



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**THAYS THAMYS RODRIGUES FERREIRA**

**SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA: O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS  
NA DESINTOXICAÇÃO E MANUTENÇÃO**

**CEILÂNDIA, DF  
2014**

THAYS THAMYS RODRIGUES FERREIRA

**SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA: O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS  
NA DESINTOXICAÇÃO E MANUTENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico na Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio**

Ceilândia, DF  
2014

THAYS THAMYS RODRIGUES FERREIRA

**SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA: O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS  
NA DESINTOXICAÇÃO E MANUTENÇÃO**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio  
(FCE/Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza  
(FCE/Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Graziela F. Scarpelli Ferreira  
(Instituto de Educação Superior de Brasília)

Ceilândia, DF  
2014

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por olhar e cuidar de mim nos mínimos detalhes. A Nossa Senhora, por nunca me desamparar. Minha força vem do céu!

Aos meus pais, Leopoldo e Salete, pelo cuidado e carinho de cada dia. Por cada palavra de apoio e incentivo, pela força transmitida a cada dificuldade, e pelo sorriso estampado a cada conquista. Pelas tapiocas com leite a cada manhã. Sem a garra do Sr. Leo e a força da Sra. Salete, isso não seria possível. A vocês, meu amor eterno.

Ao meu irmão Raul, pelo companheirismo e amizade de sempre. E por ter me presenteado com o mais puro e sincero amor, minha sobrinha e afilhada Vitória. Vivi, você também faz parte desta conquista.

Aos meus avós, Sebastião e Letícia, aos tios e tias, primos e primas, sogros e cunhados, por cada palavra de apoio e incentivo durante esses anos. Em especial, a minha madrinha e mãe, Eni (MãeNi), por acreditar em mim sempre, desde o jardim de infância, afinal, primeira professora a gente nunca esquece. A minha tia Evanir, por me ensinar desde cedo o sentido das palavras força e superação. Vocês são peças fundamentais na minha vida, muito obrigada!

Ao meu namorado e amigo, Victor Hugo, por todos os momentos compartilhados até aqui. Obrigada pelo carinho, amizade, cumplicidade e paciência. Obrigada pelo ombro na hora do desespero e pelo colo na hora da angústia. Obrigada por você simplesmente existir na minha vida. E Que venham novas conquistas, sempre ao seu lado. Eu amo você.

Aos meus amigos, conquistados durante toda minha vida, vocês fazem parte dessa vitória. E aos amigos conquistados durante essa trajetória, em especial, Ingrid, Leandro, Letícia, Jhonata e José, obrigada por tornarem a caminhada mais leve.

Aos professores da UnB-FCe, pelos ensinamentos passados dentro e fora de sala de aula. Carregarei cada um comigo com muito carinho.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Pandossio, pelos ensinamentos durante toda essa jornada. Obrigada pelo empenho e paciência, durante a realização desse trabalho.

## RESUMO

A dependência de álcool é uma doença crônica, que se caracteriza por um comportamento de uma “busca incansável” pela bebida, apesar das consequências causadas pela mesma, tornando-se um sério problema de saúde pública. O álcool exerce seus efeitos a partir do seu mecanismo de ação triplo, agonista dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e dos opióides endógenos, além do antagonismo não-competitivo de glutamato. Através desse mecanismo, o álcool atua indiretamente sobre outros sistemas de neurotransmissores, como serotonina e dopamina. A partir desses efeitos, o consumo abusivo de álcool pode levar à dependência química e sua interrupção abrupta pode causar a síndrome de abstinência alcoólica (SAA), uma resposta fisiológica da retirada do efeito do álcool sobre o sistema nervoso central (SNC). Os sintomas iniciais variam entre insônia, tremores e convulsões em casos mais graves. O tratamento da SAA pode ser dividido em duas fases: a desintoxicação e a manutenção, e incluem a farmacoterapia e outras modalidades de tratamento. Na fase de desintoxicação, os benzodiazepínicos (BZD) são os medicamentos de primeira escolha, enquanto na manutenção os medicamentos mais utilizados são o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato. Com base nisso, buscou-se avaliar o padrão de uso dos BZD no tratamento da SAA, devido ao seu alto potencial de abuso, podendo levar à tolerância e dependência.

**Palavras chave:** Dependência de álcool, síndrome de abstinência alcoólica, benzodiazepínicos.

## **ABSTRACT**

Alcohol dependence is a chronic disease characterized by the craving, even though the consequences, becoming a serious problem of public health. Alcohol has a triple mechanism of action: gamma-amino butyric acid (GABA) and endogenous opioids neurotransmitters agonist and glutamate non-competitive antagonist. Through this mechanism, alcohol can act indirectly on other neurotransmitter systems, such as serotonin and dopamine. As a result, the abuse of alcohol can lead to a chemical dependency and if it is abruptly withdraw can lead to an alcoholic withdrawal syndrome (AWS), which is a physiological response involving the central nervous system (CNS). The initial symptoms include insomnia, tremors and, in some severe cases, convulsions. The AWS treatment can be divided in two phases: detoxification and rehabilitation, including pharmacotherapy and other treatment approaches. In detoxification phase, benzodiazepines (BZD) are the first choice treatment, whereas in the rehabilitation phase the more often medications used are disulfiram, naltrexone and acamprostate. Therefore, the pattern of BZD use in the AWS treatment was evaluated due to its high risk of abuse, which can lead to tolerance and dependence.

**Keywords:** alcohol dependence; alcoholic withdrawal syndrome; benzodiazepines.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre dependência de álcool.

Figura 2 – Números de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre farmacoterapia na dependência de álcool.

Figura 3 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre desintoxicação na abstinência de álcool.

Figura 4 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre uso de benzodiazepínicos no tratamento da dependência de álcool.

Figura 5 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre indução de dependência por benzodiazepínicos.

Figura 6 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre farmacoterapia na abstinência de benzodiazepínicos.

Figura 7 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre manutenção na abstinência de álcool.

Figura 8 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre redução de danos no tratamento da dependência de álcool.

Figura 9 – Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre o uso de outras modalidades de tratamento na dependência de álcool associadas à farmacoterapia.

## LISTA DE SIGLAS

AA – Alcoólicos anônimos

BZD - Benzodiazepínico

CAPS-AD - Centro de Atenção Psicossocial Para o Álcool e Outras Drogas

DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais

DT - *Delirium tremens*

ECT - Eletroconvulsoterapia

FDA - *Food and Drug Administration*

GABA - Ácido gama-aminobutírico

NMDA - N-Metil-D-aspartato

OMS - Organização Mundial de Saúde

SAA - Síndrome de abstinência alcoólica

SNC - Sistema Nervoso Central

SWK - Síndrome de Wernicke-Korsakoff



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
3.1. Objetivo geral: .....	15
3.2. Objetivos específicos: .....	15
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
5.1 Dependência de álcool .....	17
5.2 Farmacoterapia na dependência de álcool.....	20
5.3 Desintoxicação na abstinência de álcool.....	22
5.4 Uso de benzodiazepínicos na farmacoterapia da dependência de álcool ...	25
5.5 Indução de dependência por benzodiazepínicos.....	28
5.6 Farmacoterapia na abstinência de benzodiazepínicos.....	29
5.7 Manutenção na abstinência de álcool.....	31
5.8 Redução de danos no tratamento da dependência de álcool.....	34
5.9 Uso de outras modalidades de tratamento da dependência de álcool associadas à farmacoterapia .....	35
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>39</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>40</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Uma das substâncias mais comuns de abuso é o etanol, também chamado de álcool etílico. O seu consumo abusivo pode causar alterações funcionais e estruturais no Sistema Nervoso Central (SNC). A partir do estômago e do intestino delgado (principalmente), o álcool é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea e afeta diversos sistemas de neurotransmissores por atravessar a barreira hemato-encefálica (KIM et al., 2014). Dessa forma, o alcoolismo é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o consumo de bebidas alcoólicas de forma continuada, que pode causar prejuízo emocional, social e físico ao dependente (LIMA, 2004). Segundo a OMS, o alcoolismo é uma doença crônica primária e ocupa a terceira posição entre os principais fatores de risco de saúde no mundo e, com isso, se tornou um grave problema de saúde pública (BRITES; ABREU; PINTO, 2014). A utilização do álcool está presente em diversas sociedades e o seu uso tem sido principalmente associado a um contexto recreativo e à busca por um sentimento de prazer imediato (RONZANI; FURTADO, 2010), sendo tratada como uma atividade prazerosa, com efeitos que são vistos de forma positiva pelo dependente, como relaxamento, desinibição e melhora no humor (SARASA-RENEDO et al., 2014). Porém, o consumo abusivo pode desencadear diversos problemas que afetam gravemente a saúde do dependente, além de afetar sua forma de relacionamento com os outros e com a sociedade de forma geral. Apesar de poder ter um início nocivo, o uso do álcool pode vir a progredir para uma dependência, variando em diversos graus de severidade (LUIS; LUNETTA; FERREIRA, 2008).

Visto isso, a dependência e o consumo abusivo de álcool são doenças relacionadas ao transtorno pelo uso do álcool e, portanto, representam a principal causa de doenças no fígado, como cirrose, fibrose, esteatose e outras (ADDOLORATO et al., 2013). Além disso, o consumo abusivo causa diversos danos cerebrais, gerando vários distúrbios cognitivos que incluem prejuízo em funções executivas, dificuldades nas capacidades visuo-espaciais e falhas na memória (BERNARDIN; MAHEUT-BOSSER; PAILLE, 2014).

Dessa forma, de acordo com os efeitos causados pelo álcool no SNC, quando o dependente interrompe seu uso total ou parcial, pode-se desenvolver a síndrome

de abstinência alcoólica (SAA) (HUGHES et al., 2013), uma resposta fisiológica da retirada do efeito do álcool sobre o SNC. Caracteriza-se por um estado mental alterado e sintomas de abstinência, sendo que esses sintomas e a sua gravidade dependem da duração do uso e da concentração de álcool no sangue. Inicialmente, os sintomas podem variar entre insônia, tremores, distúrbios do sono, ativação do sistema neurovegetativo (simpático), busca “incansável” pela bebida e convulsões em casos mais graves. Após dois dias ou mais da interrupção do uso do álcool, podem ocorrer sintomas mais graves como *delirium tremens* (DT) (delírio, febre, taquicardia) (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2005). Além dessas complicações, outras estão associadas à dependência do álcool, por exemplo, a síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK), uma complicação associada à deficiência de vitamina B1 (tiamina), e a de Marchiava-Bignami, uma doença rara também conhecida como “degeneração primária do corpo caloso” (MACIEL; KERR-CORRÊA, 2004). Os quadros convulsivos são mais comuns em dependentes com histórico de convulsões sendo, normalmente, do tipo tônico-clônicas e com início nas primeiras 48 horas após a interrupção do uso do álcool. Quando os dependentes não são diagnosticados e tratados de forma correta, os quadros convulsivos podem evoluir para o quadro de DT, que é um quadro específico de delírio relacionado à abstinência alcoólica, apresentando alterações de memória e atenção, cognição e desorientação têmporo-espacial, podendo levar a uma fala incoerente. Pacientes em estado de DT comumente apresentam alucinações visuais, delírios, alterações de humor e no sono. Apesar de ser uma condição pouco frequente, é responsável pela alta mortalidade e morbidade por SAA (COOPER; VERNON, 2013).

Com isso, os sintomas da SAA surgem a partir das consequências causadas pelo consumo de álcool, a longo prazo, sobre os receptores neurais, que se adaptam para manter um equilíbrio neuroquímico (COOPER; VERNON, 2013). A fisiopatologia da SAA é relacionada, em grande parte, com o desequilíbrio funcional entre os receptores excitatórios do glutamato, principalmente do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) e dos receptores inibitórios GABA. Esse desequilíbrio se deve ao fato de que, enquanto na ingestão de álcool tem-se um efeito inibitório sobre a neurotransmissão excitatória glutamatérgica, levando a uma redução da transmissão glutamatérgica, assim como uma potencialização do efeito inibitório exercido pelos receptores GABA, além de possuir ação sobre o sistema dopaminérgico e

serotoninérgico indiretamente e sobre os opióides endógenos, o contrário ocorre durante a abstinência (MCKEON; FRYE; DELANTY, 2008). Com isso, o uso contínuo de álcool resulta em uma redução na regulação do número de receptores inibitórios do GABA e da sensibilidade desse receptor (infrarregulação) afetando, assim, o SNC. Em contrapartida, há uma suprarregulação de receptores excitatórios do glutamato, na dependência alcoólica. Assim, a SAA surge quando há uma interrupção por, pelo menos, 6 horas da última ingestão de álcool, necessitando de uma intervenção farmacoterapêutica (MAINEROVA et al., 2013). Os primeiros manejos clínicos de dependentes em SAA devem ser feitos em uma sala silenciosa e com baixa iluminação. Caso o dependente esteja apresentando convulsões ou DT, esses devem ter acesso à medicação intravenosa, a fim de evitar novas convulsões e possíveis ferimentos devido à agitação, sendo o lorazepam intramuscular um medicamento indicado para isso (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013).

A partir disso, o tratamento da SAA possui duas fases: a desintoxicação e a manutenção. A desintoxicação é o processo de afastamento do dependente do álcool, utilizando-se uma substância psicoativa de forma segura e eficaz, minimizando os sintomas de abstinência e prevenindo maiores complicações. Após os manejos clínicos iniciais, como o monitoramento das funções vitais, protegendo a respiração e aspiração de conteúdo gástrico, a hipoglicemia e a deficiência de tiamina, dá-se início à farmacoterapia da desintoxicação (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013). Após a fase de desintoxicação, inicia-se a fase de manutenção, que abrange desde a farmacoterapia até a psicoterapia e outras intervenções (GRAEFF, 2000).

Portanto, devido à necessidade de uma rápida intervenção farmacológica na síndrome de abstinência alcoólica e, com o intuito de proporcionar uma atenção integral e contínua a pessoas com necessidades relacionadas ao consumo de álcool, crack e outras drogas, foram criados os Centros de Atenção Psicossocial para o álcool e outras drogas (CAPS-AD), com funcionamento podendo ser por 24 horas e em todos os dias da semana, inclusive finais de semana e feriados. Além disso, oferecem atendimento diário a dependentes que fazem uso prejudicial de álcool e outras drogas, realizando o acompanhamento clínico e buscando a reinserção social dos dependentes pelo acesso ao trabalho, lazer, exercício dos direitos civis e fortalecimento dos laços familiares e comunitários, apoiando os

dependentes e as famílias na busca de independência e responsabilidade com o seu tratamento. Dispõe de equipe multiprofissional composta por médico psiquiatra, clínico geral, psicólogos, farmacêuticos, dentre outros (MS, 2012).

A partir das questões apresentadas acima referentes ao uso de álcool, e a partir de em estudo realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), conclui-se que, no Brasil, o consumo de álcool vem aumentando, principalmente, entre jovens de doze a quinze anos de idade. Em 2004, 65,2% dos estudantes relataram uso de álcool na vida; 44,3% nos últimos trinta dias; 11,7% uso frequente (seis ou mais vezes no mês) e 6,7% uso pesado (vinte ou mais vezes no último mês) (VIERA et al., 2007). Outro dado é proveniente de uma comparação de resultados de levantamentos dos anos de 2006 a 2009, do sistema contínuo de monitoramento da vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico na população brasileira (VIGITEL), apontando que houve um crescimento no consumo abusivo de álcool, sendo que 9% da população preenche os critérios de dependência alcoólica (JOMAR; ABREU; GRIEP, 2014).

## 2. JUSTIFICATIVA

Levando em consideração os dados expostos, o alcoolismo é, hoje, considerado um problema de saúde pública e, com isso, a importância da implementação de ações e estratégias de identificação precoce e prevenção de agravos à saúde dos problemas relacionados ao consumo de álcool. A partir disso, este trabalho se justifica, pois tem sido observado um aumento no uso de benzodiazepínicos (BZD) para diversas condições, como insônia, emergências psiquiátricas, SAA aguda, transtornos de ansiedade e outros. Seu uso é mais seguro em curto prazo. Porém, esse aumento causa uma séria preocupação, principalmente em relação ao seu abuso e dependência, que podem levar a sintomas de abstinência graves, como prejuízo da função cognitiva, do equilíbrio e da coordenação motora. Além desses sintomas, o abuso de BZD pode levar a uma diminuição dos seus efeitos, à tolerância e à dificuldade de interromper o uso (ISLAM et al., 2014).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral:

Levando em consideração todos os aspectos citados referentes ao uso crônico de álcool, esta revisão tem como objetivo descrever o padrão de uso dos BZD no tratamento de pacientes durante a SAA, nas fases de desintoxicação e manutenção.

#### 3.2. Objetivos específicos:

- Avaliar se há um padrão de doses específicas para o uso de BZD no tratamento da SAA.
- Avaliar se existem e quais são os BZD mais utilizados para o tratamento da SAA.
- Avaliar se há um padrão de duração do uso de BZD no tratamento da SAA.
- Avaliar se há um padrão de frequência do uso de BZD no tratamento da SAA.

#### 4. METODOLOGIA

Neste estudo, realizou-se uma revisão sistemática sobre a utilização dos BZD no tratamento da SAA, nas fases de desintoxicação e manutenção. Para tanto, foram consultadas as bases de dados PubMed e Biblioteca virtual SciELO, usando os seguintes descritores: dependência de álcool, farmacoterapia na dependência de álcool, desintoxicação na abstinência de álcool, manutenção na abstinência de álcool, redução de danos no tratamento da dependência de álcool, uso de benzodiazepínicos na farmacoterapia da dependência de álcool, indução de dependência por benzodiazepínicos, farmacoterapia na abstinência de benzodiazepínicos, uso de outras modalidades de tratamento na dependência de álcool associadas à farmacoterapia. Dentre os artigos encontrados, foram selecionados textos completos em inglês e/ou português, datados no período de janeiro de 2004 a julho de 2014. Além disso, foi utilizado o seguinte critério de inclusão: quando houvesse mais de 10 artigos sobre o descritor por ano avaliado, o início da seleção dos artigos era sempre em janeiro de cada ano, até o total de 10, desde que atendessem àquilo que se queria abordar para cada descritor, de acordo com os objetivos propostos.

A partir disso, foram realizadas análises quantitativas e qualitativas acerca dos artigos selecionados, tendo como base os descritores supracitados. As análises quantitativas foram apresentadas por meio de gráficos, e as análises qualitativas na forma de texto.



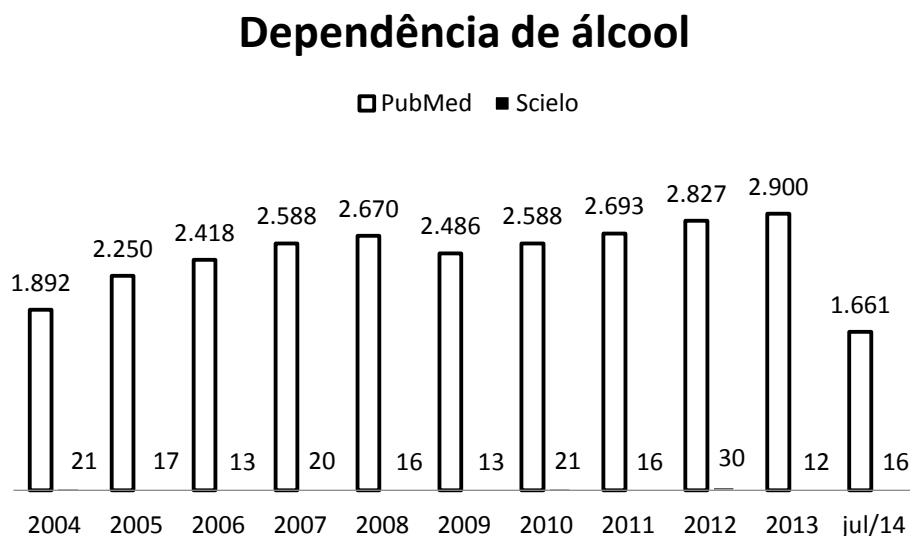
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados constituem textos completos em inglês e/ou português. Aqueles que não se adequavam aos objetivos foram excluídos com base no título e no resumo disponível.

Através dos gráficos apresentados, analisou-se a quantidade de artigos publicados no período de janeiro de 2004 a julho de 2014, observando o aumento ou não no número de publicações referente a cada descritor.

### 5.1 Dependência de álcool

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 1.



**Figura 1.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a dependência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

O consumo excessivo de álcool e os problemas relacionados ao seu uso se tornaram um grave problema de saúde pública, devido ao alto custo e a alta taxa de mortalidade e morbidade (HAO et al., 2004). O uso de álcool está associado a uma série de comportamentos que colocam em risco a vida do usuário, como os sintomas de dependência e abuso, por exemplo, redução das atividades importantes em detrimento do uso do álcool, dirigir o carro em estado de embriaguez, entre outros fatores (GALEA; NANDI; VLAHOV, 2004). Em 1980 o Manual de Diagnóstico e

Estatística dos Transtornos Mentais III (DSM-III) trazia conceitos delimitados de dependência, onde era definida como um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do uso indevido da substância. Porém, houve a necessidade de ampliar os conceitos descritos, e assim, foram incluídos no DSM-III-R (uma revisão do DSM-III), em 1987, os critérios para classificar a dependência em “leve”, “moderado”, ou “grave”. Em 1994, quando foi publicado o DSM-IV, foi dada uma maior dimensão aos conceitos, principalmente para descrever os fenômenos que são distribuídos de forma contínua e que não possuem limites determinados, como a dependência e uso nocivo de substâncias (HELZER; BUCHOLZ; GOSSOP, 2007). A diferença entre o DSM-IV e o DSM-V foi a inclusão de alguns critérios, passando de sete para onze para diagnosticar dependência química (KRAMPE et al., 2007). De acordo com a 5ª edição do DSM, a dependência é uma doença crônica causada pela ação prolongada do álcool no cérebro, provocando alterações estruturais e funcionais (APA, 2013).

Nesse sentido, o DSM-V utiliza dois ou mais critérios positivos de uma lista de onze para caracterizar a dependência, que incluem: (i) tolerância, (ii) abstinência, (iii) consumo da substância para alívio dos sintomas, (iv) compulsão pelo uso da substância, (v) desejo persistente de reduzir ou regular o uso da substância, (vi) muito tempo gasto na obtenção da substância, na utilização ou na recuperação dos seus efeitos, (vii) abandono das atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em virtude do uso da substância, (viii) falha no cumprimento das obrigações devido ao uso recorrente da substância, (ix) uso recorrente da substância mesmo em situações que podem ser fisicamente perigosas, (x) uso continuado da substância mesmo com problemas recorrentes na esferas social e pessoal causados ou agravados pelos efeitos da substância, (xi) fissura ou *craving*, e depois classifica em leve, moderada ou grave de acordo com os critérios positivos (SARASA-RENEDO et al., 2014). Mais especificamente, a tolerância pode ser definida pelos seguintes aspectos: necessidade de quantidades maiores da substância para atingir o efeito desejado e uma redução do efeito com o seu uso contínuo. Já a abstinência se manifesta quando o dependente passa a fazer uso da substância para aliviar ou evitar seus sintomas específicos de abstinência, aumentando seu consumo, enquanto que a fissura é caracterizada por um desejo intenso pela substância e, quando se prioriza o seu uso em detrimento a outras atividades, tem-se um prejuízo social (APA, 2013).

Dessa forma, o processo etiológico e as causas específicas da dependência de substâncias são complexos. Porém, alguns fatores podem ser identificados como sendo importantes para o desenvolvimento da dependência de álcool: (i) predisposição genética; (ii) dano irreversível do chamado sistema de recompensa (sistema dopaminérgico); (iii) mudanças específicas nas interações de neurotransmissores; (iv) tolerância; (v) processos comportamentais auto-destrutivos. Durante o uso agudo de álcool, há uma estimulação do sistema dopaminérgico, que reforça a experiência positiva do uso do álcool, pois há uma ativação das vias de recompensa (via dopaminérgica mesolímbica) do cérebro. Porém, com o uso crônico, há uma diminuição compensatória da atividade dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico (CLAPP, 2012) surgindo, assim, os sintomas da dependência.

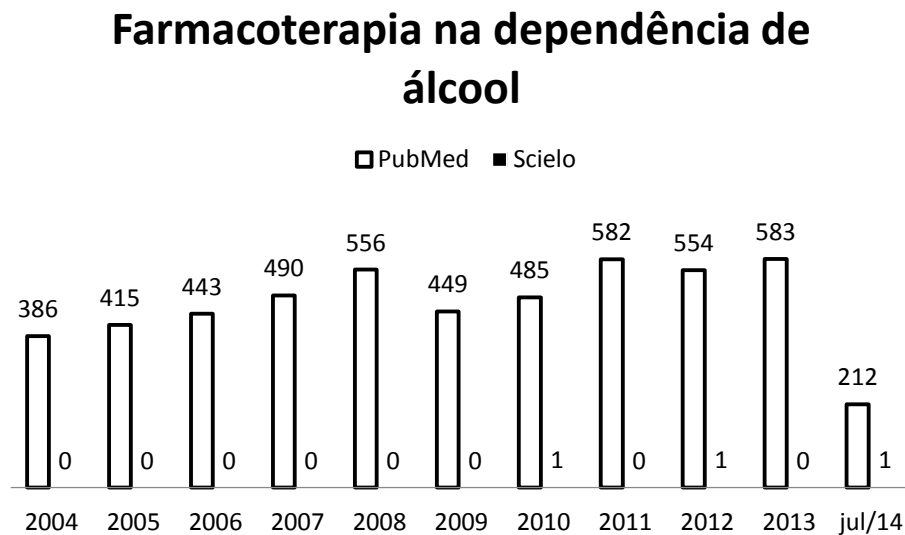
Essas características têm relação com o efeito promovido pelo álcool no SNC, a partir do seu mecanismo de ação: agonista GABA, agonista opioide e antagonista não-competitivo do glutamato. Como agonista GABA e opioide, promove a liberação desses neurotransmissores, potencializando a hiperpolarização neuronal e inibindo a liberação de neurotransmissores em geral. Em contrapartida, o glutamato possui a maioria dos seus receptores excitatórios. Assim, o álcool atua evitando essa excitabilidade. Sobre a dopamina, ocorre aumento de sua liberação devido à hiperpolarização de neurônios que, anteriormente, faziam sinapses envolvendo opioide e/ou GABA com neurônios dopaminérgicos, o que causa o chamado “*high*” (sensação de prazer e euforia), além de explicar a indução de dependência, visto que há a ativação da via dopaminérgica mesolímbica (via de recompensa) Com a continuidade do uso ocorre uma potencialização dos efeitos GABA e opioide surgindo, assim, os efeitos chamados “*down*” (sono, sedação). Vale ressaltar que o álcool não possui receptores próprios e nem ocupa os receptores desses neurotransmissores (RANG et al., 2003).

Com isso, as complicações que podem ser causadas para o dependente devido a esses mecanismos estão relacionadas com o volume de bebida ingerido, à frequência do uso, aos padrões de consumo, e interações com outros fatores, sendo o consumo abusivo e a dependência as complicações mais frequentes (FERREIRA et al., 2013). Dessa forma, visto a gravidade da dependência de álcool e os efeitos causados pelo álcool sobre o SNC, faz-se necessária a busca por tratamentos que sejam seguros e eficazes para o dependente, visando uma melhoria da qualidade de

vida do mesmo e, assim, reduzindo os índices de alcoolismo na sociedade. Além disso, vale ressaltar a importância da conscientização da sociedade sobre os riscos relacionados ao uso de álcool e suas graves consequências.

## 5.2 Farmacoterapia na dependência de álcool

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 2.



**Figura 2.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a farmacoterapia na dependência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

A intoxicação aguda pelo uso de álcool caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas específicos causados pela ingestão recente da droga. Esses sintomas variam de acordo com a concentração de álcool no sangue, a velocidade da ingestão, fatores ambientais, nível de tolerância, entre outros. Os sintomas iniciais da intoxicação aguda incluem perda da coordenação motora, alterações de humor e do comportamento. Em níveis maiores, podem surgir alterações neurológicas, como ataxia, fala pastosa e prejuízo das funções cognitivas. Em casos mais graves de intoxicação aguda, deve-se realizar o monitoramento dos sinais vitais do usuário, com atenção especial à manutenção das vias aéreas e funções cardiovasculares, até que a concentração de álcool no sangue caia para um nível seguro e, em casos

de agitação intensa, pode ser necessário o uso de BZD via intramuscular ou antipsicóticos em baixa dose. O uso de anticonvulsivantes não é indicado para dependentes de álcool, pois caso o dependente volte a consumir a substância ou não adira ao tratamento, os anticonvulsivantes podem precipitar novas crises convulsivas (AMARAL; MALBERGIER; ANDRADE, 2010).

Apesar da dependência de álcool ser considerada um grave problema de saúde pública devido a sua alta prevalência e às suas graves consequências para os dependentes e a sociedade em geral, o tratamento da dependência de álcool ainda é considerado insuficiente, devido a diversos fatores, como a estigmatização da doença e vergonha do dependente, fazendo com que esse não procure ajuda; falta de motivação e confiança; resistência ao tratamento devido aos efeitos adversos, dentre outros fatores (PAILLE; MARTINI, 2014).

Do ponto de vista neuroquímico, a dependência de álcool causa diversas alterações em vários sistemas de neurotransmissores, que estão relacionados com o risco de uso abusivo de álcool e os efeitos de recompensa. A partir da ação do álcool sobre esses neurotransmissores (dopamina, opioides, GABA, glutamato, e serotonina), iniciou-se a busca por agentes farmacológicos que fossem capazes de modificar o comportamento de busca pelo álcool (LEE; LEGGIO, 2014).

Nesse sentido, em 1951, o dissulfiram foi o primeiro medicamento a ser aprovado para o tratamento da dependência de álcool e, a partir de 1994, dois outros medicamentos foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos: a naltrexona e o acamprosato. Porém, devido ao alto custo financeiro que a dependência de álcool gera, há uma necessidade de desenvolvimento de novos medicamentos que sejam eficazes para o tratamento da dependência de álcool (LEE; LEGGIO, 2014).

Com isso, quando há uma interrupção total ou parcial do consumo de álcool, o dependente pode desenvolver a SAA, uma complicação da dependência de álcool, que se caracteriza por diversos sintomas psiquiátricos e mudanças no SNC, incluindo tremores, sudorese, ansiedade, distúrbios do sono e convulsões em casos mais graves. Os sintomas da SAA surgem normalmente entre as primeiras 6-24 horas após a última ingestão, devido à hiperexcitabilidade do SNC causada pela

interrupção do uso do álcool, ou seja, o inverso do que acontece na intoxicação aguda, onde há uma diminuição da atividade do SNC causada pelo uso do álcool (KÄHKÖNEN et al., 2011).

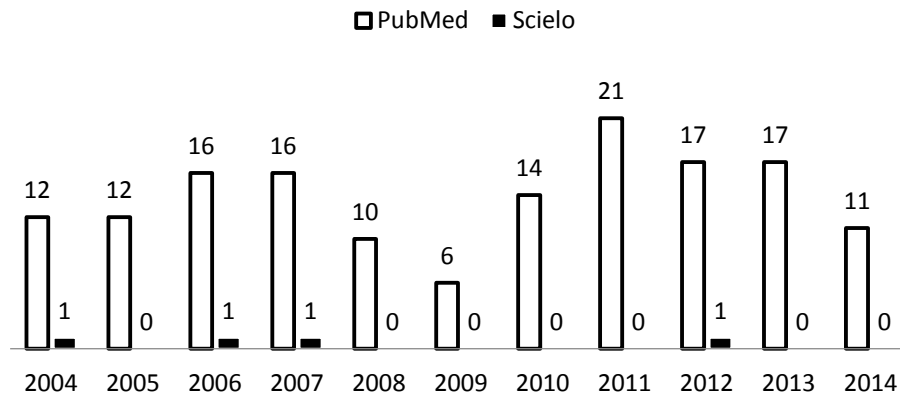
A farmacoterapia da SAA possui duas fases: a desintoxicação e a manutenção. A fase de desintoxicação é necessária antes de se administrar um antagonista competitivo, como a naltrexona, para evitar os efeitos da retirada do álcool, como a hiperatividade neurovegetativa e o risco de agitação psicomotora, sendo os BZD os medicamentos mais utilizados. A farmacoterapia da manutenção baseia-se na utilização de agentes antagonistas ou em terapia de substituição, para atenuar os efeitos da abstinência prolongada (GARDNER; KOSTEN, 2007).

Apesar do tratamento da dependência de álcool ser eficaz, a maior dificuldade no tratamento é a não-adesão do dependente. Os BZD, o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato possuem eficácia comprovada para o tratamento do alcoolismo. Porém, os efeitos adversos causados por eles, além de outros fatores, causam elevado número de desistência no tratamento da dependência de álcool.

### **5.3 Desintoxicação na abstinência de álcool**

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 3.

## Desintoxicação na abstinência de álcool



**Figura 3.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a desintoxicação na abstinência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

A fase de desintoxicação é um processo importante no tratamento da SAA, pois os sintomas da abstinência podem precipitar as recaídas do dependente pelo álcool. Dessa forma, devem-se utilizar substâncias que sejam seguras e eficazes, reduzindo gradualmente os efeitos causados pelo uso do álcool e, assim, minimizando os sintomas de abstinência e prevenindo complicações. Os dependentes em crise de abstinência de álcool devem ser tratados em local silencioso e com baixa iluminação. Para evitar lesões devido à agitação, deve ser fornecida a sedação adequada, além das correções de desequilíbrios eletrolíticos e nutrição necessária, podendo os sintomas surgirem a partir de seis horas após a ingestão da última bebida (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013). O objetivo principal da farmacoterapia na desintoxicação é a prevenção de alguns sintomas como convulsões, arritmias e delírios, podendo ser dividida em duas fases: a substituição do álcool por uma droga sedativo-hipnótica de ação prolongada e depois, a retirada dessa droga de maneira gradativa (LIKHITSATHIAN et al., 2013).

A partir disso, a fase de desintoxicação visa proteger o dependente dos sintomas e sinais da abstinência, que podem ser divididos em três categorias principais: hiperexcitabilidade do SNC (inquietação, agitação, convulsão), função excessiva do sistema neurovegetativo (náuseas, vômitos, taquicardia, tremores, hipertensão) e disfunção cognitiva, sendo que a desintoxicação dura, em média, de 3 a 5 dias (PAPARRIGOPOULOS et al., 2011). Apesar do dissulfiram e o

acamprosato terem utilização durante a desintoxicação para a prevenção da recaída pelo álcool, os BZD são os medicamentos de primeira escolha, devido a sua segurança e eficácia. O uso dos BZD na fase de desintoxicação reduz a incidência de delírios, agitação, previne os sintomas da crise de abstinência, reduzindo o estresse e o desconforto da síndrome, entre outros. Quando o dependente apresenta delírio na abstinência de álcool, utilizam-se BZD por via intravenosa, acompanhado ou não de antipsicóticos, além dos cuidados de suporte e acompanhamento médico. Os BZD exercem seus efeitos de sedativos hipnóticos através do seu mecanismo de ação, pois são agonistas GABA, ou seja, medeiam a transmissão sináptica inibitória através do SNC (RITVO; PARK, 2007).

Porém, devido ao potencial indução de dependência, estudos estão sendo realizados para se buscar uma alternativa ao uso dos BZD (FRIEDMANN et al., 2008; KRUPITSKY et al., 2007; JOHNSON et al., 2005). Com isso, em um estudo realizado por Krupitsky et al. (2007), avaliou-se a possibilidade de incluir medicamentos antagonistas glutamatérgicos, que reduzem a liberação de glutamato como, por exemplo, o topiramato. Além desses medicamentos, em um estudo realizado por Johnson et al. (2005), avaliou-se a eficácia dos medicamentos que atuam sobre a neurotransmissão GABA, como o baclofen e a gabapentina, pois parecem ter efeitos anti-fissura, diminuindo a possibilidade de recaídas (JOHNSON et al., 2005).

Em relação ao acamprosato, há a indicação do FDA para a sua utilização na manutenção da abstinência de álcool. Porém, com base no seu mecanismo de ação, que envolve a redução da atividade glutamatérgica, propõe-se a utilização desse medicamento ainda na fase de desintoxicação, pois pode reduzir os sintomas de abstinência de álcool, assim como as recaídas. Além disso, o acamprosato leva aproximadamente cinco dias para atingir níveis terapêuticos no sangue, o que poderia representar um atraso para iniciar o tratamento após a desintoxicação (KAMPMAN et al., 2009).

Um dos esquemas utilizados na desintoxicação do álcool é o regime de dose/horário-fixo, onde o tratamento se inicia com uma dose apropriada de um BZD, escolhido de acordo com a gravidade dos sintomas, por exemplo, lorazepam (8-

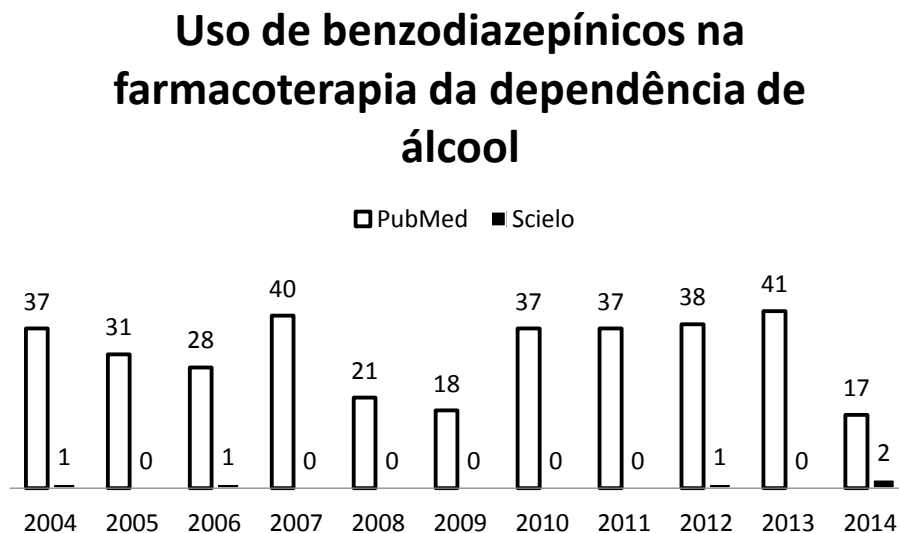


10mg/dia) diminuindo-se, posteriormente, a dose de forma gradual até a suspensão do medicamento (PICCI et al., 2014).

Com base nos artigos selecionados, observou-se que a fase de desintoxicação é uma etapa crucial no tratamento da SAA, devido ao alto risco de recaída. Porém, apesar dos BZD possuírem eficácia comprovada na desintoxicação para pacientes com SAA, a grande problemática a ser discutida é o tempo de utilização desse medicamento que, usado a longo prazo, pode causar tolerância, levando à dependência e posterior abstinência em caso de retirada.

#### 5.4 Uso de benzodiazepínicos na farmacoterapia da dependência de álcool

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 4.



**Figura 4.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre o uso de benzodiazepínicos na farmacoterapia da dependência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

Os BZD foram aprovados pelo FDA para utilização em 1960, sendo a principal indicação o tratamento da ansiedade e da insônia aguda, devido ao seu efeito ansiolítico e hipnótico, além de causarem também ações sedativas e anticonvulsivantes estando, assim, entre as drogas mais prescritas no mundo (LUGOBONI et al., 2014).

Com base nisso, um estudo realizado por Kaim et al., em 1969, mostrou a eficácia dos BZD na prevenção dos sintomas apresentados por pacientes em abstinência de álcool (KATTIMANI; BHARADWAJ, 2013), pois os efeitos dos BZD estão relacionados ao seu mecanismo de ação, envolvendo o agonismo GABA, ou seja, mediando a transmissão sináptica inibitória no SNC, com o aumento da frequência de abertura dos canais de cloro ativados pelo GABA, potencializando a hiperpolarização (RANG et al., 2003). Os receptores GABA podem ser divididos em dois subtipos principais: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, sendo os receptores GABA<sub>A</sub> os principais responsáveis pela neurotransmissão inibitória no SNC. Com isso, os BZD atuam sobre os receptores GABA<sub>A</sub>, pois, necessitam da ligação do neurotransmissor GABA para exercerem seus efeitos, ou seja, são moduladores dos efeitos do GABA. Os receptores GABA são constituídos por duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ , o que resulta em uma diversidade de resposta farmacológica dos receptores GABA (CHARNEY; MIHIC, HARRIS, 2005).

Com isso, os BZD aliviam os sintomas da abstinência de álcool, reduzindo a frequência de crises e *delirium tremens* (DT), pois, através desse mecanismo, exercem seus efeitos de indução do sono, anticonvulsão, redução da ansiedade e da agressão, redução do tônus muscular e da coordenação (MURDOCH; MARSDEN, 2014). Apesar disso, os efeitos exercidos pelos BZD são dose/dependentes, podendo levar à tolerância e à posterior dependência. Devido ao alto risco de tolerância, o tratamento recomendado com BZD deve ser inicialmente com doses em intervalos fixos, seguido de uma diminuição gradual, podendo ser acrescidas doses adicionais, caso necessário, não devendo ser utilizado por um período superior a um mês (SACHDEVA; CHANDRA; DESHPANDE, 2014). Os BZD são eficazes na retirada do álcool, pois “imitam” suas ações no SNC, podendo ser perigosos quando o dependente ainda está fazendo o uso de álcool ou em sobredose, devido ao efeito sinérgico com o álcool, potencializando a inibição celular, podendo até causar depressão cardiorrespiratória (CHICK; NUTT, 2012).

Em relação à escolha do BZD para a desintoxicação varia conforme as características do dependente, como idade, comorbidades, entre diversos fatores e, devido ao grande índice de recaída durante a fase de desintoxicação, a droga ideal deve ter um início de ação rápida e prolongada, ampla margem de segurança, poucos efeitos colaterais, ausência de potencial de abuso e não acarretar uma sobrecarga às enzimas hepáticas (LEGGIO; KENNA; SWIGT, 2008). Nesse sentido, o clordiazepóxido e o diazepam são BZD de ação prolongada comumente utilizados, pois possibilitam uma retirada mais gradual quando comparados aos BZD de curta duração (PERRY, 2014). Os BZD de longa duração são indicados para os casos mais graves de abstinência, com a presença de delírios. Em longo prazo, os benzodiazepínicos não são utilizados devido ao alto potencial de abuso (BLONDELL, 2005).

Ainda quanto à escolha, para dependentes idosos e/ou com problemas hepáticos, é recomendada a utilização de BZD de curta a média duração, pois a função hepática reduzida pode prejudicar a capacidade do fígado em metabolizar a droga. Nesse sentido, o lorazepam é indicado para esses dependentes, podendo ser administrado com a dose máxima de 20mg/dia. Apesar dessa indicação, um cuidado especial deve ser dado aos pacientes idosos pois, com o avanço da idade, esses se tornam mais propensos a quedas, fraturas, confusão mental, perda de memória e problemas psiquiátricos (BLONDELL, 2005).

Em relação às mulheres grávidas, os BZD podem causar efeitos adversos no feto e no recém-nascido, como relaxamento dos músculos, sedação excessiva e incapacidade de mamar, podendo persistir na criança até duas semanas após o nascimento. Apesar disso, em doses terapêuticas, os BZD não parecem causar efeitos teratogênicos. Porém, seu uso crônico pode ser prejudicial ao bebê (BLONDELL, 2005).

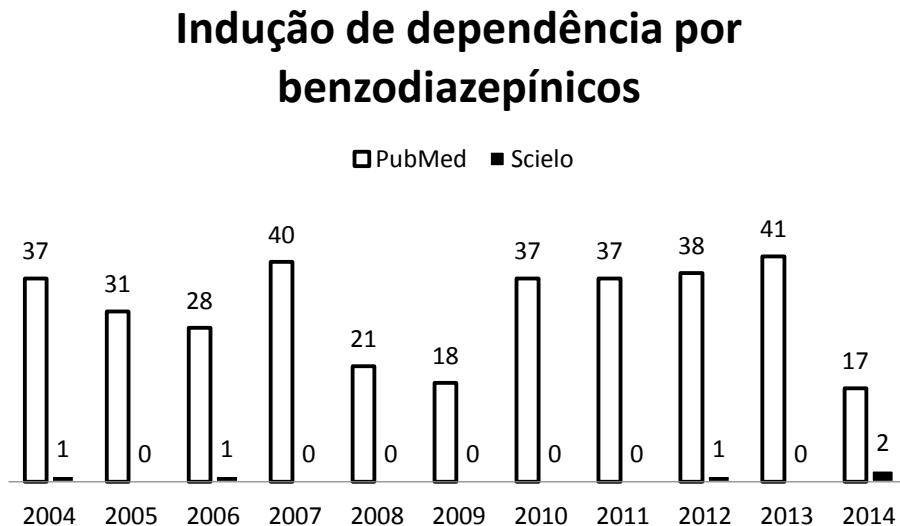
Apesar dos riscos dos BZD, o uso de anticonvulsivantes não possui eficácia comprovada que justifique sua utilização em substituição aos BZD. Porém, em alguns casos, como de abstinência leve, sua utilização pode ser preferível, pois causam menor sedação e não possuem potencial indutor de dependência e abuso (AUTHIER et al., 2009). Ao contrário dos anticonvulsivantes, devido ao risco de

indução de dependência, os BZD não são indicados para o tratamento de manutenção da SAA, por ser um tratamento de longa duração (BLONDELL, 2005).

A partir dos artigos selecionados, verificou-se a eficácia dos BZD na farmacoterapia da abstinência de álcool. Porém, não há um consenso sobre qual o tipo de BZD e o padrão de uso mais indicado, como dose, frequência e duração. Além disso, há um grande risco de potencial de abuso, visto que são medicamentos comumente utilizados para o tratamento de sintomas da abstinência, como insônia, ansiedade e outros. Com isso, deve-se ficar atento ao padrão de uso dessas drogas.

### 5.5 Indução de dependência por benzodiazepínicos

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 5.



**Figura 5.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a indução de dependência por benzodiazepínicos nas bases de dados PubMed e SciELO.

Apesar de sua segurança e eficácia, há restrições para o uso dos BZD, devido à incidência de efeitos adversos. Entre esses efeitos, podemos citar a diminuição da atividade psicomotora, perda de memória, além de levar à tolerância e

posterior dependência (AUCHEWSKI et al., 2004). Seu uso crônico pode provocar mudanças adaptativas no SNC de acordo com o mecanismo de ação dos BZD, havendo infrarregulação dos receptores GABA, levando à tolerância. Com isso, para se obter o efeito desejado, será necessário um aumento na dose, o que pode levar a uma dependência. A partir disso, caso ocorra uma interrupção abrupta, podem surgir sintomas de abstinência, contrários aos seus efeitos, como disforia, ansiedade, agitação, insônia, irritabilidade, tensão muscular e convulsões, sendo esses sintomas semelhantes à abstinência de álcool (STAHL, 2002).

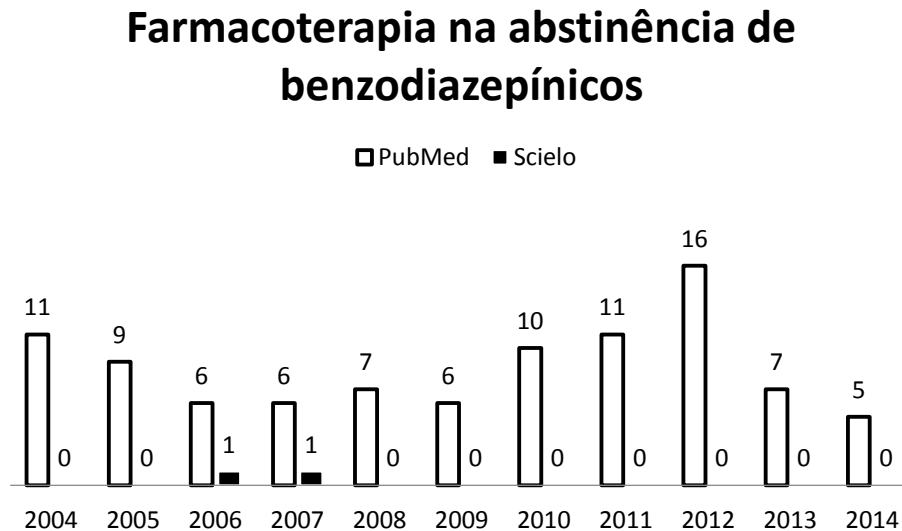
Dessa forma, a abstinência dos BZD caracteriza-se por sintomas como ansiedade, excitabilidade, insônia, alucinações, depressão, irritabilidade, falta de concentração, além de dor de cabeça, tremor, vertigem, fraqueza, fadiga, convulsões, entre outros iniciando, normalmente, entre 2-3 dias após a sua retirada (O'BRIEN, 2005).

Justamente por produzir rapidamente a tolerância e dependência, o uso de BZD é recomendado por tempo limitado. Os BZD normalmente aparecem como drogas secundárias de abuso, pois são bastante utilizadas no tratamento da dependência de outras drogas. Geralmente, a dependência de BZD é controlada diminuindo-se gradualmente a dose utilizada e/ou substituindo a medicação (O'BRIEN, 2005).

A partir dos artigos selecionados, observa-se que a dependência por BZD é um fator relevante no tratamento da dependência de álcool. Por isso, deve-se atentar à escolha do BZD (curta, média ou longa duração), além de orientar o dependente acerca dos riscos relacionados ao abuso dessas drogas. Além disso, deve-se atentar às complicações e/ou comorbidades clínicas e psiquiátricas apresentadas pelo dependente.

## **5.6 Farmacoterapia na abstinência de benzodiazepínicos**

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 6.



**Figura 6.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a farmacoterapia na abstinência de benzodiazepínicos nas bases de dados PubMed e SciELO.

O tratamento na abstinência de BZD inicia-se com a redução da frequência de uso da droga, da dose e/ou substituição por uma droga com maior tempo de duração (KHONG; SIM; HULSE, 2004). O diazepam, comparado a outros BZD, mostrou-se uma alternativa para tratar os pacientes em abstinência, por possuir rápida absorção e ter um metabólito (3-desmetil-diazepam) de longa duração (KHONG; SIM; HULSE, 2004).

Além disso, existem alternativas como o uso de antidepressivos e os estabilizadores de humor, que podem ser úteis para a retirada dos BZD, pois aliviam os sintomas causados pela abstinência de BZD. Nesse sentido, a carbamazepina é um anticonvulsivante utilizado para atenuar os efeitos da interrupção do uso de BZD. Porém, sua eficácia não foi comprovada (LADER; TYLEE; DONOGHUE, 2009).

Outro fármaco que interage com o sistema GABA-BZD é o flumazenil, um antagonista competitivo de receptores GABA, especificamente nas subunidades onde os BZD têm afinidade ( $\alpha$  e  $\gamma$ ), utilizado para reverter os efeitos dos BZD. Porém, devido ao seu mecanismo de ação, é utilizado para o tratamento de

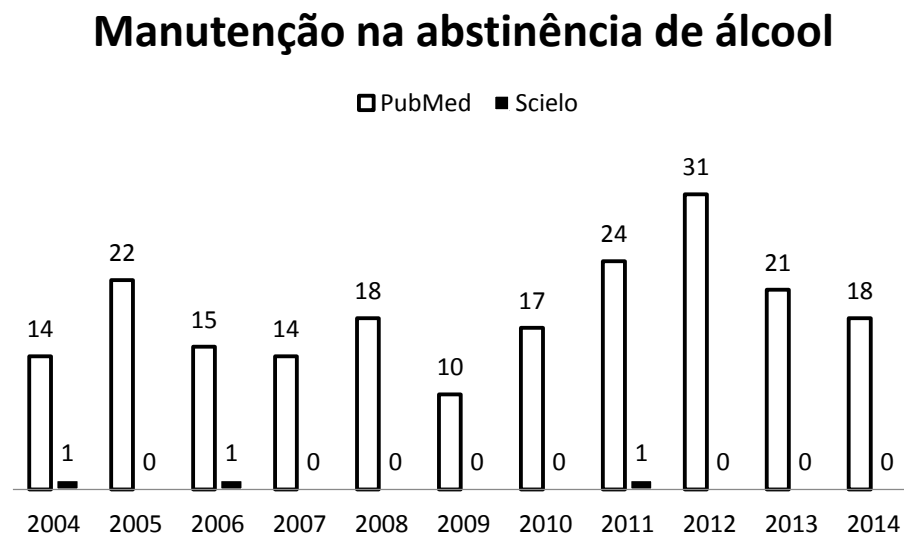
sobredose de BZD (intoxicação aguda), reversão da anestesia geral e procedimentos de reversão da indução de sedação, sendo utilizado em baixas doses por via intravenosa (CHARNEY; MIHIC; HARRIS, 2005).

Apesar da eficácia desses medicamentos, ainda existem estudos que buscam avaliar os benefícios para a utilização na retirada dos benzodiazepínicos (AUTHIER et al., 2009). Além do tratamento farmacológico, medidas não-farmacológicas são utilizadas para auxiliar na retirada dos benzodiazepínicos, como suporte psicológico ao dependente.

Apesar das evidências apontarem o uso de BZD apenas na fase de desintoxicação, observa-se uma extensão no uso dessas drogas também na fase de manutenção, corroborando o uso abusivo dessas drogas.

### 5.7 Manutenção na abstinência de álcool

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 7.



**Figura 7.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a manutenção da abstinência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

A terapia de manutenção na abstinência de álcool varia de acordo com as limitações de cada dependente e de como se realizou a fase de desintoxicação. Mas, em geral, o tratamento se baseia na farmacoterapia acompanhada ou não de psicoterapia, sendo o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato os medicamentos mais utilizados durante essa fase, aprovados pelo FDA para o tratamento de manutenção da abstinência de álcool. São os medicamentos de primeira escolha, devido aos seus mecanismos de ação, em geral, estarem relacionados com uma redução do impulso em consumir o álcool, ou seja, uma diminuição da fissura prevenindo, assim, possíveis recaídas (HILL, 2013).

Destarte, o mecanismo de ação do dissulfiram envolve uma inibição irreversível e inespecífica da enzima aldeído-desidrogenase, fazendo com que ocorra um acúmulo de acetaldeído no organismo. O dissulfiram é contra-indicado para dependentes que apresentam cirrose hepática e, por isso, recomenda-se monitorar a função hepática do dependente, pelo menos, a cada três meses (CASTRO; BALTIERI, 2004). É utilizado para controlar o impulso de beber do dependente. Porém, quando usado concomitantemente ao álcool, pode causar uma reação chamada álcool-dissulfiram, devido ao acúmulo de acetaldeído no organismo, que pode ocasionar dores de cabeça, náuseas, vômito e confusão mental (MELO; LOPES; ALVES, 2014).

Outro fármaco importante na fase de manutenção é a naltrexona, antagonista competitivo dos receptores opióides, sendo utilizada para atenuar os efeitos prazerosos causados pelo consumo de álcool, pois as sensações prazerosas do álcool são mediadas pela liberação de dopamina, estimulada indiretamente pela atividade opióide endógena causada pelo álcool. Assim como o dissulfiram, a naltrexona é contra-indicada para dependentes com doenças hepáticas agudas e crônicas. Além disso, deve-se fazer o teste da naloxona para descartar o uso recente de heroína pelo dependente pois, caso o dependente tenha feito uso de um agonista opióide, pode-se precipitar os sintomas da SAA. A dose terapêutica varia entre 25-100mg por dia, e é recomendada a utilização por um período médio de seis meses a um ano (KIM et al., 2013).

Ainda na fase de manutenção, o acamprosato, por ser um agonista parcial do glutamato, atua inibindo a atividade excitatória glutamatérgica em receptores do tipo



NMDA. Assim como a naltrexona, o acamprosato modula a atividade dopaminérgica, reduzindo o reforço positivo causado pelos efeitos prazerosos durante o uso de álcool. Não deve ser utilizado concomitantemente com alimentos, pois tem seu metabolismo prejudicado. É contra-indicado para pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática grave. A dose terapêutica é variável e deve ser mantido por um período médio de seis meses a um ano (KIM et al., 2013).

Em geral, todos os medicamentos possuem efeitos adversos semelhantes, como náuseas, vômitos, cefaleia, confusão mental, sonolência e outros (KIM et al., 2013). Outros medicamentos estão sendo estudados para o tratamento da dependência de álcool, dentre eles, o topiramato e o ondansetron. O topiramato reduz a fissura pelo álcool, pois também é um antagonista não-competitivo do receptor AMPA do glutamato, enquanto o ondansetron, é um antagonista competitivo do receptor 5-HT<sub>3</sub> (CASTRO; BALTIERI, 2004).

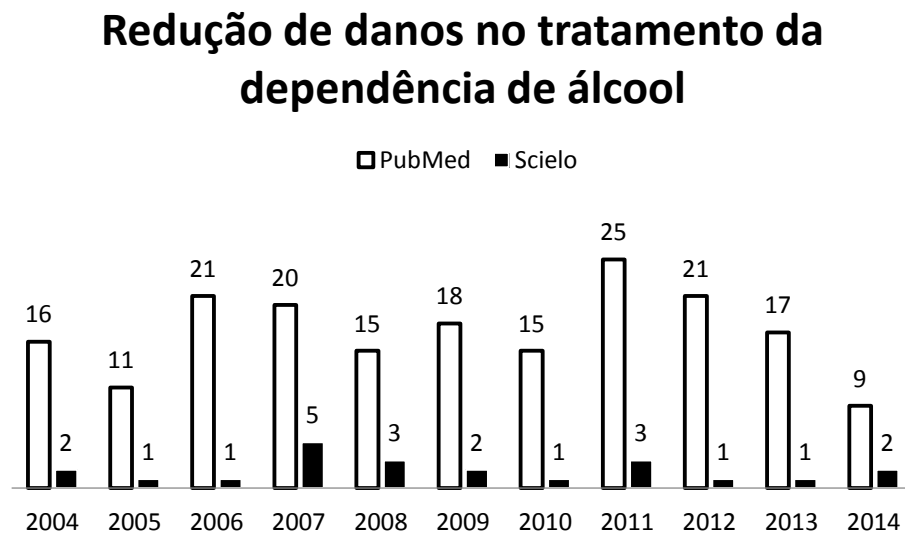
Além do tratamento farmacológico, a fase de manutenção pode incluir as intervenções psicossociais, que são amplamente utilizadas para os dependentes de álcool podendo ser iniciadas ainda na desintoxicação. Existem diversas modalidades de intervenções psicossociais, entre elas se encontram a terapia em grupo, terapia familiar, tratamento psicossocial individual e outros, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do dependente e a sua reinserção no meio social (KIM et al., 2013). Um estudo de Foa et al. (2013) destacou a importância da psicoterapia para o tratamento da dependência de álcool, dando ênfase ao incentivo à participação dos dependentes em sessões de terapia, devido ao baixo custo e ser bem tolerado pelo dependente (Foa et al., 2013). Apesar da alta taxa de desistência, os dependentes que se comprometem a realizar a psicoterapia parecem ter menor chance de recaída (BERNER et al., 2014).

Em suma, a fase de manutenção tem como objetivo principal a diminuição do risco de recaídas. Visto isso, os medicamentos aprovados pelo FDA (dissulfiram, naltrexona e acamprosato) mostraram-se eficazes para essa finalidade, apesar de possuírem diversos efeitos adversos complicando, assim, a adesão ao tratamento. Outro ponto importante de destacar é o acompanhamento psicoterapêutico de dependentes de álcool, no qual vários autores trouxeram a importância e a eficácia desse acompanhamento. A psicoterapia, além de auxiliar o dependente, auxilia os

familiares do mesmo, dando uma maior importância ao tratamento e uma maior possibilidade de se obter êxito na abstinência.

### 5.8 Redução de danos no tratamento da dependência de álcool

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 8.



**Figura 8.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre a redução de danos no tratamento da dependência de álcool nas bases de dados PubMed e SciELO.

Em estudo realizado por Paille e Martini (2014), há a proposta de uma estratégia de redução de danos e riscos no tratamento da dependência de álcool, a partir da redução do consumo de álcool, onde os dependentes que ainda não estão prontos para abster-se completamente podem tentar reduzir a quantidade até atingirem o seu objetivo (PAILLE; MARTINI, 2014). A redução no consumo de álcool está associada a um menor risco de mortalidade e morbidade para os dependentes de álcool, o que leva o indivíduo a um maior envolvimento com o tratamento, melhorando os resultados (MANN, 2004).

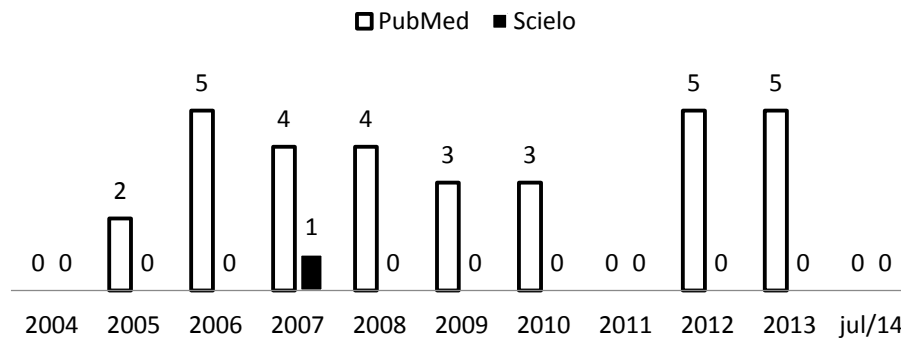
Além disso, também faz parte da redução de danos a orientação ao dependente sobre os problemas causados pelo consumo do álcool, antes que o uso abusivo se torne um transtorno mais grave. Dentre essas orientações, destacam-se a inclusão de atividades, como moderar o consumo do álcool, estratégias comportamentais de segurança, com ênfase ao risco de dirigir embriagado, aprender e praticar a recusar a bebida, entre outros (SKEWES; GONZALEZ, 2013).

A redução de danos no tratamento da dependência de álcool é de extrema importância para pacientes que ainda não estão dispostos a “abandonar” completamente a bebida. Alguns dependentes não conseguem aderir ao tratamento, por diversos motivos, sendo um deles os efeitos adversos causados pelos medicamentos. Com isso, a redução de danos torna-se uma alternativa mais humanizada, de acordo com a realidade do alcoolista.

### **5.9 Uso de outras modalidades de tratamento da dependência de álcool associadas à farmacoterapia**

Os dados relativos ao número de artigos correspondentes a esse tópico encontram-se na figura 9.

## Uso de outras modalidades de tratamento da dependência de álcool associadas à farmacoterapia



**Figura 9.** Número de artigos obtidos entre janeiro de 2004 e julho de 2014 sobre o uso de outras modalidades de tratamento da dependência de álcool associadas à farmacoterapia nas bases de dados PubMed e SciELO.

A dependência de álcool causa efeitos não apenas na saúde do dependente, mas também na família, no trabalho e na sociedade de uma forma geral (KUMAR; THOMAS, 2007). Uma alternativa a ser utilizada em conjunto à farmacoterapia é a psicoterapia. Há várias técnicas de psicoterapia, sendo a intervenção familiar uma delas, objetivando compreender e incentivar o papel da família na recuperação do dependente. A terapia familiar tem como objetivo reduzir a tensão no ambiente familiar e melhorar o funcionamento social do dependente, consistindo em psicoeducação, aconselhamento, terapia de casal e terapia familiar. A intervenção familiar mostrou-se útil para fornecer suporte aos dependentes e para ajudá-los a permanecerem no tratamento, pois busca, dentre outras coisas, evitar problemas com os cônjuges e/ou com os filhos dos dependentes (KUMAR; THOMAS, 2007).

Nesse sentido, as intervenções psicossociais associadas à farmacoterapia têm-se mostrado uma ferramenta importante para o tratamento da dependência de álcool, pois a motivação do paciente para aceitar o tratamento é um fator importante para sua eficácia (GAR BUTT, 2009). A psicoterapia deve levar em consideração os aspectos específicos de cada dependente, por exemplo, reintroduzir o dependente

na sociedade e no mercado de trabalho podem ser etapas importantes no tratamento (KOHNKE, 2009).

Além da farmacoterapia e da psicoterapia, existem outras alternativas de tratamento para a dependência de álcool. Uma delas é a acupuntura, método de tratamento complementar que teve origem na medicina tradicional chinesa e tem sido avaliada para o tratamento da dependência de álcool como um método complementar ao convencional. Em um estudo realizado por Cho e Whang (2009), concluiu-se que não foi possível avaliar a eficácia da acupuntura devido ao baixo número de ensaios realizados. Porém, os resultados satisfatórios incentivam a combinação da acupuntura com as terapias convencionais necessitando, assim, de mais estudos que comprovem a eficácia (CHO; WHANG, 2009).

Uma das modalidades de acupuntura é a acupuntura auricular, utilizada para tratar condições como insônia e depressão. Em um estudo realizado por Bergdahl, Berman e Haglund (2014), que avaliou pacientes durante a abstinência pós-aguda de substâncias ou dependência de drogas, houve uma redução nos sintomas de abstinência prolongada e uma melhora na qualidade do sono com o uso de acupuntura. Porém, concluiu-se que, apesar dos resultados positivos, novas pesquisas devem ser realizadas para comprovar a eficácia do método (BERGDAHL; BERMAN; HAGLUND, 2014).

Além da acupuntura, uma importante estratégia terapêutica para o tratamento do alcoolismo são os Alcoólicos Anônimos (AA), um programa de recuperação baseado nos “doze passos e doze tradições”, com o objetivo de auxiliar os alcoolistas na manutenção da sobriedade (CAMPOS, 2004). O AA possui um efeito positivo no tratamento da dependência de álcool, pois os dependentes, em muitos casos, são influenciados pelo próprio grupo social a voltar para o uso da bebida, mesmo que esse não seja seu desejo. Com isso, as reuniões do AA se tornam importantes, pois se baseiam em grupos de pessoas que também estão em abstinência (TERRA, 2011).

Uma outra alternativa surgiu a partir da eletroconvulsoterapia (ECT), um tratamento utilizado para doenças depressivas graves. O tratamento baseia-se em uma avaliação clínica, uma formulação e implementação do esquema de tratamento adequado a cada caso. A avaliação clínica do paciente inclui: avaliação diagnóstica,

de segurança, de comprometimento funcional e do ambiente de tratamento. Apesar da principal indicação da ECT ser direcionada a pacientes com transtorno depressivo grave, tornou-se uma terapia de estudo para a dependência de álcool, buscando o alívio dos sintomas apresentados pelo dependente em crise de abstinência (SALLEH et al., 2006).

Em resumo, os artigos abordados trazem a importância de diferentes técnicas psicoterápicas e outras modalidades no tratamento da dependência de álcool. A eficácia dessas terapêuticas foi comprovada em diversos estudos. Porém, nem todos os dependentes aderem a elas dificultando, assim, o tratamento.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos artigos analisados, constatou-se que o consumo de álcool se tornou um grave problema de saúde pública e um dos principais contribuintes para a mortalidade e morbidade no mundo. Apesar das estratégias farmacológicas e psicossociais utilizadas para o tratamento da dependência de álcool, a adesão a elas ainda representa um grande desafio para a saúde pública.

Além disso, a partir das informações apresentadas pelos gráficos acima, conclui-se que houve um crescimento ao longo dos anos no número de publicações para a maioria dos descritores avaliados, o que reflete a importância do tema.

Apesar da eficácia comprovada do uso de BZD na dependência de álcool, não há um padrão de uso específico. Os artigos analisados mostram que o esquema de tratamento a ser utilizado depende das condições apresentadas pelo dependente. Observou-se uma preferência na escolha de BZD de longa duração, em dose não especificada, podendo chegar até 20mg/dia, dependendo do BZD escolhido. Além disso, apesar da indicação do uso de BZD na desintoxicação ser de 1-3 dias, há divergências em relação a isso, devendo-se tomar cuidado com a duração de uso do BZD e sua retirada. Com isso, deve-se avaliar o dependente em relação aos sintomas apresentados e, com isso, escolher o esquema de tratamento de desintoxicação mais adequado a cada um.

A partir do esquema de tratamento escolhido para a desintoxicação da dependência de álcool, deve-se levar em consideração o alto potencial de indução que os BZD podem causar e, com isso, realizar o monitoramento do paciente durante o uso e retirada da droga.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDOLORATO, G.; MIRIJELLO, A.; LEGGIO, L.; FERRULLI, A.; LANDOLFI, R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. **CNS Drugs**, v.27, n.4, p. 287-299, 2013.
- AMARAL, R. A.; MALBERGIER, A.; ANDRADE, A. G. Manejo do paciente com transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativa na emergência psiquiátrica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 2, p. 104-111, 2010.
- APA (*American Psychiatric Association*), Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, 5<sup>a</sup> edição, p. 481-491, 2013.
- AUCHEWSKI, L.; ANDREATINI, R.; GALDURÓZ, J. C. F.; LACERDA, R. B. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.
- AUTHIER, N.; BALAYSSAC, D.; SAUTEREAU, M.; ZANGARELLI, A.; COURTY, P.; SOMOGYI, A. A.; VENNAT, B.; LLORCA, P. M.; ESCHALIER, A. Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 67, n. 1, p. 408-413, 2009.
- BERGDAHL, L; BERMAN, A. H.; HAGLUND, K.; Patients experience of auricular acupuncture during protracted withdrawal. **Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing**, v. 21, n. 2, p. 163-169, 2014.
- BERNARDIN, F.; MAHEUT-BOSSER, A.; PAILLE, F. Cognitive impairment of alcohol-dependent subjects. **La Revue du Practicien**, v. 64, n. 4, p. 462-465, 2014.
- BERNER, M. M.; WAHL, S.; BRUECK, R.; FRICK, K.; SMOLKA, R.; HAUG, M.; HOFFMAN, S.; REINHARD, I.; LEMÉNAGER, T.; GANN, H.; BATRA, A.; MANN, K. The place of additional individual psychotherapy in the treatment of alcoholism: A randomized controlled study in nonresponders to anticraving medication – results of the predict study. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 38, n. 4, p. 1118-1125, 2014.
- BLONDELL, R. D. Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. **American Academy of Family Physician**, v. 71, n. 3, p. 495-502, 2005.



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

BRITES, R. M. R.; ABREU, A. M. M.; PINTO, J. E. S. S. Prevalência de alcoolismo no perfil das aposentadorias por invalidez entre trabalhadores de uma universidade federal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 3, p. 373-380, 2014.

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

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. Tratamento farmacológico da dependência de álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 43-46, 2004.

CHARNEY, S. M.; MIHIC, J.; HARRIS, R. A. Fármacos que agem no sistema nervoso central. In\_\_\_\_\_. BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 11ª edição, ed. McGrawHill, cap. 17, p. 304-308, 2005.

CHICK, J.; NUTT, D. J. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 2, p. 205-212, 2012.

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

CLAPP, P. Current progress in pharmacologic treatment strategies for alcohol dependence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 4, p. 427-435, 2012.

COOPER, E.; VERNON, J. The effectiveness of pharmacological approaches in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS): a literature review. **Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing**, v. 20, n. 7, p. 601-612, 2013.

FERREIRA, L. N.; JÚNIOR, J. P. B.; SALES, Z. N.; CASOTTI, C. A.; JUNIOR, A. C. R. B. Prevalência e fatores associados ao consumo abusivo e à dependência de álcool. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 18, n. 11, p. 3409-3418, 2013.

FLEMING, S. M.; MIHIC, J.; HARRIS, R. A. Fármacos que agem no sistema nervoso central. In\_\_\_\_\_. BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **As Bases**

**Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman.** 11ª edição, ed. McGrawHill, cap. 18, p. 325-334, 2005.

FOA, E. B.; YUSKO, D. A.; MCLEAN, C. P.; SUVAK, M. K.; BUX, D. A.; OSLIN, D.; O'BRIEN, C. P.; RIGGS, D. S.; VOLPICELLI, J. Concurrent naltrexona and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD – A randomized clinical trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 5, p. 488-495, 2013.

FRIEDMANN, P. D.; ROSE, J. S.; SWIFT, R.; STOUT, R. L.; MILLMAN, R. P.; STEIN, M. D. Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: A double-blind, placebo-controlled trial. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 9, p. 1652-1660, 2008.

GALEA, S.; NANDI, A.; VLAHOV, D. The social epidemiology of substance use. **Epidemiologic Reviews**, v. 26, n. 1, p. 36-52, 2004.

GARBUTT, J. C. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 36, n. 1, p. 15-23, 2009.

GARDNER, T. J.; KOSTEN, T. R. Therapeutic options and challenges for substance of abuse. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 431-445, 2007.

GRAEFF, F. G. Abuso e Dependência de Drogas. In\_\_\_\_\_. GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. Ed. Atheneu, cap.10, p. 217-218, 2000.

HAO, W.; SU, Z.; LIU, B.; ZHANG, K.; YANG, H.; CHEN, S.; BIAO, M.; CUI, C. Drinking and drinking patterns and health status in the general population of five areas of China. **Alcohol and Alcoholism**, v. 39, p. 43-52, 2004.

HELZER, J. E.; BUCHOLZ, K. K., GOSSOP, M. A dimensional option for the diagnostic of substance dependence in DSM-V. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, v. 16, n. 1, p. 24-33, 2007.

HILL, K. P. After detoxification: levels of treatment for alcohol dependence. **American Family Physician**, v. 88, n. 9, p. 576, 2013.

HUGHES, D. W.; VANWERT, E.; LEPORI, L.; ADAMS, B. D. Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 32, n. 1, p. 112, 2013.

ISLAM, M. M.; CONIGRAVE, K. M.; DAY, C. A.; NGUYEN, Y.; HABER, P. S. Twenty-year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population. **Internal Medicine Journal**, v. 44, n. 1, p. 57-64, 2014.

JOHNSON, B. A.; SWIFT, R. M.; ADDOLORATO, G.; CIRAULO, D. A.; MYRICK, H. Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 2, p. 248-254, 2005.

JOMAR, R. T.; ABREU, A. M. M.; GRIEP, R. H. Padrões de consumo de álcool e fatores associados entre adultos usuários de serviço de atenção básica do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, vol. 19, n. 1, p. 27-38, 2014.

KÄHKÖNEN, S.; ZVARTAU, E.; LIPSANEN, J.; BONDARENKO, B. Effects of alcohol withdrawal on cardiovascular system. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 550-553, 2011.

KAMPMAN, K. M.; PETTINATI, H. M.; LYNCH, K. G.; XIE, H.; DACKIS, C.; OSLIN, D. W.; SPARKMAN, T.; SHARKOSKI, T.; O'BRIEN, C. P. Initiating acamprostate within-detoxification versus post-detoxification in the treatment of alcohol dependence. **Addictive Behaviors**, v. 34, n. 1, p. 581-586, 2009.

KATTIMANI S.; BHARADWAJ B. Clinical management of alcohol withdrawal: a systematic review. **Industrial Psychiatry Journal**, vol. 22, n. 2, p. 100-108, 2013.

KHONG, E.; SIM, M. G.; HULSE, G. Benzodiazepine dependence. **Australian Family Physician**, v. 33, n. 11, p. 923-926, 2004.

KIM, J. W.; LEE, B. C.; KANG, T. C.; CHOI, I. G. The current situation of treatment systems for alcoholism in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, n. 2, p. 181-189, 2013.

KIM, T. E.; LEE, E. J.; YOUNG, J. B.; SHIN, D. J.; KIM, J. H. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. **Science Direct**, v. 35, n. 2, p. 85-96, 2014.

KOHNKE, M. Treatment of alcoholism in Germany. **Annales Academiae Medicae Stetinensis**, v. 55, n. 1, p. 97-99, 2009.

KRAMPE, H.; STAWICKI, S.; HOEHE, M. R.; EHRENREICH, H. Outpatient long-term intensive therapy for alcoholics (olita): a successful biopsychosocial approach to the treatment of alcoholism. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 399-412, 2007.

KRUPITSKY, E. M.; RUDENKO, A. A.; BURAKOV, A. M.; SLAVINA, T. Y.; GRINENKO, A. A.; PITTMAN, B.; GUEORGUIEVA, R.; PETRAKIS, I. L.; ZVARTAU, E. E.; KRYSTAL, J. H. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 4, p. 604-611, 2007.

KUMAR, P. N. S.; THOMAS, B. Family intervention therapy in alcohol dependence syndrome: one-year follow-up study. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 200-204, 2007.

LADER, M.; TYLEE, A.; DONOGHUE, J. Withdrawing benzodiazepine in primary care. **CNS Drugs**, v. 23, n. 1, p. 19-34, 2009.

LEE, M. R.; LEGGIO, L. Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: rationale and evidence to date. **CNS Drugs**, v. 28, n. 1, p. 107-119, 2014.

LEGGIO, L.; KENNA, G. A.; SWIFT, R. M. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. **Science Direct**, v. 32, n. 5, p. 1106-1117, 2008.

LIKHITSATHIAN, S.; UTTAWICHAJ, K.; BOONCHAROEN, H.; WITTAYANOOKULLUK, A.; ANGKURAWARANON, C.; SRISURAPANONT, M. Topiramate treatment for alcoholic outpatients recently receiving residential treatment programs: a 12-week, randomized, placebo-controlled trial. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 133, n. 2, p. 440-446, 2013.

LIMA, D. R. Psiquiatria. In\_\_\_\_\_. **Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicológica**. Rio de Janeiro, editora Médica e Científica, cap. 8, p. 438, 2004.

LUGOBONI, F.; MIRIJELLO, A.; FACCINI, M.; CASARI, R.; COSSARI, A.; MUSI, G.; BISSOLI, G.; QUAGLIO, G.; ADDOLORATO, G. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 142, p. 105-109, 2014.

LUIS, M. A. V.; LUNETTA, A. C. F.; FERREIRA, P. S. Protocolo para avaliação da síndrome de abstinência alcoólica por profissionais de enfermagem em serviços de emergência: um teste piloto. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 21, n. 1, p. 39-45, 2008.

MACIEL, C.; KERR-CORRÊA, F. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 47-50, 2004.

MAINEROVA, B.; PRASKO, J.; LATALOVA, K.; AXMANN, K.; CERNA, M.; HORACEK, R.; BRADACOVA, R. Alcohol withdrawal delirium – diagnosis, course and treatment. **Biomedical Papers**, v. 156, 2013.

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

MCKEON, A.; FRYE, M. A.; DELANTY, N. The alcohol withdrawal syndrome. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 854-862, 2008.

MELO, R. C.; LOPES, R.; ALVES, J. C. A case of psychosis in disulfiram treatment for alcoholism. **Case reports in psychiatry** [On Line], 2014. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/561092>>. Acesso em 10/11/2014, 2014.

MURDOCH, J.; MARSDEN, J. A “symptom-triggered” approach to alcohol withdrawal management. **British Journal of Nursing**, v. 23, n. 4, p. 198-202, 2014.

O'BRIEN, C. P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 28-33, 2005.

PAILLE, F.; MARTINI, H. Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 5, n. 1, p. 87-94, 2014.

PAPARRIGOPOULOS, T.; TZAVELLAS, E.; KARAIKOS, D.; KOURLABA, G.; LIAPPAS, I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. **BMC Psychiatric**, v. 11, n. 1, p. 11-41, 2011.

PERRY, E. C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. **CNS Drugs**, v. 28, n. 4, p. 401-410, 2014.

PICCI, R. L.; OLIVA, F.; ZUFFRANIERI, M.; VIZZUSO, P.; OSTACOLI, L.; SODANO, A. J.; FURLAN, P. M. Quality of life, alcohol detoxification and relapse: Is quality of life a predictor of relapse or only a secondary outcome measure? **Quality of Life Research**, v. 23, n. 10, p. 2757-2767, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. In\_\_\_\_\_. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K.; **Farmacologia**. ed Elsevier, cap. 36, p. 589-590, 2003.

RITVO, J. I.; PARK, C. The psychiatric management of patients with alcohol dependence. **Psychiatric Manifestations of Neurologic Disease**, v. 9, n. 1, p. 381-392, 2007.

RONZANI, T. M.; FURTADO, E. F. Estigma social sobre o uso do álcool. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 4, p. 326-332, 2010.

SACHDEVA, A.; CHANDRA, M.; DESHPANDE, S. N. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. **Alcohol and Alcoholism**, v. 49, n. 3, p. 287-291, 2014.

SALLEH, M. A.; PAPAKOSTAS, I.; ZERVAS, I.; CHRISTODOULOU, G. Eletroconvulsoterapia : critérios e recomendações da Associação Mundial de Psiquiatria. **Revista de Psiquiatria Clínica**, vol. 33, n. 5, p. 262-267, 2006.

SARASA-RENEDO, A.; SORDO, L.; MOLIST, GEMMA.; HOYOS, J.; GUITART, A. M.; BARRIO, G. Principales danos sanitarios y sociales relacionados con el consumo de álcool. **Revista Española de Salud Pública**, v. 88, n. 4, p. 469-491, 2014.

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

STAHL, S. M. Psicofarmacologia da recompensa e drogas de abuso. In\_\_\_\_\_.  
STAHL, S. M.; **Psicofarmacologia – Base Neurocientífica e Aplicações Práticas**.  
Ed Medsi, 2ª edição, cap. 13, p. 516-520, 2002.

TERRA, M. B. A consistência interna e fator de estrutura da escala de adesão para  
alcoólicos anônimos. **Estudos de Psicologia**, vol. 28, n. 1, p. 107-113, 2011.

VIEIRA, D. L; RIBEIRO, M; ROMANO, M; LARANJEIRA, R. R. Álcool e  
adolescentes: estudo para implementar políticas municipais. **Revista de Saúde  
Pública**, vol. 41, n. 3, p. 396-403, 2007.