

# Tratamento farmacológico da dependência do álcool

## The pharmacologic treatment of the alcohol dependence

Luís André Castro<sup>a</sup> e Danilo Antonio Baltieri<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidade de Pesquisa Clínica da Uniad (Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas) e Departamento de Psiquiatria EPM-UNIFESP

<sup>b</sup>GREa (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas), Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### Resumo

As intervenções farmacológicas podem ter um papel crucial na redução do craving, consumo de álcool e manutenção da abstinência. Este artigo revisa a farmacoterapia para a dependência de álcool com ênfase na naltrexona, dissulfiram e acamprosato. O antagonista opióide naltrexona diminui taxas de recaída, reduz dias de consumo e prolonga períodos de abstinência. Acamprosato restaura a atividade normal dos sistemas glutamato e GABA. Dissulfiram tem demonstrado ser mais efetivo para pacientes que acreditam em sua eficácia e permaneçam aderentes ao tratamento. Ondansetron tem-se mostrado promissor na dependência de álcool de início precoce, mas necessita estudos mais extensivos. Topiramato (até 300 mg/dia) foi mais eficaz do que placebo no tratamento da dependência de álcool.

**Descritores:** Alcoolismo. Abuso de álcool. Farmacoterapia. Naltrexona. Dissulfiram.

### Abstract

The pharmacological intervention can play a crucial role in the reduction of craving and drinking and the maintenance of abstinence. This article reviews pharmacotherapy for alcohol dependence with an emphasis on the naltrexone, disulfiram and acamprosate. The opioid antagonist naltrexone lowers relapse rate, reduces drinking days and prolongs periods of abstinence. Acamprosate restores the normal activity of glutamate and GABA systems. Disulfiram has been shown to be most effective for patients who believe in its efficacy and remain compliant with the treatment. Ondansetron, has shown promise in the early-onset alcohol dependence but needs more extensive study. Topiramate (up to 300 mg per day) was more efficacious than placebo in the treatment of alcohol dependence.

**Keywords:** Alcoholism. Alcoholism. Naltrexone. Disulfiram.

#### Introdução

O uso inadequado de bebidas alcoólicas representa um sério problema de saúde pública em todo o mundo, o que tem fomentado inúmeras investigações buscando uma melhor compreensão dos problemas relacionados ao consumo de etanol e das suas formas de tratamento. Sabendo-se que cerca da metade dos pacientes com Síndrome de Dependência de Álcool recaem após curto período de desintoxicação e que estudos em neurociências estão implicando novos sistemas de neurotransmissores – tais como os envolvidos com estruturas mesocorticolímbicas na sua fisiopatologia –, o desenvolvimento de novos modelos farmacológicos de tratamento tem-se tornado área de interesse crescente em todo o mundo.

#### Intervenções farmacológicas

Durante vários anos, as intervenções farmacológicas (IF) ficaram restritas ao tratamento da Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e

ao uso de drogas aversivas. Nos últimos 10 anos, a naltrexona e o acamprosato foram propostos para o tratamento da Síndrome de Dependência do Álcool como importantes intervenções adjuvantes ao tratamento psicossocial. Mais recentemente, o ondansetron e o topiramato surgiram como promissoras estratégias terapêuticas, estando em fase de aprovação.<sup>1,2</sup> Esta revisão de literatura abordará as IF atualmente disponíveis no tratamento da dependência de álcool, focalizando temas de relevância clínica para os profissionais que atuam na assistência desses pacientes.

#### Dissulfiram

O dissulfiram (DSF) foi a primeira intervenção farmacológica aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da dependência de álcool. Para o êxito do tratamento com DSF é importante que os pacientes estejam engajados em algum programa de tratamento. O DSF oral supervisionado é eficaz quando incorporado a

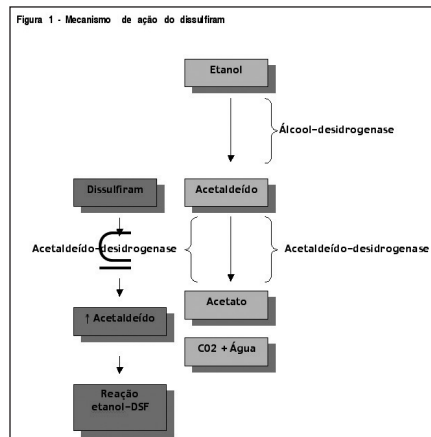
um tratamento que inclua uma abordagem de reforço comunitário; isto é, intervenções elaboradas com a finalidade de criar novas habilidades sociais, por meio de aconselhamento, além de atividades de ressocialização (por ex.: clubes sociais) e recreacionais, que estimulem a abstinência.<sup>3,4</sup> É importante a adoção de estratégias que aumentem a aderência ao tratamento, tais como contratos sociais de contingência – que consistem em acordos terapêuticos entre o paciente e as pessoas envolvidas no seu tratamento, com o objetivo de determinar a supervisão da administração do medicamento por algum familiar; monitorização comportamental da abstinência; além de alguma forma de reforço positivo para a abstinência. A efetividade do tratamento aumenta com essas intervenções.

### 1. Mecanismo de ação

O DSF é um inibidor irreversível e inespecífico de enzimas, que decompõe o álcool no estágio de acetaldeído. Ao inibir a enzima acetaldeído-desidrogenase (ALDH), ocorre um acúmulo de acetaldeído no organismo, levando à reação etanol-dissulfiram (Figura 1).

### 2. Contra-indicações

Dentre as contra-indicações, a cirrose hepática com hipertensão porta pode evoluir com hemorragia visceral induzida pelos vômitos, durante a reação etanol-dissulfiram. Na gravidez, existe o risco de anomalias congênitas. O DSF pode ser utilizado nos pacientes com história de convulsões associadas à síndrome de abstinência alcoólica, desde que seja descartada a presença de epilepsia. Outra contra-indicação constitui a síndrome mental orgânica, devido ao comprometimento da capacidade dos pacientes compreenderem o risco da reação etanol-dissulfiram. É importante explicar os efeitos tóxicos do



DSF aos pacientes antes do seu uso, com vista a não ser utilizado sem o prévio consentimento dos mesmos. Portanto, os pacientes devem se abster totalmente do álcool e possuir um completo entendimento acerca dos riscos e princípios do tratamento.

### 3. Efeitos adversos

O DSF é uma medicação com boa tolerabilidade. A hepatite é um efeito adverso raro, que ocorre, principalmente, após dois meses de tratamento com DSF. A detecção precoce desta condição clínica pode ser realizada através das provas de função hepática, inclusive as suas formas leves. Recomenda-se monitorizar a função hepática a cada três meses na fase de manutenção.

No primeiro mês de tratamento, esses exames laboratoriais podem ser realizados a cada duas semanas.<sup>5</sup>

### 4. Orientações clínicas

A dose habitual é de 250 mg por dia em dose única diária, após um intervalo de, pelo menos, 12 horas de abstinência. Os pacientes também podem beneficiar-se com doses de 500 mg por dia. A duração recomendada para o tratamento é de um ano. Outras formas alternativas de administração incluem o uso de baixas doses de manutenção durante anos ou o uso intermitente diante de situações de alto risco. A inibição da enzima ALDH pode durar até duas semanas após a suspensão do DSF.<sup>6</sup> É importante orientar os pacientes a evitarem todas as fontes de álcool (por ex.: vinagre).

### Naltrexona

A naltrexona é um antagonista opióide utilizado como coadjuvante

das intervenções psicossociais no tratamento ambulatorial do alcoolismo. Em 1995, o FDA aprovou a naltrexona para o tratamento do alcoolismo. É a primeira medicação a ser aprovada desde a introdução do DSF. Segundo Srisurapanont e Jarusuraisin<sup>7</sup>, estudos pré-clínicos sugerem que os antagonistas opióides atenuam os efeitos prazerosos do consumo de álcool. Baseados nesses estudos animais, a eficácia e a efetividade da naltrexona têm sido investigada no tratamento da dependência de álcool.

### 1. Mecanismo de ação

O álcool estimularia indiretamente a atividade opióide endógena ao promover a liberação dos peptídeos endógenos (encefalinas e b-endorfina) na fenda sináptica. Através da atividade excitatória dos peptídeos endógenos, as sensações prazerosas do álcool seriam mediadas pela liberação de dopamina nas fendas sinápticas do núcleo accumbens. Outro mecanismo proposto é a atividade inibitória dos peptídeos endógenos sobre os interneurônios gabaérgicos, localizados na área tegmental ventral, que exercem efeitos inibitórios sobre os neurônios dopaminérgicos da área A<sup>10</sup>. A naltrexona atua como um antagonista competitivo nos receptores opióides. Dessa forma, a administração de antagonistas opióides reduziria o consumo de álcool através do bloqueio pós-sináptico dos receptores opióides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  nas vias mesolímbicas.

### 2. Contra-indicações

As principais contra-indicações ao uso da naltrexona são doenças hepáticas agudas e crônicas. Entre os usuários de opióides é recomendável a realização do teste com naloxona para descartar uso recente de heroína. O uso de antagonistas opióides em pacientes dependentes de heroína pode precipitar sintomas de síndrome de abstinência, que se instalam cinco minutos após a administração da medicação, durando aproximadamente 48 horas. Nesses pacientes é necessário um período mínimo de sete dias de abstinência antes de prescrever o cloridrato de naltrexona. Entre aqueles tratados com metadona, recomenda-se um período de abstinência maior: 10 a 14 dias.

### 3. Efeitos adversos

O principal efeito adverso da naltrexona é a náusea, que geralmente coincide com os níveis plasmáticos atingidos num período de até 90 minutos depois da ingestão do medicamento. A hepatotoxicidade, baseada no aumento das transaminases hepáticas (3 a 19 vezes os valores normais), foi observada nos pacientes tratados com doses elevadas de naltrexona (acima de 300 mg por dia). Nas dosagens abaixo de 200 mg/dia não foi encontrado aumento das enzimas hepáticas. Entretanto, a monitorização mensal dos valores da bilirrubina total e frações e das transaminases séricas nos três primeiros meses, e depois a cada três meses, é importante. Monitorizações mais frequentes devem ser indicadas quando as transaminases estiverem elevadas. A naltrexona deve ser suspensa se as elevações das transaminases persistirem, salvo se forem brandas e atribuídas ao consumo de álcool.

### 4. Orientações clínicas

A posologia recomendada da naltrexona no tratamento do alcoolismo é de 50 mg por dia. O esquema terapêutico consiste na prescrição de 25 mg por dia na primeira semana de tratamento, com vista a diminuir a incidência e gravidade dos efeitos adversos. Após este período, pode-se elevar a dose para 50 mg por dia. Os ensaios clínicos com naltrexona postulam o período de 12 semanas para o tratamento. Segundo O'malley et al.<sup>8</sup>, a naltrexona mantém as taxas reduzidas de recaídas até o quinto mês após a sua suspensão. Anton et al.<sup>9</sup> evidenciaram taxas similares de recaídas entre os grupos de tratamento após quatro meses da suspensão do cloridrato de naltrexona e do placebo. Latt et al.<sup>10</sup> constataram que os efeitos terapêuticos sobre as taxas de recaídas são mais acentuados nos primeiros 42 dias de tratamento.

## Acamprosato

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) vem sendo prescrito há mais de uma década em diversos países e tem se mostrado eficaz no tratamento da dependência de álcool.<sup>11</sup> Apesar de aprovado para utilização no tratamento de pacientes com Síndrome de Dependência de Álcool em vários países da Europa e da América Latina, até o momento, não foi aprovado pelo FDA para esta indicação.

### 1. Mecanismo de ação

Esta medicação inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo, provavelmente, em uma subclasse dos receptores de glutamato (NMDA), especialmente quando há hiperatividade destes receptores. O acamprosato tem sido considerado um co-agonista parcial do receptor NMDA.<sup>12</sup> Há indícios de que esta medicação reduza a recaptção do cálcio induzida pelo glutamato nos neurônios, suprima as respostas condicionadas ao etanol em animais dependentes – até mesmo naqueles com abstinência prolongada –, reduza os efeitos aversivos da retirada do álcool, iniba a hiperexcitabilidade cerebral do glutamato e iniba a expressão gênica do c-fos.<sup>13</sup> A atividade sobre o sistema gabaérgico tem sido descrita, principalmente, envolvendo vias subcorticais. Daoust et al.<sup>14</sup> descreveram, em estudo experimental, que o acamprosato melhora a recaptção do GABA no tálamo e no hipotálamo de ratos alcoolizados. Stromberg et al.<sup>15</sup> afirmam que existem receptores do tipo NMDA no núcleo accumbens que recebem estímulos vindos da amígdala, hipocampo, córtex pré-frontal e área tegmental ventral. Estes receptores, desta forma, parecem modular a atividade dopaminérgica no núcleo accumbens, reduzindo o reforço positivo relacionado ao consumo de etanol.

### 2. Contra-indicações

O acamprosato possui boa absorção oral; porém, esta é prejudicada com a ingestão concomitante de alimentos. Não é metabolizado, sendo totalmente eliminado pelos rins. Além disso, não apresenta ligação protéica. Todas estas características sugerem que esta medicação não exerce interações medicamentosas preocupantes com outras drogas. Pacientes com insuficiência hepática podem receber o acamprosato porque não há alteração na farmacocinética da droga. Entretanto, alguns autores proscvem a droga para pacientes com insuficiência hepática com classificação CHILD-PUGH C, mas não para CHILD-PUGH A ou B. Gestantes não devem receber a medicação, visto não existirem dados confiáveis sobre a sua segurança para o feto.<sup>16</sup>

### 3. Efeitos adversos

Nos ensaios clínicos realizados, não houve relato de óbito atribuído à medicação.<sup>17</sup> O acamprosato é bem tolerado; porém, Tempesta<sup>18</sup> relatou que duas pacientes descontinuaram o tratamento em função do aparecimento de edema de membros inferiores após o início do uso da droga. Poldrugo<sup>11</sup> relatou que 1,6% dos pacientes que receberam acamprosato abandonou o tratamento em função dos efeitos colaterais apresentados (náusea e vômitos em um caso e diarreia no outro). Em geral, os efeitos adversos relatados são cefaléia, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos) ou dermatológicos (prurido, rash máculo-papular e reações bolhosas). Enjôos, confusão mental, sonolência e alteração de libido também foram relatados. Foram descritos cinco casos de “overdose” associadas ao acamprosato (>43 g) e todos os pacientes recuperaram-se após lavagem gástrica. Monitorização de hipercalcemia é recomendada em pacientes com “intoxicação” por esta droga.<sup>19</sup>

### 4. Orientações

O acamprosato deve ser administrado em pacientes dependentes de álcool com mais de 60 Kg, em três tomadas diárias, sendo dois comprimidos de 333 mg nos três períodos do dia, sempre antes das refeições. A maioria dos estudos orienta a administração deste medicamento para pacientes com menos de 60 Kg, em dose menor; ou seja, um comprimido de 333 mg nos três períodos do dia. O tempo de manutenção da medicação é variável. Os ensaios clínicos realizados

utilizam a droga por 6 a 12 meses.<sup>20</sup>

### Perspectivas futuras

Atualmente, duas medicações, topiramato e ondansetron, têm se mostrado promissoras no tratamento da dependência de álcool.

O topiramato é um antagonista do receptor AMPA de glutamato, que reduz a propriedade de reforço positivo relacionada ao consumo de etanol. Johnson et al. (2003) demonstraram, em estudo duplo-cego e controlado com placebo, a eficácia do topiramato em pacientes dependentes de álcool, em termos de taxas de abstinência, redução da fissura e diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT).

O ondansetron, um antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, é uma droga que tem sido proposta para o tratamento dos dependentes de álcool de início precoce. 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. Johnson et al. (2000) evidenciaram reduções do consumo de álcool em pacientes recebendo 4 microg/kg de ondansetron ao longo das 11 semanas do estudo.<sup>21</sup>

### Conclusões

O acamprosato e a naltrexona consistem em importantes recursos farmacológicos no tratamento da Síndrome de Dependência do Álcool. Sob determinadas condições de pareamento, o dissulfiram também é uma intervenção eficaz. Ressaltamos resultados promissores com o topiramato e ondansetron, que deverão ser replicados, no futuro, em outros ensaios clínicos. As pesquisas farmacológicas nesta área continuam, sempre pautadas nas alterações neurobiológicas desencadeadas pelo consumo intenso de etanol, revelando novas e promissoras descobertas. O tratamento farmacológico das dependências químicas como um todo não deve ser a estratégia terapêutica principal, visto que inúmeros outros fatores, além dos biológicos, perfazem estas doenças, mas deve ser pensada como uma importante ferramenta médica na melhor abordagem dos pacientes.

### Referências

1. Swift RM, Davidson D, Whelihan W, Kuznetsov O. Ondansetron alters human alcohol intoxication. *Biol Psychiatry* 1996;40:514-21.
2. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;361:1677-85.
3. Azrin NH, Sisson RW, Meyers RE, Godley M. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1982;13:105-12.
4. Chick J, Erickson CK. Conference summary: consensus conference on alcohol dependence and the role of pharmacotherapy in its treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(2):391-402.
5. McNichol RW, Sowell JM, Longsdon SA, Delgado MH, McNichol J. Disulfiram: a guide to clinical use in alcoholism treatment. *Am Fam Physician* 1991;44:481-4.
6. Meyer RE. Prospects for a rational pharmacotherapy of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1989;50(11):403-12.
7. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, England: Update Software; 2001.
8. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al. Six month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:217-24.
9. Anton RF, Moak DH, Waid R, Lathan PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1758-64.
10. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomized controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *MJA* 2002;176:530-4.
11. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol

rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92(11):1537-46.

12. Naassila M, Hammoumi S, Legrand E, Durbin P, Daoust M. Mechanism of action of acamprosate. Part I. Characterization of spermidine-sensitive acamprosate binding site in rat brain. *Alc Clin Exp Res* 1998;22(4):802-9.

13. Putzke J, Spanagel R, Tölle TR, Zieglgänsberger W. The anti-craving drug acamprosate reduces c-fos expression in rats undergoing ethanol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 1996;317(1):39-48.

14. Daoust M, Legrand E, Gewiss M, Heidbreder C, Dewitte P, Tran G, et al. Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;41(4):669-74.

15. Stromberg MF, Mackler AS, Volpicelli JR, O'Brien CP. Effect of acamprosate and naltrexone, alone or in combination, on ethanol consumption. *Alcohol* 2001;23(2):109-16.

16. Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(5):331-45.

17. Baltieri DA, Andrade AG. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(3):156-9.

18. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(8):673-80.

19. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000;35(2):202-9.

20. Wilde MI, Wagstaff AJ. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs* 1997;53(6):1038-63.

21. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. *JAMA*. 2000;284(8):963-71

	<b>Dissulfiram</b>	<b>Naltrexona</b>	<b>Acamprosato</b>
<b>Definição</b>	Sensibilizante ao álcool	Antagonista de opióides	Co-agonista de receptores de glutamato (NMDA)
<b>Mecanismo de ação</b>	Inibidor da enzima aldeído-desidrogenase	Bloqueio dos receptores de opióides	Bloqueio da excitabilidade glutamatérgica
<b>Posologia</b>	Dose inicial: 500 mg/dia durante 14 dias Dose manutenção: 125 a 250 mg/dia	inicial: 25 mg/dia durante dois dias Dose manutenção: 50 mg/dia	Dose para pacientes com mais de 60 Kg: 1998 mg/dia Dose para pacientes com menos de 60 Kg: 999 mg/dia
<b>Contra-indicações</b>	Cirrose, insuficiência hepática, epilepsia, gravidez	Cirrose, insuficiência hepática, dependência de opióides, gravidez	Insuficiência hepática Child Pugh C, gravidez
<b>Efeitos adversos</b>	Rash cutâneo, disfunção sexual, acne, fadiga, gosto metálico na boca	Náusea, vômitos, cefaléia, perda de peso	Cefaléia, diarreia, rash cutâneo, náuseas
<b>Recomendações</b>	Monitorização da função hepática Introdução apenas após um período de abstinência de 24 a 48 horas. Evitar fontes de álcool (inclusive de uso tópico)	Monitorização da função hepática	Insistir na tomada correta das medicações A monitorização hepática é recomendada, em função do consumo de etanol

**Correspondência**

Luis André Castro

Rua Tenente Gomes Ribeiro, 30, apto. 103

Vila Clementino

04038-040 São Paulo, SP, Brasil

E-mail: castro@psiquiatria.epm.br