa adesão a naltrexona oral.

Apesar dos estudos que demonstram a eficácia da naltrexona em reduzir a recaída e diminuir as doses diárias, Krystal et al. (2001) em seu estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, encontraram diferenças não significativas entre a naltrexona e o placebo.

Do ponto de vista clínico, é essencial observar que embora a naltrexona tenha sido amplamente utilizada no tratamento de dependência alcoólica, há sempre potenciais barreiras à sua resposta. Entre estes, os mais comuns são a não aderência à medicação e a heterogeneidade da população de pacientes dependentes de álcool. Há também, provavelmente, diferentes endofenótipos de alcoolismo que causam respostas diferentes a naltrexona (SOUSA, 2010).

Para Schacht et al. (2013) a diferença de efetividade pode estar ligada a uma variação no gene do receptor μ -opióide (OPRM1), que acarreta em uma possibilidade de moderação nos efeitos da naltrexona, em seu estudo os autores concluíram que a variação polimórfica em OPRM1 e gene transportador de dopamina (DAT1) deve ser considerada em estudos futuros, particularmente em relação aos seus efeitos sobre o processo de recompensa.

As principais contraindicações ao uso da naltrexona são hepatite aguda, cirrose hepática (com ou sem hipertensão porta), insuficiência hepática, gravidez, amamentação e dependência ativa a opiáceos (SÁ NOGUEIRA; RIBEIRO, 2008).

O perfil de segurança da naltrexona é muito favorável, pois ela não reduz o limiar de convulsão, não existem relatos de mortes causadas por overdose e não tem sido associada a efeitos prazerosos, não causando tolerância e potencial de abuso (SOUSA, 2010). Os efeitos adversos primários da naltrexona, seja oral ou injetáveis, são náuseas, seguido por dor de cabeça e tonturas (O'MALLEY; O'CONNOR, 2011). O principal efeito adverso é a náusea (CASTRO; BALTIERI, 2004). No trabalho realizado por Garbutt et al. (2005) com naltrexona injetável, os efeitos encontrados foram náusea, dor de cabeça e fadiga, enquanto no estudo de Anton et al. (2006) os efeitos relatados pelos pacientes foram náuseas, vômitos, diarreia, diminuição do apetite e sonolência, Castro e Laranjeira (2009) demonstraram em seu estudo que os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia, sonolência e náuseas. Apesar de haver variação entre os efeitos adversos descritos em vários estudos, as náuseas se confirmaram como o principal efeito adverso advindo do uso da naltrexona, seja ela oral ou injetável.

A naltrexona é rapidamente e completamente absorvida após a administração oral, com biodisponibilidade que varia entre 5-60%, por possuir extenso metabolismo de primeira

passagem no fígado, apenas 5% do fármaco atinge a circulação sistêmica. A meia-vida é de quatro horas (GROVER; BHATEJA; BASU, 2007).

O risco de hepatotoxicidade nas doses abaixo de 200 mg/dia não foi descrito, porém, se faz necessária a monitorização mensal dos valores da bilirrubina (total e frações) e das transaminases séricas nos três primeiros meses, e depois a cada três meses, aumentando a frequência quando as transaminases estiverem elevadas. O uso deve ser suspenso quando as elevações das transaminases persistirem, salvo se forem brandas e atribuídas ao consumo de álcool (CASTRO; BALTIERI, 2004).

4.4.2.2 Acamprosato

O acamprosato (Campral®) (Figura 8) foi aprovado em 2004 pelo FDA para o tratamento da SDA, possuindo, assim como a naltrexona, o potencial de reduzir o desejo pelo álcool. Porém, o acamprosato difere da naltrexona em seu mecanismo de ação e sua capacidade de manter o paciente em abstinência na ausência do álcool, ou seja, a naltrexona reduz o desejo enquanto o paciente ainda utiliza o álcool e o acamprosato quando o paciente já está desintoxicado, ou seja, sem o efeito do álcool (MASON, 2006).

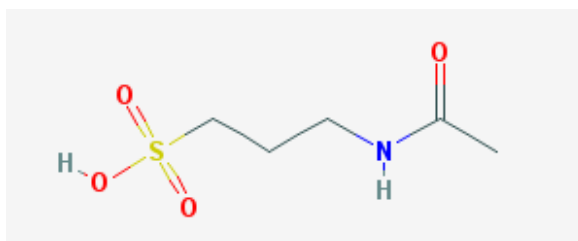


Figura 8: Estrutura química do acamprosato. Fonte:

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71158?from=summary#section=2D-Structure>

Sua aprovação foi baseada em três estudos que mostraram a eficácia do acamprosato na redução de recaídas e manutenção da abstinência em pacientes com dependência do álcool (SOUSA, 2010).

Embora o mecanismo de ação preciso do acamprosato seja desconhecido (KIRITZÉ-TOPOR et al., 2004), sabe-se que ele atua no sistema nervoso central, diretamente sobre os mecanismos moleculares básicos envolvidos na fisiopatologia da dependência alcoólica, normalizando a atividade glutamatérgica que havia sido desequilibrada (HAMMARBERG et al., 2004; MASON, 2012).

A exposição crônica ao álcool provoca aumento da atividade do sistema de glutamato excitatório e um decréscimo no sistema GABA-érgico no SNA, mesmo após a interrupção do consumo de álcool, o sistema nervoso central continua hiperexcitável levando a sintomas de abstinência, a readaptação neuronal requer anos para a normalização deste processo e reversão dos sintomas de abstinência, portanto o acamprosato, que tem uma estrutura semelhante ao GABA, atua em ambos receptores NMDA e receptores de GABA para normalizar a excitação glutamatérgica associada com a retirada do álcool e com a abstinência precoce (GROVER; BHATEJA; BASU, 2007).

O acamprosato é bem tolerado pelo organismo, como demonstrado em mais de 6.000 pacientes ambulatoriais de ambos os sexos com dependência alcoólica estudados em 23 ensaios clínicos randomizados realizados em 18 países (MASON, 2012), possuindo como principais efeitos colaterais diarreia e cefaléia. Este medicamento é contra-indicado durante a gravidez, amamentação e insuficiências renal e hepática (CASTRO; COUZI, 2006; REIS et al., 2014).

O acamprosato foi estudado em 16 ensaios clínicos randomizados realizados na Europa e demonstraram ter um efeito de promoção da abstinência em indivíduos recentemente desintoxicados com dependência de álcool, bem como um perfil de segurança e tolerabilidade favorável (KIRITZÉ-TOPOR et al., 2004).

Um estudo que avaliou a eficácia da farmacoterapia com acamprosato em pacientes dependentes de álcool tratados em um ambiente de cuidados primários, na França, obteve um maior potencial de abstinência cumulativa no grupo de acamprosato em relação ao grupo que recebeu tratamento padrão (sem acamprosato), o número de indivíduos sem nenhum problema relacionado ao álcool e a qualidade de vida também foi melhor no grupo que utilizou o acamprosato, demonstrando que o tratamento com este fármaco no atendimento primário está associado a resultados significativamente melhores (KIRITZÉ-TOPOR et al., 2004).

Hammarberg et al. (2004) não encontraram diferenças significativas ao compararem a eficácia do acamprosato associado a dois tipos de intervenção psicossocial, demonstrando que a utilização de acamprosato produz bons resultados associado a qualquer nível de intervenção psicossocial, sem que seja necessário a adição de acompanhamentos intensivos.

Uma metanálise realizada com 22 estudos em 18 países que buscava analisar diferença de eficácia entre homens e mulheres encontrou um efeito benéfico significativo de acamprosato em relação ao placebo em ambos os sexos, estes pacientes não diferiram em qualquer medida de eficácia, segurança e tolerabilidade (MASON, 2012).

Porém, os dados de eficácia em acamprosato tem sido mistos (DOUAIHY; KELLY; SULLIVAN, 2013). O resultado obtido em estudos nos Estados Unidos tem apontado que o acamprosato não demonstrou nenhum benefício terapêutico em relação ao placebo, enquanto grupos europeus obtiveram bons resultados de eficácia para este medicamento. Possíveis explicações para esta discrepância seriam as diferenças entre populações amostradas e o baixo efeito terapêutico do acamprosato, o que poderia causar resultados negativos em ensaios multicêntricos, além disso, diferenças como o subtipo do paciente, o estágio da doença ou a constituição biomolecular, devem ser pesquisadas futuramente para tentar desvendar os resultados discrepantes entre os Estados Unidos e grupos europeus (JOHNSON, 2008).

Apesar das contradições, ele tem sido usado para tratar mais de 1,5 milhões de pacientes desde a sua introdução e está atualmente disponível e prescrito em mais de 28 países (SOUSA, 2010). O tratamento com acamprosato é realizado através da administração de comprimidos de 333mg, 3 vezes ao dia (SILVA; LARANJEIRA, 2006; REIS et al., 2014; WILLIAMS, 2005).

A Absorção do acamprosato é lenta, variando significativamente entre os pacientes, alcançando o pico de concentração plasmática após 5,2 horas, sua biodisponibilidade é baixa (11%) e pode ser diminuída em 20% pela ingestão concomitante de alimentos, no entanto não sofre interferência do álcool. O tempo de meia-vida é de cerca de 13 horas, com 90% sendo excretado de forma inalterada na urina. É recomendado que pacientes com deficiência renal grave sofra ajuste na dose padrão de acordo com sua capacidade de excreção (GROVER; BHATEJA; BASU, 2007).

4.4.3 Fármacos ainda não aprovados para o tratamento do alcoolismo (uso off-label)

4.4.3.1 Topiramato

Inicialmente sintetizado como um potencial hipoglicemiante, ao promover a inibição da gliconeogênese através do bloqueio da enzima frutose-1,6-bisfosfatase, o topiramato (Topamax®) (Figura 9), é identificado quimicamente como 2,3: 4,5-Di- O -isopropilideno-beta-D-frutopiranosose, estrutura quimicamente similar à da acetazolamida, que por sua vez tem importantes propriedades anticonvulsivantes, esta semelhança estrutural possibilitou a realização de ensaios que confirmaram o potencial anticonvulsivo do topiramato (CASTRO; COUZI, 2006; GROVER; BHATEJA; BASU, 2007).

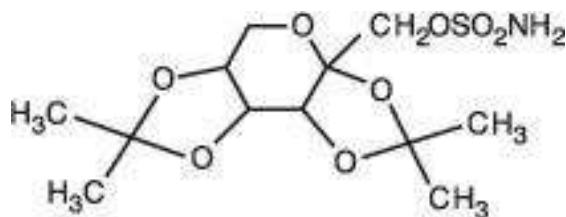


Figura 9: Estrutura química do topiramato. Fonte: YACUBIAN, 2002.

Embora não seja aprovado pelo FDA para o tratamento da dependência do álcool (MILLER; BOOK; STEWART, 2011), esse anticonvulsivante atua como um antagonista dos efeitos do álcool sobre o sistema de recompensa cerebral (CASTRO; COUZI, 2006).

O modelo neurofarmacológico para explicar como o topiramato poderia diminuir o reforço positivo induzido pelo álcool e a propensão a beber foi proposta por Johnson (2004) apud Johnson e Ait-Daoud (2010). De acordo com este modelo o topiramato seria útil para diminuir tanto o consumo agudo quanto crônico do álcool, devido à sua ação GABAérgica (que inibe a liberação de dopamina no núcleo acumbens) e por antagonizar os receptores de glutamato AMPA e kainato. A liberação da dopamina é inibida pelos neurônios GABAérgicos tanto na área tegmental ventral (VTA) quanto no núcleo acumbens. O topiramato também bloqueia os efeitos excitatórios do glutamato sobre os neurônios dopaminérgicos. Combinados, ambos os efeitos diminuem a atividade dopaminérgica no eixo córtico-mesolímbico.

Johnson et al. (2007) mostrou em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que o topiramato (50 mg/dia) foi mais eficaz que o placebo na redução da percentagem de dias de consumo de álcool nas 14 semana do estudo com uma diferença média de 16,19%. Narayana, Gupta e Sharma (2008) em um estudo prospectivo com 129 soldados com SDA, verificaram a eficiência de topiramato (100 a 125 mg/dia), acamprosato (333 mg) e naltrexona (50 mg/dia), concluindo que o topiramato parece ser significativamente mais eficaz na manutenção da abstinência, embora a naltrexona e o acamprosato oferecem moderada eficácia de prevenção de recaída.

Os resultados encontrados por Farook et al. (2007) sugerem que o topiramato reduz os sintomas de abstinência do álcool em um modelo de convulsões induzidas, durante a retirada de álcool em camundongos Swiss-Webster. No entanto, poucos estudos sobre os efeitos do

topiramato no consumo de etanol por animais têm sido publicados (JOHNSON; AIT-DAOUD, 2010).

Geralmente, o topiramato tem um perfil de efeitos adversos favorável, com a maioria dos sintomas relatados sendo classificados como leve a moderado, onde os eventos mais comuns são parestesias, anorexia, dificuldade de memória ou concentração, e alteração do paladar (CASTRO; COUZI, 2006; JOHNSON, 2008).

Alguns eventos adversos graves foram identificados, tais como acidose metabólica, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário. A dose ideal para a dependência do álcool ainda não foi estabelecido e pode ser menor do que a dose alvo de 300 mg por dia (O'MALLEY; O'CONNOR, 2011).

O perfil farmacocinético do topiramato é linear em relação à dose, possuindo absorção em 1-4 horas após a administração, sua biodisponibilidade oral é de cerca de 80%, com baixa ligação às proteínas plasmáticas (15%) e meia-vida variando entre 18 e 23 horas (ARNONE, 2005).

Baseando-se num modelo conceitual neurofarmacológico, existe agora um forte apoio clínico para o topiramato como um medicamento promissor para o tratamento da dependência de álcool, porém, ainda é necessário que se determine as indicações específicas e os subgrupos de pacientes dependentes de álcool que podem responder ao topiramato (JOHNSON, 2008; SOUSA, 2010).

4.4.3.2 Baclofeno

O Baclofeno (Lioresal®) (Figura 10) foi aprovado desde o início dos anos setenta pelo FDA para ser utilizado no tratamento de espasticidade causados por doenças neurológicas, em doses de 30-90 mg/dia (FRANKLIN et al., 2009). Aparece atualmente como um potencial fármaco ao tratamento do alcoolismo crônico, porém, existem ainda várias dúvidas em relação a sua utilização nesta doença (RIGAL et al., 2012).

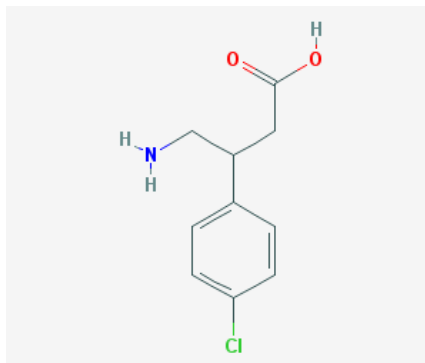


Figura 10: Estrutura química do baclofeno. Fonte:

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/baclofen#section=2D-Structure>

A ação do Baclofeno, um agonista de receptor $GABA_B$, na terapêutica do alcoolismo, foi pensada a partir dos relatos de que a ativação farmacológica do sítio de ligação do receptor $GABA_B$ causa a supressão do consumo de álcool e da SAA em roedores e humanos, reduzindo ou até mesmo suprimindo o sentimento de necessidade pelo álcool (AGABIO; COLOMBO, 2014; RIGAL et al., 2012).

Após a administração, o fármaco é rapidamente absorvido, possuindo baixo metabolismo hepático e alta excreção urinária, perfil farmacocinético que faz do baclofeno um fármaco ideal para dependentes alcóolicos com comorbidades hepáticas, porém, limita seu uso em pacientes com problemas renais e torna necessária uma avaliação cuidadosa da função renal antes da administração. Em doses moderadas é preciso que haja 3 a 4 administrações diárias para manter o efeito terapêutico, isso ocorre devido a sua meia vida curta que varia de 2 a 6 horas (AGABIO; COLOMBO, 2014).

Os resultados dos estudos sobre a eficácia do baclofeno são mistos. Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, comparando 30 mg por dia de baclofeno com o placebo durante 12 semanas de tratamento, não encontrou evidências de que o baclofeno é superior ao placebo no tratamento de dependência de álcool (GARBUETT et al., 2010). Porém, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas com duas doses de baclofen (10 mg e 20 mg três vezes ao dia), demonstraram que em comparação com os pacientes alocados para o placebo, os pacientes que foram tratados com 10 mg tiveram uma redução de 53% no número de doses/dia e os pacientes tratados com 20 mg obtiveram uma redução de 68% no número de dose/dia durante o estudo, havendo boa tolerância em qualquer das doses utilizadas, o que demonstra uma evidência da eficácia do baclofen na

redução da ingestão diária de álcool e um efeito dose-resposta no tratamento de dependência de álcool (ADDOLORATO, 2011).

Um relato de casos sobre pacientes alcóolatrás com comorbidades psiquiátricas que faziam uso de psicotrópicos e baclofeno, utilizado em doses prescritas que variavam de 30 a 275 mg por dia, administrada em três doses, demonstrou que os efeitos colaterais em doses mais baixas incluíram cansaço e sedação, havendo efeitos mais graves em doses altas, uma parcela significativa dos pacientes mantiveram períodos considerados de abstinência, e um paciente reduziu o consumo diário para níveis não problemáticos, porém houve dois casos de overdose associados ao uso de antidepressivos e baclofeno (DORE et al., 2011).

O consumo de álcool em pacientes alcóolatrás tratados a 12 meses com o Baclofeno em altas doses (145 +/- 75 mg/dia) foi observado em um estudo retrospectivo, determinando que 80% dos estudados eram abstinente ou bebiam em níveis de baixo risco, porém 83% dos pacientes relatavam efeitos adversos incômodos principalmente associado com a sonolência e desorientação, sugerindo que a utilização de altas doses deste medicamento deve ser testado em ensaios randomizados controlados com placebo para melhor determinar sua efetividade e segurança (RIGAL et al., 2012).

Um estudo aberto, randomizado que analisou o custo eficácia do baclofen e clordiazepóxido em tratar os sintomas da crise de abstinência, demonstrou que ambos os medicamentos oferecem um excelente alívio dos sintomas da SAA, porém o clordiazepóxido se mostrou como uma opção custo-benefício superior ao baclofeno (REDDY et al., 2014).

Duas revisões da literatura foram realizadas para analisar o uso de Baclofeno na retirada do álcool. Ambas concluíram que apesar das doses orais do fármaco, 30 mg / dia fracionadas em 3 doses, serem seguras e bem toleradas no tratamento da SAA e da capacidade do Baclofen em diminuir significativamente os sintomas da mesma, sendo comparável ao diazepam, as evidências que sustentam sua recomendação para SAA são insuficientes, necessitando de mais pesquisas bem conduzidas para provar a sua eficácia e segurança (LIU; WANG, 2011, 2014).

4.4.3.3 Antidepressivos

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor que está associado a inúmeras funções cerebrais, e tem sido relacionado à etiologia de uma série de transtornos (CORRÊA FILHO, 2013). Observações apontam que pode haver uma correlação entre a

diminuição da atividade serotoninérgica e a dependência de etanol. Assim, os fármacos que aumentam a atividade serotoninérgica em sinapses, os agonistas serotoninérgicos, podem ser úteis no tratamento da abstinência e dependência de etanol (UZBAY, 2008). A investigação sobre o uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) no tratamento de pacientes com dependência de álcool se tornou frequente nos últimos dez anos (WILLIAMS, 2005).

Os ISRS aumentam a função serotenergica do cérebro, e demonstraram reduzir o consumo de álcool em estudos com animais. Os dois medicamentos mais estudados até agora são a fluoxetina e a sertralina (Figura 11) (SOUSA, 2010).

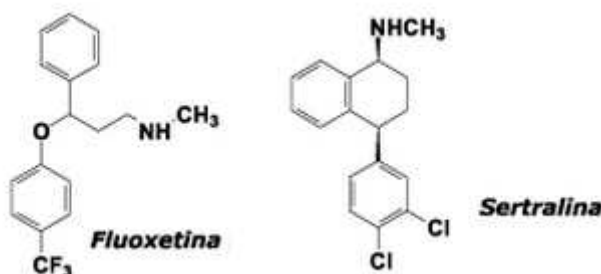


Figura 11: Estrutura química da fluoxetina e da sertralina. Fonte: Adaptado de ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003.

Estudos clínicos indicaram que a fluoxetina reduz o grau de ansiedade e de depressão durante a retirada do etanol e que é capaz de impedir a incidência de recaídas nestes pacientes, porém estes estudos são limitados (UZBAY, 2008).

A maioria dos trabalhos com humanos tem utilizado amostras pequenas e os resultados obtidos são inconsistentes (SOUSA, 2010; WILLIAMS, 2005), desta forma, uma abordagem para resolver os achados clínicos variáveis foi o subtipo de alcoólatras, subdivididos pela idade de início do alcoolismo, as características pré-mórbidas, e a gravidade dos problemas relacionados ao álcool (KRANZLER; ARMELI; TENNEN, 2012). Um estudo controlado por placebo da eficácia da sertralina na dependência do álcool, com duração de 12 semanas, comparou os efeitos dos ISRS em alcoólatras de início tardio (>25 anos) e alcoólatras de início precoce (<25 anos) como fatores de moderação no tratamento da dependência alcoólica. Os resultados demonstraram que o tratamento com sertralina resultou em maiores reduções de comportamento de consumo em alcoólatras de início tardio, enquanto alcoólatras de início precoce obtiveram maiores reduções com o tratamento placebo. Estes resultados demonstram

que os ISRS podem ser efetivos apenas em grupos específicos de dependentes (KRANZLER, 2011).

Estes fármacos são geralmente bem tolerados, as interações medicamentosas mais importantes para os ISRS são com inibidores da monoamina oxidase, warfarina, alguns antipsicóticos, alguns benzodiazepínicos, erva de São João, e fenitoína (WILLIAMS, 2005).

Apesar das contradições entre os estudos, os ISRS representam a classe de primeira escolha para o tratamento de depressão com dependência de álcool (SOUSA, 2010).

4.4.3.4 Ondansetrona

A ondansetrona (Zofran®) (Figura 12) foi desenvolvida em 1983, sendo aprovada pelo FDA como um antiemético, este medicamento atua como antagonista do receptor 5-HT₃. O antagonismo do receptor 5-HT₃ no núcleo accumbens está associado com a inibição da liberação de dopamina, bloqueando a percepção do prazer (CORRÊA FILHO, 2013).

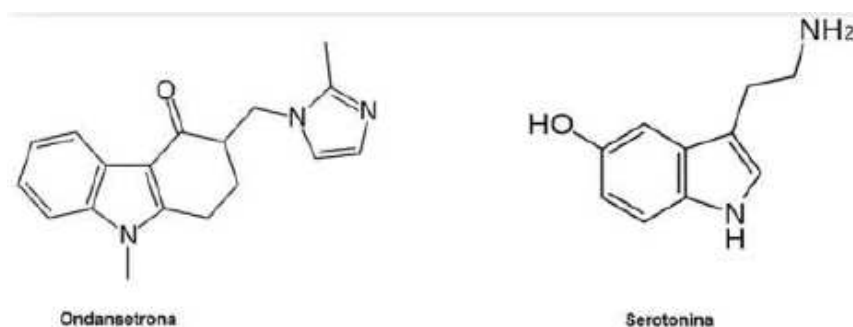


Figura 12: Estrutura química da ondansetrona e da serotonina. Fonte: CORRÊA FILHO, 2013.

Desta forma alguns estudos têm demonstrado também o papel do Ondansetron, com resultados muito modestos, na gestão da dependência do álcool (SOUSA, 2010). No entanto, este fármaco demonstrou resultados promissores em alcoólatras com início da dependência antes de 25 anos. Estes pacientes apresentam significativa história familiar para dependência de álcool e comportamento anti-social. Supõe-se que essas características clínicas tenham como substrato neuroquímico anormalidades do sistema serotoninérgico (CASTRO; BALTIERI, 2004).

Para explorar o efeito da ondansetrona, naltrexona, ou a combinação desses dois medicamentos no desejo induzido pelo álcool, um estudo utilizou dados de Ressonância

magnética durante a apresentação de imagens relacionadas ao álcool, em pacientes tratados por sete dias em método randomizado duplo-cego. O tratamento combinado diminuiu o desejo por álcool. Tanto a naltrexona como o ondansetrona foram capazes de reduzir o desejo dos pacientes pelo álcool (MYRICK et al., 2008).

A ondansetrona é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo a concentração plasmática máxima em 1,5 horas após ser administrada, possui alta ligação as proteínas plasmáticas (70% a 76%), a sua biodisponibilidade sofre aumento com a presença de alimento e seu metabolismo ocorre predominantemente no fígado pelo CYP2D6 (CORRÊA FILHO, 2013).

Estudos demonstram que a ondansetrona é geralmente bem tolerada, apresentando como principais efeitos adversos comumente relatados as náusea, dor de cabeça, sedação e disfunção sexual (WILLIAMS, 2005).

Estudos estão em andamento para determinar o mecanismo de acção preciso do ondansetron na SDA (COLLINS; McALLISTER; ADURY, 2006).

4.4.4 Fármacos adjuvantes: Como tratar as crises de Abstinência?

Desde a década de 1960, ano em que foram introduzidos, os benzodiazepínicos são considerados os fármacos de primeira linha para o tratamento e prevenção da SAA, possuindo eficácia contra os sintomas, principalmente se tratando das convulsões. Clordiazepóxido (Figura 13), Diazepam (Figura 14) e Lorazepam (Figura 15) são os principais benzodiazepínicos empregados, não havendo um consenso sobre qual o melhor agente dessa classe a ser utilizado (HELLAND; SKJØTSKIFT, 2008; MCKEON; FRYE; DELANTY, 2008; REDDY et al., 2014).

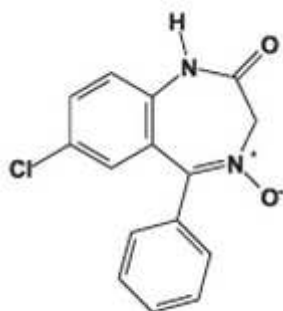


Figura 13: Estrutura química do clordiazepóxido. Fonte: VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006.

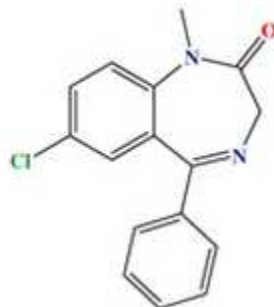


Figura 14: Estrutura química do diazepam Fonte: MODA; CARRARA; ANDRICOPULO, 2013.

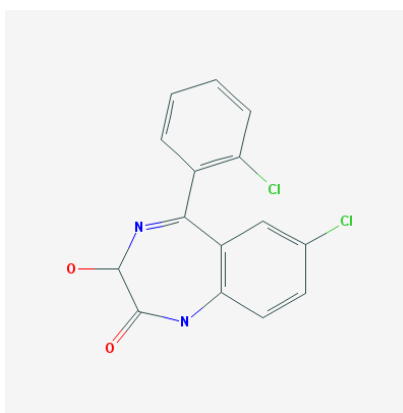


Figura 15: Estrutura química do lorazepam. Fonte:

http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=178102508&loc=es_rss

Os benzodiazepínicos atuam reestabelecendo o equilíbrio entre a neurotransmissão glutamatergica e gabaérgica, suprimindo a predominância do glutamato através da potencialização da ação inibitória do GABA (MAINEROVA et al., 2013).

Clordiazepóxido e diazepam, que possuem ação prolongada, podem ser utilizados para promover um curso mais suave da retirada do álcool e podem ter eficácia superior na prevenção de delírio, no entanto, pacientes com disfunção hepática devem utilizar agentes com uma meia-vida pasmática intermediária, tais como lorazepam ou oxazepam (MCKEON; FRYE; DELANTY, 2008).

A dose de benzodiazepínico necessária por dia é calculada de acordo com o consumo médio diário de álcool (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013). Porém, para tratar as convulsões decorrentes da SAA são utilizados no máximo 10 mg de diazepam infundidos durante quatro minutos, sem diluição, a prevenção destas crises pode ser realizada pelo uso de benzodiazepínicos de ação longa na dose de 10 a 20 mg, ou uso de lorazepam, em dose

equivalente, em paciente hepatopata ou senil. Já para o tratamento do delirium tremens, utilizam-se geralmente os benzodiazepínicos visando diminuir a hiperatividade autonômica e o risco de agitação psicomotora. Dá-se preferência ao diazepam em dose mais elevada que as usualmente utilizadas (60 mg/dia) ou lorazepam (12 mg), se o paciente for hepatopata ou senil. Depois de 2-3 dias de estabilização da síndrome de abstinência, a dose do medicamento é diminuída gradualmente durante um período de 7-10 dias (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013; MACIEL; KERR-CORREA, 2004).

Além de tratar as convulsões e o delirium tremens, a utilização de diazepam associado ao fenobarbital conseguiu reduzir a necessidade de ventilação mecânica em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva exclusivamente para tratamento de abstinência alcoólica grave (GOLD et al., 2007).

Uma revisão da literatura existente sobre o uso dos benzodiazepínicos para o tratamento da abstinência alcoólica, demonstrou que os mesmos oferecem claros benefícios em comparação com o placebo, confirmando seu atual status como tratamento de primeira linha para a retirada do álcool, porém, não foi possível tirar conclusões muito precisas sobre a eficácia e segurança dos benzodiazepínicos devido a limitações existentes nos estudos utilizados para a revisão (AMATO et al., 2010).

Apesar da clara vantagem dos benzodiazepínicos no tratamento da SAA, essa classe de medicamentos tem limitações associadas à sua utilização para tal fim, por possuir um potencial de abuso e por causar interações significativas com o álcool e opiáceos, interações estas que podem levar a quadros de depressão respiratória e comprometimento cognitivo (KOLLA; MANSUKHANI; SCHNEEKLOTH, 2011; MCKEON; FRYE; DELANTY, 2008; MYRICK et al., 2009).

Alguns outros medicamentos estão sendo pesquisados para o tratamento da retirada do álcool, o fármaco mais estudado a este respeito tem sido a carbamazepina (MCKEON; FRYE; DELANTY, 2008), um anticonvulsivante que se mostrou capaz de reduzir os sintomas de abstinência sem causar efeito inibitório e respiratório depressivo central e não possui potencial de abuso. A sua desvantagem seria uma gama de efeitos colaterais desagradáveis (HELLAND; SKJØTSKIFT, 2008). Outro anticonvulsivante, o fenobarbital, foi objeto de um estudo retrospectivo que comparou seu uso ao diazepam para o tratamento do delirium tremens, determinando que o fenobarbital é uma alternativa segura em substituição ao diazepam no tratamento deste agravo (MICHAELSEN et al., 2010). A pregabalina demonstrou

ser segura para o tratamento da SAA, no entanto, os resultados não proporcionam evidências de sua eficácia em relação ao placebo (FÖRG et al., 2012).

Mason et al. (2009) e Myrick et al. (2009) compararam o uso de gabapentina versus placebo e gabapentina versus lorazepam, respectivamente, os dois estudos encontraram resultados significativos da eficácia e segurança deste medicamento no tratamento da SAA, os efeitos da gabapentina na remissão dos sintomas foram compatíveis aos do lorazepam.

Apesar das várias pesquisas que demonstraram a eficácia do uso de outros medicamentos, como os anticonvulsivantes por exemplo, para o tratamento da SAA, nenhum deles é tão eficaz quanto os benzodiazepínicos na gestão das crises de abstinência. Portanto estes medicamentos, que não os benzodiazepínicos, podem ser considerados em estados de abstinência leve, devido às suas vantagens de menor sedação e menores chances de dependência ou abuso potencial, o problema do seu uso se deve ao fato de que eles podem não ter a vantagem esperada de prevenir convulsões ou delirium tremens, fazendo com que a utilização dos mesmos não seja recomendada em estados graves de abstinência (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013; REDDY et al., 2014).

Desta forma os benzodiazepínicos ainda são recomendados como o primeiro tratamento farmacológico a ser administrado para a remissão dos sintomas de privação alcoólica moderada e grave, ou quando a SAA já estiver se instalado (HELLAND; SKJØTSKIFT, 2008).

4.4.5 Perspectivas

Ao longo dos anos, pesquisas pré-clínicas identificaram um grande número de alvos biológicos promissores para tratar o alcoolismo e várias moléculas promissoras estão disponíveis. No entanto, o pequeno número de medicamentos desenvolvidos com êxito até agora, assim como a falta de uma via de desenvolvimento bem validado limitam severamente o interesse da indústria farmacêutica nesta área. O desenvolvimento de uma abordagem clara e bem estruturada para o desenvolvimento de medicamentos é um grande desafio na pesquisa do vício ao álcool (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013).

Uma promessa no tratamento do alcoolismo é o nalmafene, um modulador do sistema opióide com atividade antagonista nos receptores μ e δ e atividade agonista parcial no receptor κ (BRINK et al., 2013), medicamento atualmente sob investigação. Por enquanto,

ainda não há nenhuma evidência convincente de que nalmefene é mais eficaz do que a naltrexona, mas há relatos que ele possui uma melhor tolerância e não demonstra toxicidade hepática (COLLINS; McALLISTER; ADURY, 2006).

Em ratos dependentes de álcool, a administração de nalmefene parece ser mais eficaz do que a naltrexona em diminuir a auto-administração de álcool. Um estudo que comparou o uso de nalmefene contra o placebo observou que houve um efeito superior do fármaco em comparação com o placebo na redução do consumo total de etanol. Durante os 6 meses de tratamento foram observadas também melhorias nos parâmetros clínicos (BRINK et al., 2013).

No entanto, o papel do receptor kappa no consumo de álcool é complexo e ainda mal elucidado, estudos recentes demonstraram que a ingestão alcoólica aguda estimula a liberação do ligante endógeno deste receptor, que induz à disforia e anedonia em seres humanos e comportamento aversivo em animais. Desta forma, ainda não é claro como nalmefene poderia funcionar como um antagonista, limitando a hiperatividade deste sistema, contribuindo assim para reduzir os fenômenos de auto-administração em ratos dependentes de álcool (PAILLE; MARTINI, 2014).

A medicina personalizada promete aperfeiçoar a resposta ao tratamento para garantir que o medicamento "certo" seja fornecido a um grupo específico de pessoas (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013). Com a diminuição dos custos de genotipagem, será progressivamente mais fácil conduzir pesquisas do genoma, com resultados imparciais para preditores de farmacogenética das respostas do tratamento do alcoolismo (HEILIG, 2012).

Relacionado à genotipagem, uma linha muito promissora centrou-se sobre os fatores genéticos que podem afetar a resposta ao tratamento do alcoolismo. Por exemplo, um número de polimorfismos funcionais têm sido estudados no gene que codifica o OPRMI, com interesse particular pelo polimorfismo Asn40Asp (AGABIO; COLOMBO, 2014), que demonstra alterar o resultado do tratamento com naltrexona. Indivíduos com uma ou duas cópias do alelo Asp40 demonstraram maiores efeitos a intoxicação alcoólica, em comparação com indivíduos que são homozigotos para o alelo Asn40 (PETTINATI; O'BRIEN; DUNDON, 2013).

O gene que codifica o transportador de serotonina (5-HTT) possui uma região promotora 5' reguladora que contém um polimorfismo funcional conhecida como a região polimórfica de 5-HTT-ligada. O polimorfismo é uma mutação de inserção / deleção no qual a variante longa (L) tem 44 pares de bases que estão ausentes na variante curta (S). Devido às

taxas de transcrição diferencial entre as variantes alélicas LL em comparação com os seus homólogos da SS, a variação no gene 5-HTT é um candidato interessante para a análise de sensibilidade ao álcool e resposta ao tratamento com ondansetrom entre os indivíduos dependentes (JOHNSON, 2010).

O fator neurotrófico (GDNF) derivado da linha de células da glia é um fator de crescimento essencial para a sobrevivência, regeneração e manutenção de dopamina no cérebro. Atualmente pesquisas demonstram que GDNF regula a transmissão de dopamina na via nigroestriatal no cérebro adulto, sendo sugerido também que o GDNF desempenha um papel importante na regulação do sistema mesolímbico dopaminérgico, proveniente da área tegmental ventral do mesencéfalo, e projetando-se para o núcleo accumbens, o que tem sido implicado no processamento de recompensa. A ativação da via GDNF na tegmental ventral foi recentemente destacada como uma abordagem promissora para tratar a dependência de drogas de abuso, incluindo etanol (DAVIES et al., 2013).

Alguns sistemas neurotransmissores, além dos já conhecidos, estão agora sob investigação profunda. O sistema nociceptina / orfanina FQ (N / OFQ) e o neuropeptídeo S (NPS) estão sendo submetidos à intensa exploração e são considerados alvos altamente promissores para o desenvolvimento de medicamentos no vício do álcool. A Nociceptina / orfanina FQ é um neuropeptídeo de 17 aminoácidos que se liga ao seu receptor (NOP) agora nomeado. N / OFQ age no cérebro para produzir efeitos anti-opioides, além disso, a ativação dos receptores NOP por N / OFQ ou por agonistas sintéticos produz efeitos semelhantes aos ansiolíticos que parecem ser particularmente robustos sob condições estressantes, como por exemplo, durante a abstinência de álcool (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013).

Por causa do papel bem documentado do sistema receptor N / OFQ-NOP em drogas e recompensa causada pelo álcool, bem como a capacidade deste peptídeo opioide para exercer seus efeitos sem ativação de receptores opióides clássicos, grandes interesses estão sendo atribuídos ao desenvolvimento de novos agonistas do receptor NOP com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis, tais como a permeabilidade no cérebro após a administração periférica (ECONOMIDOU et al., 2006)

O NPS e seu receptor (NPSR) consistem em um sistema transmissor recentemente identificado que modula uma série de funções cerebrais, principalmente emocionais e cognitivas. NPS é um pequeno péptido de 20 aminoácidos que ocorre em todos os vertebrados tetrápodes. Sua ação causa o aumento da excitabilidade celular. (OKAMURA et al., 2008; SI et al., 2010). Resultados pré-clínicos recentes sugerem um papel importante para o sistema

NPS no abuso de drogas, demonstrando que a injeção central do NPS facilita a neurotransmissão cortiço-mesolímbica da dopamina, característica que está envolvida no processo de recompensa (UBALDI; BIFONE; CICCOCIOPPO, 2013).

Ervas medicinais chinesas relataram uma capacidade de interferir com a alteração na transmissão GABA-érgica induzida pelo etanol em modelos animais de alcoolismo. Estudos encontraram atividade em plantas e compostos identificados a partir de um flavonoide purificado que evita a tolerância e retirada do álcool em ratos. O composto Dihydromyricetin (DHM), aumenta o GABA em neurónios do SNC, antagoniza a intoxicação alcoólica aguda e os efeitos do etanol nos receptores GABA_A e inibe os sinais de privação de álcool. DHM é também capaz de reduzir o consumo voluntário de etanol em ratos trazendo o seu consumo a níveis controlados. Estas propriedades sugerem que DHM provavelmente será utilizada na terapêutica do alcoolismo (DAVIES et al., 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ocorrência da SDA é frequente no mundo atual, principalmente devido à banalização do consumo e sua relação com a promoção de interações sociais. O alcoolismo é um problema de saúde que causa várias limitações ao paciente, tanto a nível biológico como psicossocial.

Ao longo dos anos a pesquisa de novos fármacos para o tratamento do alcoolismo vem crescendo continuamente, visando desenvolver novas moléculas com potencial terapêutico ou até mesmo reconhecer fármacos atualmente em uso para outras finalidades e utilizá-los no tratamento da DAS.

A configuração atual do tratamento aponta para um pequeno arsenal terapêutico, composto por Dissulfiram, Naltrexona e Acamprosato, que possuem eficácia apenas para uma parcela da população de dependentes, principalmente para os que estão dispostos a deixar o vício. As doses destes medicamentos apesar de já estarem bem definidas, muitas vezes não geram efeitos esperados, ou resultam em efeitos indesejáveis severos ou incômodos, o que contribui ainda mais para o abandono do tratamento antes que o mesmo alcance o controle da doença.

Os fármacos com uso off-label, mesmo sem a aprovação do FDA e apresentando resultados conflitantes nos estudos clínicos, representam uma nova perspectiva para o tratamento da SDA, a medida que se apresentam como alternativas para os grupos de pacientes que não obtiveram efeitos desejáveis com a terapêutica já aprovada, no entanto ainda se faz necessário que haja maiores estudos visando determinar as doses padrões, a duração do tratamento e quais seriam os grupos de pacientes mais suscetíveis a ação de cada um destes medicamentos, buscando a obtenção do efeito terapêutico necessário sem no entanto causar eventos adversos que possam prejudicar a adesão a tratamento.

No que diz respeito à retirada do álcool, ou seja, ao tratamento e prevenção da abstinência pós-retirada, os benzodiazepínicos se constituem nos fármacos mais prescritos e eficazes da atualidade, no entanto seu potencial em causar dependência limita a sua utilização e recomenda cautela para a dose a ser utilizada e a forma de retirada do fármaco, para que o paciente não desenvolva uma nova dependência.

O contexto atual aponta para novos sistemas neurotransmissores ligados a gênese da dependência e para a síntese de novas moléculas capazes de atuar nestes sistemas, permitindo

a retirada e manutenção da abstinência, e promovendo o retorno do paciente as suas atividades normais, sem riscos de recaídas.

REFERÊNCIAS

ACAUAN, L.; DONATO, M.; DOMINGOS, A. M. Alcoolismo: um novo desafio para o enfermeiro. **Revista de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 566–70, Setembro, 2008.

ADDOLORATO, G.; LEGGIO, L.; FERRULLI, A.; CARDONE, S.; BEDOGNI, G.; CAPUTO, F.; GASBARRINI, G.; LANDOLFI, R. Dose–Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Alcohol and Alcoholism**, v. 46, n. 3, p. 312–317, March, 2011.

AGABIO, R.; COLOMBO, G. GABA_B receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, p. 1–11, June, 2014.

AGUIAR, A. S. **Toxicidade do consumo crônico de baixas doses de etanol e predisposição ao alcoolismo em animais desnutridos**. 2008. 170 f. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal Fluminense, 2008.

ALMEIDA, U. A.; SOUTO, R. P. Contribuição de grupos de pesquisa brasileiros na avaliação de fármacos para o tratamento da dependência de álcool. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 37, n. 3, p. 162–167, 2012.

ÁLVAREZ, A. M. A. Fatores de risco que favorecem a recaída no alcoolismo. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 56, n. 3, p. 188–193, 2007.

AMATO, L.; MINOZZI, S.; VECCHI, S.; DAVOLI, M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2010.

ANTON, R. F. Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 7, p. 715–721, August, 2008.

ANTON, R.F.; O'MALLEY, S.S.; CIRAULO, D. A.; CISLER, R. A.; COUPER, D.; DONOVAN, D. M.; GASTFRIEND, D. R.; HOSKING, J. D.; JOHNSON, B. A.; LOCASTRO, J. S.; LONGABAUGH, R.; MASON, B. J.; MATTSON M. E.; MILLER, W. R.; PETTINATI, H. M.; RANDALL, C. L.; SWIFT, R.; WEISS, R. D.; WILLIAMS, L. D.; ZWEBEN, A. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 95, n. 17, p. 2003–2017, 2006.

ARIAS-GUTIERREZ, M.; CABREJOS-NOVOA, C.; NÚÑEZ-MOSCOSO, P.; VALERA-GUERRERO, V.; CRUZADO, L. Psicosis inducida por fármacos antituberculosos: un caso asociado a cicloserina. **Revista de Neuropsiquiatria**, v. 77, n. 3, p. 179-183, 2014.

ARNONE, D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. **Annals of General Psychiatry**, v. 4, n. 5, p. 1–14, February, 2005.

BATISTA, L. C. **Influência do sistema adenosinérgico nas respostas comportamentais de ansiedade, tolerância e reforço positivo induzidas pelo etanol em camundongos.** 2006. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, Maio-Agosto, 2011.

BRASIL. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp>. Acesso em: 11 de Novembro de 2014.

BRINK, W. V. D.; AUBIN, H. J.; BLADSTRÖM, A.; TORUP, L.; GUAL, A.; MANN, K. Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. **Alcohol and Alcoholism**, v. 48, n. 5, p. 570–578, July, 2013.

CAMPOS, E. A. As representações sobre o alcoolismo em uma associação de ex-bebedores: os Alcoólicos Anônimos. **Caderno de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1379–1387, Setembro-Outubro, 2004.

CARLINI, E.A.; GALDURÓZ, J.C.; NOTO, A.R.; FONSECA, A. M.; CARLINI, C.M.; OLIVEIRA, L.G.; NAPPO, S.A.; MOURA, Y.G.; SANCHEZ, Z.V.D.M. **II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005.** São Paulo: Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas/UFESP, 2006. 468 p.

CARVALHO, J. I. L. M. **Participação dos receptores canabinóides cerebrais na tolerância rápida e aguda do álcool.** 2006. 99f. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

CASTALDELLI-MAIA, J. M.; ANDRADE, A. G. Estado atual da terapia farmacológica para a dependência de álcool: enfoque nas futuras direções para os pesquisadores brasileiros. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 37, n. 3, p. 134–136, Setembro-Dezembro, 2012.

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. 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 placebocontrolado com naltrexona e intervenção breve no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 79-85, 2009.

CHEN, Y. W.; BARSON, J. R.; CHEN, A.; HOEBEL, B. G.; LEIBOWITZ, S. F. Opioids in the perifornical lateral hypothalamus suppress ethanol drinking. **Alcohol**, v. 47, n. 1, February 2013.

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

CORRÊA FILHO, J. M. **Eficácia da ondansetrona no tratamento de dependentes de álcool**. 2013, 233f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2013.

CORRÊA FILHO, J. M.; BALTIERI, D. A. Psychosocial and clinical predictors of retention in outpatient alcoholism treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n.4, p.413-421, 2012.

COSTA, A. L. M.; SOUZA, C.; DOMENISKI, D. R.; SOUZA, H. J. S.; LAZZAROTTO, J.; GOMES, S. C. **Atualizações em farmacoterapia para dependência de álcool**. 2008. 34 f. Tese (Especialização em Dependência Química) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2008.

DAVIES, D. L.; BORTOLATO, M.; FINN, D. A.; RAMAKER, M. J.; BARAK, S.; RON, D.; LIANG, J.; OLSEN, R. W. Recent advances in the discovery and preclinical testing of novel compounds for the prevention and/ or treatment of alcohol use disorders. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 37, n. 1, p. 8–15, January, 2013.

DORE, G. M.; LO, K.; JUCKES, L.; BEZVAN, S.; LATT, N. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patients with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. **Alcohol and Alcoholism**, v. 46, n. 6, p. 714–720, September, 2011.

DOUAIHY, A. B.; KELLY, T. M.; SULLIVAN, C. Medications for Substance Use Disorders. **Soc Work Public Health**. v. 28, n. 0, p. 264–278, September , 2013.

ELBREDER, M. F.; SILVA, R. S.; PILLON, S. C.; LARANJEIRA, R. Alcohol Dependence: Analysis of Factors Associated with Retention of Patients in Outpatient Treatment. **Alcohol and Alcoholism**, v. 46, n. 1, p. 74–76, November, 2011.

ECONOMIDOU, D.; FEDELI, A.; MARTIN, F. R.; WEISS, F.; MASSI, M.; CICCOCIOPPO, R. Effect of novel Nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor ligands on ethanol drinking in alcohol-preferring msP rats. **Peptides**, v. 27, n. 12, p. 3299–3306, December, 2006.

ESCUDEIRO, S. S. **Efeitos agudos da associação de etanol e aminofilina em testes comportamentais e neuroquímicos em camundongos**. 2010. 80 f. Tese (Mestrado em Fisiologia) – Universidade Estadual do Ceará, 2010.

EUA. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Disponível em:

<<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71158?from=summary#section=2D-Structure>>. Acesso em: 08 de Novembro de 2014.

EUA. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/baclofen#section=2D-Structure>>. Acesso em: 08 de novembro de 2014.

EUA. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Disponível em: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=178102508&loc=es_rss>. Acesso em: 08 de novembro de 2014.

FAROOK, J. M.; MORRELL, D. J.; LEWIS, B.; LITTLETON, J. M.; BARRON, S. Topiramate (topamax) reduces conditioned abstinence behaviours and handling-induced convulsions (hic) after chronic administration of alcohol in swiss-webster mice. **Alcohol and Alcoholism**, v. 42, n. 4, p. 296–300, 2007.

FARREN, C. K.; SCIMECA, M.; WU, R.; O'MALLEY, S. S. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 99, p. 317–321, 2009.

FILIZOLA, P. R. B.; NASCIMENTO, A. E.; SOUGEY, E. B.; MEIRA-LIMA, I. V. Alcoolismo no Nordeste do Brasil – prevalência e perfil sociodemográfico dos afetados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 57, n. 4, p.227–232, 2008.

FÖRG, A.; HEIN, J.; VOLKMAR, K.; WINTER, M.; RICHTER, C.; HEINZ, A.; MÜLLER, 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, January, 2012

FRANKLIN, T. R.; HARPER, D.; KAMPMAN, K.; KILDEA, S.; JENS, W.; LYNCH, K.; O'BRIEN, C. P.; CHILDRESS, A. R. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 103, p. 30–36, July, 2009.

FREITAS, I. C. M.; MORAES, S. A. Dependência de álcool e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n.10, p. 2021-2031, Outubro, 2011.

GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, p.3-6, 2004.

GARBUTT, J. C.; KAMPOV-POLEVOY, A. B.; GALLOP, R.; KALKA-JUHL, L.; FLANNERY, B. A. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 34, n. 11, p. 1849–1857, November, 2010.

GARBUTT, J. C.; KRANZLER, H. R.; O'MALLEY, S. S.; GASTFRIEND, D. R.; PETTINATI, H. M.; SILVERMAN, B. L.; LOEWY, J. W.; EHRICH, E. W. Efficacy and Tolerability of Long-Acting Injectable Naltrexone for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, v. 293, n. 13, p. 1617- 2864, 2005.

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

GILPIN, N. W. Neuropeptide Y (NPY) in the Extended Amygdala is Recruited During the Transition to Alcohol Dependence. **Neuropeptides**, v. 46, n. 6, p. 253–259, December, 2012.

GOLD, J. A.; RIMAL, B.; NOLAN, A.; NELSON, L. S. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 3, p. 724–730, March, 2007.

GROVER, S.; BHATEJA, G.; BASU, D. Pharmacoprophylaxis of alcohol dependence: Review and update Part I: Pharmacology. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 19–25, January-March, 2007.

GUIMARÃES, L. A. M.; GRUBITS, S. Alcoolismo e violência em etnias indígenas: uma visão crítica da situação brasileira. **Psicologia & Sociedade**, v. 19, n. 1, p. 45-51, Janeiro-Abril, 2007.

GUIMARÃES, V. V.; FLORINDO, A. A.; STOPA, S. R.; CÉSAR, C. L. G.; BARROS, M. B. A.; CARANDINA, L.; GOLDBAUM, M. Consumo abusivo e dependência de álcool em população adulta no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 2, p. 314-325, 2010.

HAMMARBERG, A.; WENNBERG, P.; BECK, O.; FRANCK, J. A comparison of two intensities of psychosocial intervention for alcohol dependent patients treated with acamprosate. **Alcohol and Alcoholism**, v. 39, n. 3, p. 251–255, September, 2004.

HEILIG, M.; GOLDMAN, D.; BERRETTINI, W.; O'BRIEN, C. P. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. **Nat Rev Neurosci**. v. 12, n. 11, p. 670–684, July, 2012.

HELLAND, A.; SKJØTSKIFT, S. Medikamentell behandling av alkoholabstinens. **Tidsskr Nor Lægeforen**, 128: p. 1182 – 1184, May, 2008.

JOHNSON, B. A. Medication treatment of different types of alcoholism. **The American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 6, p. 630–639, June, 2010.

JOHNSON, B. A. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, n.1, p. 34– 56, January, 2008.

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

JOHNSON, B. A.; ROSENTHAL, N.; CAPECE, J. A.; WIEGAND, F.; MAO, L.; BEYERS, K.; MCKAY, A.; AIT-DAOUD, N.; ANTON, R. F.; CIRAULO, D. A.; KRANZLER, H. R.; MANN, K.; O'MALLEY, S. S.; SWIFT, R. M. Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, v. 298, n. 14, p. 1641 – 1651, October, 2007.

KATTIMANI, S; BHARADWAJ, B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 22, n.2, p. 100–108, July-December, 2013.

KIRITZÉ-TOPOR, P.; HUAS, D.; ROSENZWEIG, C.; COMTE, S.; PAILLE, F.; LEHERT, P. A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. **Alcohol and Alcoholism**, v. 39, n. 6, p. 520–527, August, 2004.

KOLLA, B. P.; MANSUKHANI, M. P.; SCHNEEKLOTH, T. Pharmacological Treatment of Insomnia in Alcohol Recovery: A Systematic Review. **Alcohol and Alcoholism**, v. 46, n. 5, p. 578-585, September-October, 2011.

KRANZLER, H. R.; ARMELI, S.; TENNEN, H. Post-Treatment Outcomes in a Double-Blind, Randomized Trial of Sertraline for Alcohol Dependence. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 4, p. 739–744, April, 2012.

KRANZLER, H. R.; ARMELI, S.; TENNEN, H.; COVAULT, J.; FEINN, R.; ARIAS, A. J.; PETTINATI, H.; ONCKEN, C. A Double-blind, Randomized Trial of Sertraline for Alcohol Dependence: Moderation by Age of Onset and 5-HTTLPR Genotype. **Journal Clinical Psychopharmacology**. v, 31, n. 1, p. 22–30, February, 2011.

KRYSTAL, J. H.; CRAMER, J. A.; KROL, W. F.; KIRK, G. F.; ROSENHECK, R. A. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 24, p. 1734–1739, 2001.

LARANJEIRA, R.; PINSKY, I.; ZALESKI M.; CAETANO, R.; DUARTE, P. C. A. V. **Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira**. Brasília: Conselho Nacional Antidrogas. Secretaria Nacional Antidrogas, 2007. P. 76

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

LEEMAN, R. F.; PALMER, R. S.; CORBIN, W. R.; ROMANO, D. M.; MEANDZIJA, B.; O'MALLEY, S. S. A Pilot Study of Naltrexone and BASICS for Heavy Drinking Young Adults. **Addictive Behaviors**, v. 33, n. 8, p. 1048–1054, 2008.

LEAL, M. C.; ARAÚJO, D. A.; PINHEIRO, P. C. Alcoolismo e Educação Química. **Química e Sociedade**, v. 34, n. 2, p. 58-66, Maio, 2012.

LIMA, R. A. S.; AMAZONAS, M. C. L.; MOTTA, J. A. G. Incidência de stress e fontes estressoras em esposas de portadores da síndrome de dependência do álcool. **Estudos de Psicologia**, v. 24, n. 4, p. 431-439, Outubro-Dezembro, 2007.

LITTEN, R. Z.; EGLI, M.; HEILIG, M.; CUI, C.; FERTIG, J. B.; RYAN, M. L.; FALK, D. E.; MOSS, H.; HUEBNER, R.; NORONHA, A. Medications Development to Treat Alcohol Dependence: A Vision for the Next Decade. **Addiction Biology**, v. 17, n. 3, p. 513-527, May, 2012.

LIU J,WANG L. Baclofen for alcohol withdrawal. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2011.

LIU J,WANG L. Baclofen for alcohol withdrawal. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014.

MACHADO, R. M.; COSTA JÚNIOR, M. L. Alcoolismo na região centro-oeste de Minas Gerais: perfil sociodemográfico, clínico e distribuição geográfica. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool Droga**, v. 8, n. 2, p. 71-8, Maio-Agosto, 2012.

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

MACIEL, S. C.; OLIVEIRA, R. C. C.; MELO, J. R. F. Alcoolismo em Indígenas Potiguara: Representações Sociais dos Profissionais de Saúde. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 32, n. 1, p. 98-111, 2012.

MAINEROVA, B.; PRASKO, J.; LATALOVA, K.; AXMANN, K.; CERNA, M.; HORACEK, R.; BRADACOVA, R. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. **Biomedical Papers**, v. 157, p. 1-9, 2013.

MARQUES, A. L. M.; MÂNGIA, E. F. A construção dos conceitos de uso nocivo ou prejudicial e dependência de álcool: considerações para o campo de atenção e cuidado à saúde. **Revista Terapia Ocupacional**, v. 21, n. 1, p. 10-14, Janeiro-Abril, 2010.

MARTINS, M. E.; RIBEIRO, L. C.; BARACHO, R. A.; FEITAL, T. J.; RIBEIRO, M. S. Qualidade de vida e consumo de alcoólicos em hepatopatas do sexo masculino. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 1, p. 5-11, 2012.

MARUSIC, S.; THALLER, V.; JAVORNIK, N. Psicofarmacoterapia en el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcohol. **European Journal of Psychiatry**, v. 18, n. 4, p. 249-258, 2004.

MASON, B. J. Acamprosate for Alcohol Dependence: An Update for the Clinician. **FOCUS**, v. 4, n. 4, p. 505-511, September, 2006.

MASON, B. J.; LEHERT, P. Acamprosate for Alcohol Dependence: A Sex-Specific Meta-Analysis Based on Individual Patient Data. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 3, p. 497–508, March, 2012.

MASON, B. J.; LIGHT, J. M.; WILLIAMS, L. D.; DROBES, D. J. Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. **Addiction Biology**, v. 14, n. 1, p. 73–83, January, 2009.

MCKEON, A.; FRYE, M. A.; DELANTY, N. The alcohol withdrawal syndrome. **Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, p. 854–862, March, 2008.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, outubro–dezembro, 2008.

MICHAELSEN, I. H.; ANDERSON, J. E.; FINK-JENSEN, A.; ALLERUP, P.; ULRICHSEN, J. Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens – a retrospective study. **Danish Medical Bulletin**, v. 57, n. 8, p. 1-5, August, 2010.

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.

MIRANDA, F. A. N.; AZEVEDO, D. M.; SANTOS, R. C. A.; MACEDO, I. P.; MEDEIROS, T. G. B. Predisposição ao uso e abuso de álcool entre estudantes de graduação em Enfermagem da UFRN. **Revista de Enfermagem**, v. 11, n. 4, p. 663 – 669, Dezembro, 2007.

MODA, T. L.; CARRARA, A. E.; ANDRICOPULO, A. D. Uma abordagem baseada no fragmento para a *in silico* de predição de sangue-cérebro barreira de permeação. **Revista da Sociedade Brasileira de Química**, v. 23, n. 12, p. 2191-2196, Janeiro, 2013.

MUTSCHLER J.; GROSSHANS, M.; KOOPMANN, A.; HERMANN, D.; DIEHL, A.; MANN, K.; KIEFER, F. Supervised Disulfiram in Relapse Prevention in Alcohol-Dependent Patients Suffering From Comorbid Borderline Personality Disorder—A Case Series. **Alcohol and Alcoholism**, v. 45, n. 2, p. 146–150, January, 2010.

MYRICK, H.; ANTON, R. F.; LI, X.; HENDERSON, S.; RANDALL, P. K.; VORONIN, K. Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. **Archives of General Psychiatry**, v. 65, n.4, p. 466–475, April, 2008.

MYRICK, H.; MALCOLM, R.; RANDALL, P. K.; BOYLE, E.; ANTON, R. F.; BECKER, H. C.; RANDALL, C. L. A double blind trial of gabapentin vs. Lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 9, p. 1582–1588, September, 2009.

NARAYANA, P. L.; GUPTA, A. K.; SHARMA, P. K. Use of Anti-Craving Agents in Soldiers with Alcohol Dependence Syndrome. **MJAFI**, v. 64, n. 4, p. 320-324, 2008.

OKAMURA, N.; HABAY, S. A.; ZENG, J.; CHAMBERLIN, A. R.; REINSCHIED, R. K. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo profile of 3-oxo-1,1-diphenyl-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyrazine-7-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide (SHA 68), a selective antagonist of the neuropeptide S receptor. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 325, n. 3, p. 893–901, June , 2008.

OLIVEIRA, M. C.; RONZANI, T. M. Estigmatização e Prática de Profissionais da Aps Referentes ao Consumo de Álcool. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v.32, n.3, p.648-661, 2012.

O'MALLEY, S. S; O'CONNOR, P. G. Medications for unhealthy alcohol use: across the spectrum. **Alcohol Research Health**, v. 33, n. 4, p. 300-12, 2011.

PAILLE, F.; MARTINI, H. Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 5, p. 87–94, August, 2014.

PETRAKIS, I. L.; NICH, C.; RALEVSKI, E. Psychotic Spectrum Disorders and Alcohol Abuse: A Review of Pharmacotherapeutic Strategies and a Report on the Effectiveness of Naltrexone and Disulfiram. **Schizophrenia Bulletin**, v.32, n.4, p.644–654, August, 2006.

PETTINATI, H. M.; O'BRIEN, C. P.; DUNDON, W. D. Current Status of Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders: A New Therapeutic Target. **American Journal of Psychiatry**. v. 170, n. 1, p. 23–30, January, 2013.

POPOVA, S.; MOHAPATRA, S.; PATRA, J.; DUHIG, A.; REHM, J. A Literature Review of Cost-Benefit Analyses for the Treatment of Alcohol Dependence. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, p. 3351-3364, 2011.

RAMOS, S. P.; WOITOWITZ, A. B. Da cervejinha com os amigos à dependência de álcool: uma síntese do que sabemos sobre esse percurso. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 18-22, 2004.

REBELLO, A. S. **Estudo sobre o polimorfismo da enzima álcool desidrogenase (gene ADH1C) e a dependência ao álcool em uma população da cidade do Rio de Janeiro**. 2009. Tese (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.

REDDY, V. K.; GIRISH, K.; LAKSHMI, P.; VIJENDRA, R.; KUMAR, A.; HARSHA, R. Cost-effectiveness analysis of baclofen and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol-withdrawal syndrome. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n. 4, p. 372-377, July-August, 2014.

REIS, G. A.; GÓIS, H. R.; ALVES, M. S.; PARTATA, A. K. Alcoolismo e Seu Tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 2, Abril, 2014.

ROMEIRO, L. A. S.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 347-358, 2003.

SÁ NOGUEIRA, T.; RIBEIRO, C. Abordagem terapêutica da dependência alcoólica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 24, p. 305-316, 2008.

SCHACHT, J. P.; ANTON, R. F.; VORONIN, K. E.; RANDALL, P. K.; LI, X.; HENDERSON, S.; MYRICK, H. Interacting Effects of Naltrexone and OPRM1 and DAT1: Variation on the Neural Response to Alcohol Cues. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, p. 414-422, 2013.

SI, W.; ALUISIO, L.; OKAMURA, N.; CLARK, S. D.; FRASER, I.; SUTTON, S. W.; BONAVENTURE, P.; REINSCHIED, R. K. Neuropeptide S stimulates dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex. **Journal of Neurochemistry**. V. 115, n. 2, p. 475-482, October, 2010.

SILVA, C. J.; LARANJEIRA, R. Diagnóstico e tratamento do uso nocivo e dependência do álcool. **Diagnóstico e tratamento em clínica médica – Psiquiatria**, v. 6, p. 47-64, 2006.

SILVA, M. T. B.; ARAÚJO, F. L. O.; FÉLIX, F. H. C.; SIMÃO, A. F. L.; LOBATO, R. F. G.; SOUSA, F. C. F.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B.; VASCONCELOS, S. M. M. Álcool e nicotina: mecanismos de dependência. **Revista de Neurociências**, v. 18, n. 4, p. 531-537, 2010.

SILVEIRA, C. S; ZAGO, M. M. F. Pesquisa brasileira em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 614-9, 2006.

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, p. 1-15, February, 2014.

SOUSA, A. The Pharmacotherapy of Alcohol Dependence: A State of the Art Review. **Mens Sana Monographs**, v. 8, n. 1, p. 69-82, January-December, 2010.

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

SOUZA, D. P. O.; ARECO, K. N.; SILVEIRA FILHO, D. X. Álcool e alcoolismo entre adolescentes da rede estadual de ensino de Cuiabá, Mato Grosso. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 4, p. 585-592, 2005.

TELLEZ, J. M.; COTE, M. M. Álcool etílico: Un tóxico de alto riesgo para la salud humana socialmente aceptado. **Revista da Faculdade de Medicina UNAL**, v. 54, n. 1, p. 32-47, 2006.

TURCATEL, E.; FUNCHAL, C.S.; GOMEZ, R. Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco. **Revista de Neurociências**, v. 1, p. 1–5, 2012.

UBALDI, M.; BIFONE, A.; CICCOCIOPPO, R. Translational approach to develop novel medications on alcohol addiction: Focus on neuropeptides. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 23, n. 4, p. 684–691, August, 2013.

UZBAY, I. T. Serotonergic anti-depressants and ethanol withdrawal syndrome: a review. **Alcohol & Alcoholism**, v. 43, n. 1, p. 15–24, October, 2008.

VARASCHIN, R. K. **Participação dos receptores opióides do núcleo accumbens na tolerância rápida ao etanol em ratos**. 2005. 84f. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006. VIEIRA, J. M. F. **Metabolismo do etanol**. 2012. 70f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2012.

WAGNER, G. A.; ANDRADE, A. G. Pharmacist professionals in the prevention of drug abuse: updating roles, and opportunities. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, Janeiro-Março, 2010.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–53, 2005.

WHO. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. **Diagnostic Criteria for research**, Geneva, 1993.

WILLIAMS, S. H. Medications for Treating Alcohol Dependence. **American Family Physician**, v. 72, n. 9, p. 1775–1780, November, 2005.

YACUBIAN, E. M. T. Treatment of epilepsy in childhood. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 19–27, 2002.

ZALESKI, M. MORATO, G. S.; SILVA, V. A.; LEMOS, T. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 40–42, 2004.