

DANILO ANTONIO BALTIERI

**Utilização do acamprosato no tratamento de  
dependentes de álcool**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade

SÃO PAULO  
2002

## Dedicatória

Aos meus pais,

Bernadete Bontorim e Antonio Baltieri

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade, que me incentivou e apoiou desde o início da minha carreira psiquiátrica.

Ao Prof. Dr. Sérgio Nicastrí, pelo auxílio e estímulo indispensáveis.

À Profa. Dra. Sandra Scivoletto, pelo apoio e interesse durante toda a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos da Costa Leite, pela amizade, estímulo e auxílio.

À equipe do GREa, Suzy Eliane Andrade Cúria, Celi de Lima Jover, Daniele Cristina Chiaradia, Luciana Rocha Monte Alto, Roberta Kimie Yamamoto e Ednei Rufino de Souza, pela ajuda constante e pelos bons momentos no decorrer deste trabalho.

Ao Gerson Lourenço dos Santos, pelo apoio logístico.

À Leila Mara Giachetti, pela revisão do vernáculo.

Aos meus mestres da graduação e pós-graduação que contribuíram para a minha formação profissional.

A todos os pacientes que permitiram compartilhar comigo suas derrotas e seus sucessos.

## SUMÁRIO

**Resumo**

**Summary**

<b>1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Álcool – Aspectos Gerais</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Álcool – Aspectos Históricos</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Álcool – Aspectos Epidemiológicos</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Álcool – Aspectos Farmacocinéticos</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Álcool – Aspectos Neuroquímicos</b>	<b>9</b>
<b>1.6 Álcool – Aspectos Clínicos</b>	<b>12</b>
<b>1.6.1 – Intoxicação Alcoólica</b>	<b>12</b>
<b>1.6.2 – Uso Nocivo</b>	<b>13</b>
<b>1.6.3 – Síndrome de Dependência</b>	<b>14</b>
<b>1.6.4 – Síndrome de Abstinência</b>	<b>15</b>
<b>1.6.5 – Alucinação Alcoólica</b>	<b>16</b>
<b>1.6.6 – Transtorno Amnésico</b>	<b>16</b>
<b>1.6.7 – Intoxicação Idiossincrática</b>	<b>17</b>
<b>1.6.8 – Síndrome de Wernicke</b>	<b>17</b>
<b>1.6.9 – Síndrome de Korsakoff</b>	<b>18</b>
<b>1.6.10 – Mielinólise Central Pontina e Doença de                                 Marchiafava Bignami</b>	<b>18</b>
<b>1.6.11 – Síndrome Demencial</b>	<b>19</b>

<b>1.7</b>	<b>Álcool – Aspectos do Tratamento</b>	<b>19</b>
1.7.1	– Ansiolíticos	22
1.7.2	– Agentes Serotoninérgicos	22
1.7.2.1	– Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	23
1.7.2.2	– Agonistas Parciais de 5-HT <sub>1</sub>	23
1.7.2.3	– Antagonista de 5-HT <sub>2</sub>	24
1.7.2.4	– Antagonista de 5-HT <sub>3</sub>	24
1.7.3	– Agentes Dopaminérgicos	25
1.7.3.1	– Antagonistas Dopaminérgicos	25
1.7.3.2	– Agonistas Dopaminérgicos	26
1.7.4	– Dissulfiram	26
1.7.5	– Agentes Opióides	27
1.7.6	– Acamprosato	29
1.7.6.1	– Aspectos Farmacodinâmicos	29
1.7.6.2	– Toxicidade	31
1.7.6.3	– Ensaios Clínicos	33
1.7.6.4	– Aspectos Farmacocinéticos	36
1.7.6.5	– Efeitos Colaterais	37
1.7.6.6	– Interações Medicamentosas	37
1.7.6.7	– Associação Medicamentosa	37
<b>2.</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>39</b>
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>39</b>
<b>4.</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>40</b>
4.1	GREa-IPq-HCFMUSP	40

<b>4.2 PROJETO DE PESQUISA</b>	<b>41</b>
<b>4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA</b>	<b>46</b>
<b>4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>47</b>
<b>4.5 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>56</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>57</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>85</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>102</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>103</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>140</b>

**BALTIERI, D. A. Utilização do acamprosato no tratamento de dependentes de álcool.** São Paulo, 2002. 166p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

## Resumo

A eficácia e a segurança do acamprosato foram avaliadas no tratamento ambulatorial de setenta e cinco pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 59 anos, com diagnóstico de dependência de álcool pelo CID-10. O estudo foi controlado duplo-cego, com duração de 24 semanas. Transtornos clínicos e/ou psiquiátricos que necessitassem de internação, uso de medicação psiquiátrica, quadros psicóticos prévios independentes do consumo de álcool e hipersensibilidade ao acamprosato foram critérios de exclusão. Após um período de desintoxicação de uma semana, os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o primeiro grupo recebeu acamprosato (6 comprimidos de 333 mg por dia durante 12 semanas), e o segundo recebeu placebo (6 comprimidos por dia durante 12 semanas). Após as primeiras 12 semanas, os pacientes continuaram o tratamento por mais 12 semanas sem uso de medicação. Os grupos foram comparados quanto a sintomas depressivos, uso de álcool, efeitos colaterais das medicações, exames laboratoriais e tempo de abstinência contínuo.

25% dos pacientes que estavam recebendo acamprosato e 20% dos pacientes que estavam recebendo placebo foram excluídos do seguimento.

Os pacientes que receberam acamprosato mostraram maior taxa de abstinência contínua no final das 24 semanas de tratamento quando comparados aos que receberam placebo (57% versus 25%,  $p=0,014$ ), e tiveram uma duração média de abstinência contínua de 18,8 semanas enquanto o grupo placebo teve uma duração média de abstinência contínua de 12 semanas ( $p=0,003$ ).

Efeitos colaterais foram registrados.

O acamprosato mostrou-se ser seguro e eficaz no tratamento de pacientes dependentes de álcool e na manutenção da abstinência durante 24 semanas.



**BALTIERI, D.A. Use of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients.** São Paulo, 2002. 166p. Dissertação (Mestrado).  
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

### Summary

The efficacy and security of acamprosate were evaluated in the treatment of 75 men, between 18 and 59 years of age, with diagnosis of alcohol dependence by ICD-10. It was a double-blind, placebo controlled study, 24 weeks long.

Patients with disorders that should be treated in an inpatient setting, using psychiatric medications, relating previous psychoses without alcohol use and with hypersensitivity to acamprosate were excluded. After a one-week detoxification period, the patients were randomly divided in two groups: the first group received acamprosate (6 tablets of 333 mg a day during 12 weeks) and the second group received placebo (6 tablets during 12 weeks). After the first 12 weeks, the patients continued the follow-up for 12 weeks more without medication. The groups were compared in terms of depressive symptoms, use of alcohol, side effects of medications and laboratory tests.

25% of patients who were receiving acamprosate dropped out, whereas 20% of the placebo-treated patients dropped out of the study. Patients who were receiving acamprosate showed significantly higher continuous abstinence rate within the 24 weeks of treatment compared with patients who were assigned to placebo treatment (57% versus 25%,  $p=0,014$ ), and they had significantly longer mean abstinence duration of 18,8 weeks versus 12 weeks abstinent ( $p=0,003$ ). Few side effects were related.

Acamprosate proved to be safe and an effective aid in the treatment of alcohol dependent patients and in maintaining the abstinence of patients during 24 weeks.

**“Muitíssimo se ganha quando se pode submeter uma multiplicidade de investigações à fórmula de um único problema”**

**(Immanuel Kant)**

**“Quem já perguntou à tese e à antítese se desejam se transformar em síntese ?”**

**(Stanislaw J. Lee)**

## 1.INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 ÁLCOOL – ASPECTOS GERAIS

As bebidas alcoólicas, caracterizadas pela presença do álcool etílico ou etanol ( $C_2H_5OH$ ), distribuem-se em três grupos:

a)bebidas fermentadas – vinho, cerveja, cidra, cauim – as mais antigas (já lembradas pelo Código de Hamurabi), sendo as de menor concentração em álcool etílico, obtidas pela fermentação natural de carbo-hidratos;

b)bebidas destiladas – aguardente, vodca, conhaque, uísque – de história mais recente do que o primeiro grupo, com maior concentração alcoólica, e obtidas pela destilação das bebidas fermentadas;

c)bebidas alcoolizadas – vinho do porto, vinho madeira – bebidas fermentadas, em que se carregou, artificialmente, na dose do etanol (ALMEIDA JÚNIOR ; COSTA JÚNIOR, 1996).

O quadro abaixo mostra a proporção, em álcool absoluto, de algumas bebidas alcoólicas:

<i>BEBIDA</i>	<i>% DE ÁLCOOL</i>
CERVEJA	3,5 a 6
VINHO DE MESA	10 a 14
CIDRA	5 a 6
CHAMPAGNE	10 a 15
VINHO DO PORTO	20
VINHO MADEIRA	19 a 24
AGUARDENTE	38 a 53
UÍSQUE	40 a 50
CONHAQUE	45 a 48
KIRSH	50
ABSINTO	59
LICORES EM GERAL	50

O álcool etílico ou etanol é uma bebida consumida, muitas vezes, como alimento ou remédio, possuindo rico significado simbólico quando utilizado em rituais sociais, culturais ou religiosos (EDWARDS et al, 1999).

O etanol é, de uma forma geral, um produto da fermentação de carbo-hidratos presentes em vegetais, sendo que suas atividades euforizantes e intoxicantes são conhecidas por inúmeros povos em todo mundo há milhares de anos.

### 1.2 ÁLCOOL - ASPECTOS HISTÓRICOS

O interesse dos seres humanos pelas substâncias psicoativas parece ser tão antigo quanto à própria existência do planeta. O álcool, talvez, seja a droga mais antiga utilizada pela espécie humana, havendo vestígios da sua existência desde períodos paleolíticos (WESTERMEYER, 1991).

Acredita-se que, há mais de 7.000 anos antes de Cristo, o vinho já era fabricado em certas regiões do Oriente Médio. No Egito e na Assíria, festas de veneração aos deuses da agricultura culminavam em bebedeiras coletivas que duravam dias seguidos. Conforme os Egípcios, o deus Osíris teria ensinado os homens a cultivar a videira e a cevada para a fabricação de bebidas capazes de “inspirar a alma” (FERNANDES ; FERNANDES, 2002).

Já o abuso do álcool parece ser reconhecido como um problema sério entre numerosos grupos humanos há muito tempo, sendo que os muçulmanos, até agora, têm sido os mais bem-sucedidos em sua erradicação (seguidos pelos budistas). Em contrapartida, o hinduísmo primitivo favorecia grandes ingestões do inebriante *soma*. Tácito, o historiador romano autor de ‘Anais e

História’, descreveu os germanos do século I como viciados em álcool. Alguns séculos depois, os anglo-saxões, descendentes dos germanos, trouxeram a bebida em proporções epidêmicas para a Bretanha: Teodoro, arcebispo de Canterbury, sentiu a necessidade de lançar um forte ataque contra isso no século VIII. Parece que as tribos de Gana, no século XIX, tinham em alta conta a embriaguez contínua, assim como os ingleses do século XVIII. Os dinamarqueses também tinham fama de grandes bebedores, assim como os índios pueblo e (por razões religiosas) os ainu do Japão, devotos do saquê. Movimentos antialcoólicos remontam a Sansão (THOMSON, 2002).

*“Toma, pois, muito cuidado; não bebas doravante nem vinho, nem bebida forte, e não comas coisa alguma impura, porque vais conceber e dar à luz um filho” (Juízes, 13: 4).*

Apesar dos relatos bíblicos do consumo de álcool, foi somente a partir do século XVIII, que o conceito de beber excessivamente teve descrição clínica na literatura. Benjamim Rush, nos Estados Unidos da América, e Thomas Trotter, na Inglaterra, introduziram o conceito de alcoolismo na comunidade médica, começando a relacionar o consumo excessivo do álcool com o conceito de doença. Até a metade do século XIX, outros pesquisadores tiveram influência sobre a descrição do alcoolismo na literatura: Bruhl-Cramer, na Rússia, descreveu a dipsomania como um desejo anormal

involuntário em relação ao álcool; Esquirol, na França, considerava o alcoolismo como uma monomania sem delírio; e Magnus Clauss, na Suécia, descreveu o alcoolismo crônico, considerando como uma condição de intoxicação crônica na qual sintomas psiquiátricos, somáticos e mistos surgiam (LARANJEIRA ; NICASTRI, 1996). Os anos que se seguiram mostraram uma profunda preocupação com o consumo excessivo do álcool etílico e, conseqüentemente, uma grande produção de idéias sobre o problema e muitas classificações de alcoolismo em vários países. Bowman e Jellinek analisaram várias classificações de alcoolismo e elaboraram, em 1960, uma espécie de tipologia do alcoolismo:

- a) tipo alfa: o álcool é utilizado como uma forma de “tratar” o desconforto. Não há o beber excessivo ou descontrolado;
- b) tipo beta: o alcoolismo é manifestado por complicações físicas, mas não ocorre dependência e síndrome de abstinência;
- c) tipo gama: o alcoolismo é manifestado por tolerância, beber descontrolado e sintomas de abstinência;
- d) tipo delta: esta fase é similar ao tipo gama, mas o alcoolista não consegue manter nenhum período de abstinência;
- e) tipo ípsilon: esta fase é o alcoolismo periódico, caracterizado pela ingestão maciça e intermitente de álcool, como na dipsomania (JELLINEK, 1960).

Há alguns anos, o alcoolismo era evidenciado como um problema incurável, relacionado à deficiências de caráter, identificado pelo descontrole, impulsividade e postura de um indivíduo fraco que bebe por ócio. Hoje, entende-se o alcoolismo como um fenômeno emergente, que surge em uma rede causal complexa, onde interagem fatores biológicos, genéticos, sociais, culturais e psicológicos, sendo compreendido como uma doença (JANICAK et al, 1995).

### 1.3 ÁLCOOL – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos epidemiológicos americanos indicam que a dependência de álcool afetará 10% da população em algum momento das suas vidas, sendo que os homens serão mais afetados do que as mulheres (GARBUTT et al, 1999).

Em estudo realizado em 1984, nos Estados Unidos da América, cerca de 14% da população podia ser considerada dependente de álcool (ROBINS et al, 1984). Em outro estudo, em 1997, no mesmo país, 13,3% da população podia ser considerada dependente desta substância (GRANT, 1997).

Segundo a Eurocare (1999), a Europa é a região no mundo que mais produz e consome bebidas alcoólicas. Em Portugal, por exemplo, 300 a 500 mil indivíduos (de um total de 9,2 milhões de habitantes) são dependentes do



álcool etílico. Na França, cerca de 2 milhões de pessoas (de um total de 58,3 milhões de habitantes) podem ser consideradas dependentes dessa substância.

Já no Brasil, conforme o Centro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – CEBRID (CARLINI et al, 2001), o uso na vida de álcool foi de 68,7%, porcentagem bem menor do que o levantamento domiciliar realizado nos Estados Unidos da América, no ano de 2000, onde o uso na vida de álcool foi de 81%. Há uma estimativa de cerca de 11,2% de população dependente de bebidas alcoólicas no Brasil, o que representa 5.283.000 pessoas.

Várias mazelas sociais são, freqüentemente, associadas ao uso indevido de etanol. Em vários países, o álcool é responsável por 30 a 50% dos acidentes graves e fatais de trânsito (MARIN ; QUEIROZ, 2000; GAZAL-CARVALHO et al, 2002). O consumo desta substância tem sido associado à perpetração de 50% de todos os homicídios, mais de 30% dos suicídios e tentativas de suicídio, e a uma ampla gama de comportamentos violentos (MINAYO ; DESLANDES, 1998). Tem sido verificado que o consumo de bebidas alcoólicas precede comportamentos sexuais criminosos tanto entre os agressores quanto entre as vítimas dos atos ilícitos, em cerca de 34 a 72% dos casos (TAYLOR, 1995).

#### 1.4 ÁLCOOL – ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

O álcool etílico é lipossolúvel e rapidamente absorvido na circulação sangüínea, através do estômago, intestino delgado e cólon. O tempo para atingir a concentração sangüínea máxima é de 30 a 90 minutos. O índice de absorção do álcool é influenciado por várias razões:

a)Fatores que aceleram a absorção do álcool: alta concentração alcoólica das bebidas, presença de dióxido de carbono e bicarbonato em bebidas efervescentes;

b)Fatores que retardam a absorção do álcool: presença de alimento no estômago, temperatura corporal baixa, exercício físico, presença de açúcar nas bebidas alcoólicas (EDWARDS, 1999).

Cerca de 90% do etanol são metabolizados e o restante é eliminado pelos rins ou pelo ar expirado. O metabolismo ocorre quase totalmente no fígado, principalmente por uma via que envolve oxidações sucessivas, inicialmente a acetaldeído e, em seguida, a ácido acético. Como o etanol é, em geral, consumido em altas doses, isto representa uma carga substancial para os sistemas oxidativos do fígado, os quais exibem uma cinética de saturação, de tal forma que a fração do álcool etílico metabolizada diminui, à medida que a concentração do etanol que chega ao fígado aumenta. Nestas situações, nada

incomuns, muito do álcool etílico não metabolizado chega à circulação sanguínea (RANG et al, 2000).

### 1.5 ÁLCOOL – ASPECTOS NEUROQUÍMICOS

Farmacologicamente, o álcool é um depressor do sistema nervoso central, provocando uma desorganização geral da transmissão dos impulsos nas membranas excitáveis. Possivelmente, alguns dos seus efeitos são mediados por um mecanismo mais específico envolvendo receptores glutamatérgicos (NMDA) e gabaérgicos (GABA), sistemas serotoninérgicos (5-HT), opióides e dopaminérgicos ( KAPLAN ; SADOCK, 1998 ; TABAKOFF ; HOFFMAN, 1992 ).

Em relação às propriedades físicas das membranas neuronais, vários estudos apontam para a capacidade dos álcoois em alterar a estrutura das membranas lipídicas, aumentando a sua fluidez, dada sua propriedade lipofílica. Entretanto, as conseqüências neurofisiológicas desta ação ainda não estão bem definidas (RANG, 2000).

Em relação à perturbação na atividade elétrica neuronal, sabe-se que altas doses de etanol inibem a atividade elétrica das células de Purkinge. O álcool etílico inibe a atividade de várias regiões cerebrais, como núcleo da rafe, oliva inferior, locus coeruleos, hipocampo, neurônios da região septal medial.

Entretanto, em determinadas áreas, como área tegmental ventral, substância nigra e núcleo accumbens, ricas em dopamina, o etanol aumenta a atividade espontânea, talvez por pura desinibição, já que o etanol é estritamente depressor. Provavelmente, esta ativação nestas regiões medeia as propriedades de reforço relacionadas à dopamina. De uma forma geral, o etanol deprime a transmissão sináptica, interferindo, inclusive, com a plasticidade sináptica (DILDY-MAYFIELD ; HARRIS, 1995).

Em relação à atividade dos neurotransmissores, o etanol reduz a atividade do receptor de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), bem como inibe a produção do segundo mensageiro, GMPc, mediado pelo receptor. Com o uso crônico de etanol ocorre um aumento dos sítios de ligação do glutamato nos receptores NMDA, bem como um “up-regulation” (aumento do número) destes receptores, explicando a hiperatividade glutamatérgica que ocorre na síndrome de abstinência alcoólica. Outros receptores de glutamato, o Kainato e o AMPA (ácido alpha-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), também sofrem a inibição induzida pelo consumo crônico de etanol, embora em menor escala do que o NMDA (DILDY-MAYFIELD; HARRIS, 1995 ; STHAL, 2000).

O etanol potencializa a ação do GABA (ácido gama-amino-butírico), que é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, atuando

sobre os receptores GABA<sub>A</sub> de maneira semelhante aos benzodiazepínicos. Entretanto, seu efeito sobre estes receptores é menor e menos consistente do que os benzodiazepínicos (RANG et al, 2000).

Com o uso crônico de etanol, ocorrem algumas alterações no sistema gabaérgico, a saber:

- a) redução da capacidade do etanol em estimular a ação do GABA;
- b) diminuição da capacidade de um agonista benzodiazepínico em potencializar a atividade gabaérgica;
- c) redução da densidade de mRNA relacionado ao local de ação dos benzodiazepínicos e etanol;
- d) não há evidência de um “down-regulation” (diminuição do número) para receptores GABA<sub>A</sub> em usuários crônicos de etanol (DILDY-MAYFIELD ; HARRIS, 1995).

Tem sido postulado que o consumo de álcool etílico exerça influência sobre os sistemas serotoninérgicos. Atualmente, tem-se constatado um aumento da atividade dos receptores 5-HT<sub>3</sub> induzido pelo etanol. Entretanto, ainda há várias questões a serem respondidas em relação à influência do etanol nos sistemas serotoninérgicos (BUYDENS-BRANCHEY et al, 1989).

O álcool etílico também afeta os canais de cálcio em concentrações fisiologicamente relevantes. Agudamente, inibe o fluxo de cálcio

intraneuronal. Cronicamente, além do aumento na densidade dos canais de cálcio, ocorre aumento do fluxo intraneuronal (STAHL, 2000).

Em relação aos opióides, há evidências do aumento da atividade opióide após o uso do álcool etílico. Em pacientes com uma história familiar de alcoolismo, a ingestão de etanol está associada a um concomitante aumento dose-dependente dos níveis de  $\beta$ -endorfina (GIANOULAKIS, 1996).

## 1.6 ÁLCOOL – ASPECTOS CLÍNICOS

Em função da alta frequência do uso do álcool e dos inúmeros riscos à saúde advindos deste consumo, vários estudos têm sido feitos objetivando uma melhor compreensão dos problemas relacionados ao alcoolismo e das suas formas de tratamento.

São vários os quadros psiquiátricos e neuropsiquiátricos advindos do consumo do álcool.

### *1.6.1 Intoxicação Alcoólica*

Em função da grande aceitação social do uso do álcool etílico, a Intoxicação Alcoólica é a mais freqüente forma de transtorno mental associado ao consumo de bebidas alcoólicas. O consumo excessivo de etanol pode causar euforia, diminuição da atenção, prejuízo do julgamento, irritabilidade,

depressão, labilidade emocional, lentificação psicomotora, sonolência, redução do nível da consciência e, eventualmente, coma (JANICAK et al, 1995 ).

Pode-se realizar uma correlação entre a concentração sérica de etanol e as alterações do comportamento, em pessoas que não desenvolveram tolerância à substância:

- a)níveis entre 50 a 100 mg/dl: euforia e incoordenação motora;
- b)níveis entre 100 a 200 mg/dl: fala embriagada, ataxia, tonturas, náuseas;
- c)níveis entre 200 a 300 mg/dl: letargia, discurso incoerente, agressividade;
- d)níveis entre 300 a 400 mg/dl: estupor ou coma;
- e)níveis superiores a 500 mg/dl: depressão respiratória e morte (FRANÇA, 2001).

### *1.6.2 Uso Nocivo*

Os critérios para o diagnóstico de Uso Nocivo estão baseados nas evidências de prejuízo do funcionamento social, legal, interpessoal e ocupacional. Segundo a Classificação de Transtornos Mentais e do Comportamento da CID-10 (OMS, 1993), este quadro é caracterizado por um padrão de uso de álcool que está causando dano físico ou mental ao usuário. Padrões de uso nocivo estão, frequentemente, associados à conseqüências sociais diversas de

vários tipos. Os sintomas que caracterizam este quadro nunca satisfizeram os critérios de Dependência ao Álcool.

### *1.6.3 Síndrome de Dependência*

Já o quadro de Síndrome de Dependência ao Álcool é diagnosticado a partir de um conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, no qual o uso do álcool alcança prioridade muito maior para o usuário do que outros comportamentos que antes tinham maior valor. O diagnóstico definitivo deve ser feito somente se três ou mais dos seguintes requisitos tiverem sido exibidos em algum momento durante o ano anterior:

- 1) existe um desejo persistente ou senso de compulsão para consumir a substância;
- 2) síndrome de abstinência;
- 3) dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância em termos do seu início, término ou níveis de consumo;
- 4) tolerância;
- 5) abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou tomar a substância ou para se recuperar dos efeitos da mesma;



6) persistência no uso do álcool, a despeito da evidência clara de conseqüências nocivas advindas do consumo.

#### *1.6.4 Síndrome de Abstinência*

A Síndrome de Abstinência ao Álcool é caracterizada, clinicamente, por tremores, irritabilidade, insônia, náusea, vômito, hiperatividade autonômica, ansiedade, humor depressivo, aumento da temperatura corporal. Esses sintomas, que caracterizam uma abstinência leve, podem evoluir para alucinações ou ilusões táteis, visuais ou auditivas, em geral transitórias, ocorrendo, por vezes, episódios convulsivos tonico-clônicos generalizados. Uma das complicações mais severas da síndrome de abstinência alcoólica é o chamado Delirium Tremens ou Síndrome de Abstinência Complicada com Delirium, caracterizado por obnubilação do nível de consciência e confusão mental, alucinações e ilusões vívidas afetando qualquer modalidade sensorial, perturbação da atenção e da orientação. Delírios, agitação psicomotora, insônia ou inversão do ciclo do sono estão usualmente presentes (CASTEL et al, 1995; SEIBEL, 2001).

### *1.6.5 Alucinose Alcoólica*

Alucinose Alcoólica ou Transtorno Psicótico relacionado ao consumo do álcool caracteriza-se pela presença de alucinações vívidas e persistentes (frequentemente visuais e auditivas), sem alteração do nível de consciência, que surgem após a redução ou cessação do consumo desta substância. O quadro pode persistir e evoluir para uma forma crônica semelhante à Esquizofrenia. Alguns pacientes podem apresentar quadros paranóides (SCHUCKIT, 1999).

### *1.6.6 Transtorno Amnésico*

Transtorno Amnésico ou “Blackout” consiste em episódios transitórios de amnésia que acompanham vários graus de intoxicação alcoólica. Há, aqui, amnésia retrógrada para eventos e comportamentos ocorridos durante os períodos de intoxicação, embora o nível da consciência do indivíduo intoxicado não esteja aparentemente anormal quando observado por terceiros. Tais episódios podem estar associados com o beber excessivo em pacientes dependentes ou não. No entanto, os “Blackouts” parecem ser mais comuns nos pacientes em fases tardias da dependência do álcool (CASTEL et al, 1995).

### *1.6.7 Intoxicação Idiossincrática*

Caracteriza-se por um comportamento desadaptativo (frequentemente agressivo) após a ingestão de pequenas quantidades de álcool. Tal comportamento deve ser atípico, quando comparado às situações em que o indivíduo não bebeu. Comumente, há amnésia para o período de intoxicação (LARANJEIRA ; NICASTRI, 1996).

### *1.6.8 Síndrome de Wernicke*

A etiologia desta condição está associada à deficiência de Tiamina (vitamina B1). Aproximadamente 25% dos pacientes alcoolistas admitidos em hospitais universitários nos Estados Unidos da América apresentavam déficit desta vitamina (RIVLIN, 1993). É caracterizada, clinicamente, por ataxia, desorientação têmporo-espacial, confusão mental e oftalmoplegia (FONSECA, 1993). Do ponto de vista anátomo-patológico, manifesta-se por lesões hemorrágicas agudas na substância cinzenta e em corpos mamilares, no terceiro e quarto ventrículos e aqueduto, principalmente (MORRIS, 1989; SULLIVAN et al, 1999).

### *1.6.9 Síndrome de Korsakoff*

Também associada ao alcoolismo crônico, esta síndrome caracteriza-se, clinicamente, por amnésia de fixação e/ou de evocação, confabulação e desorientação têmporo-espacial. Anátomo-patologicamente, manifesta-se pelas mesmas alterações encontradas na Síndrome de Wernicke acrescidas pelo envolvimento dos núcleos dorsais medianos do tálamo, dos corpos mamilares e maior dano neuronal (MORRIS, 1989).

### *1.6.10 Mielinólise Central Pontina e Doença de Marchiafava Bignami*

São duas raras condições encontradas em alcoolistas crônicos e desnutridos. Na Mielinólise Central Pontina, podem ocorrer disfagia, disartria, afonia, dificuldades para engolir, oftalmoplegia completa, falta de reação corneana, quadriparesia ou quadriplegia hipo ou arrefléxica e, finalmente, morte.

A Doença de Marchiafava Bignami, reconhecida pela necrose do corpo caloso, manifesta-se por deterioração neurológica rápida. O paciente apresenta agitação, confusão, alucinações, negativismo, ataxia, disartria, hipertonia, julgamento prejudicado e desorientação. Pode haver disfagia, ecolalia, distúrbios da marcha, incontinência urinária e fecal, perseveração do pensamento (SANVITO, 1977; ALLA et al, 2000).

### *1.6.11 Síndrome Demencial*

Prejuízos cognitivos são freqüentemente observados em pacientes dependentes crônicos de álcool etílico. Múltiplas funções cognitivas são afetadas pelo consumo crônico desta substância, como capacidade de planejamento, pensamento abstrato e crítica. Muito semelhante clinicamente à Demência de Alzheimer, a Síndrome Demencial Alcoólica manifesta-se por prejuízo progressivo da memória, da atenção e da orientação (GITLOW e SEIXAS, 1991).

Além disso, complicações clínicas são evidentes, visto que o álcool compromete vários órgãos e funções do organismo, dependendo da intensidade do consumo e da suscetibilidade individual, causando alterações dermatológicas, gastrointestinais, hematológicas e cardiovasculares (GITLOW ; SEIXAS, 1991).

## 1.7 ÁLCOOL – ASPECTOS DO TRATAMENTO

Segundo PELC (1997), existem quatro estágios pelos quais atravessa o paciente dependente de álcool:

a) Fase da Pré-Contemplação:

Não há aqui intenção de mudar o comportamento. Os pacientes minimizam seus problemas relacionados ao álcool. Todavia, já existe pressão da família, do chefe no trabalho e de colegas para que o paciente deixe de beber.

b) Fase da Contemplação:

Os pacientes estão conscientes do seu problema com o álcool, mas não são capazes de tomar uma posição diante disso.

c) Fase da Preparação:

Os pacientes prometem realizar alguma ação no sentido de, efetivamente, começar a se tratar.

d) Fase da Ação:

Os pacientes tomam alguma iniciativa para iniciar o tratamento efetivo.

Há várias formas de tratamento da dependência do álcool, sendo que as principais são psicoterapia, tratamento em regime de ambulatório, em regime de internação, grupos de mútua ajuda e tratamento farmacológico ( DA ROS, 1987). RUEFF (1999) afirma que o tratamento em regime de ambulatório é o mais recomendável, em virtude dos custos serem menores do que os de uma internação.

Os tratamentos psicoterápicos para dependência vão desde a psicanálise tradicional até técnicas cognitivo-comportamentais (GRAHAM et al, 1996). A internação, seja em hospital geral ou psiquiátrico, ora em unidades

especializadas, é uma forma de tratamento comumente utilizado, o qual se baseia na expectativa de impossibilitar o acesso à droga (LARANJEIRA, 1996).

Também há intervenções que não se limitam ao dependente, mas envolvem seus parceiros e familiares, como terapias de casal, de família e grupos de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos, por exemplo) (BURNS, 1995 ; ASEN, 1996 ).

Cerca da metade dos pacientes com síndrome de dependência ao álcool recai após três meses de tratamento, apesar das várias formas de abordagem psicossociais e comportamentais (MONRAS et al, 2000). Sabe-se que estudos em neurociências estão implicando novos sistemas de neurotransmissores, tais como os envolvidos com estruturas mesocorticolímbicas na fisiopatologia do alcoolismo, e que alguns alcoolistas apresentam uma predisposição biológica à doença (GORELICK, 1993). Desta forma, o desenvolvimento de novos modelos farmacológicos no tratamento do alcoolismo tem-se tornado uma área de interesse crescente entre os pesquisadores em todo mundo (JOHNSON ; AIT-DAUOD, 2000).

Desde a década passada, buscas intensas por medicações para tratar o alcoolismo têm sido feitas (LITTEN ; ALLEN, 1998). Atualmente, pesquisas têm voltado grande atenção aos tratamentos farmacológicos, principalmente

àqueles que visam a reduzir o comportamento de busca pela droga, a fissura ou "craving" (SCIVOLETTO ; ANDRADE, 1993).

O tratamento medicamentoso com ansiolíticos, antidepressivos e medicações dopaminérgicas têm, em geral, resultados negativos. Já o uso de acamprosato, naltrexone e dissulfiram sob supervisão direta do médico ou de familiares parecem ter resultados promissores e positivos (RUEFF, 1999). Mais recentemente, outras drogas, como o ondansetrom, estão sendo testadas no tratamento do alcoolismo (JOHNSON ; AIT-DAOUD, 2000).

### *1.7.1 Ansiolíticos*

O uso de ansiolíticos benzodiazepínicos, como o diazepam, tem se restringido a tratar a síndrome de abstinência ao álcool, com retirada rápida. O tratamento crônico com ansiolíticos não é recomendado, em função do potencial de dependência induzido pelos benzodiazepínicos (SCHAFFER ; NARANJO, 1998).

### *1.7.2 Agentes Serotoninérgicos*

Os efeitos dos agentes serotoninérgicos no tratamento do alcoolismo têm sido estudados nas duas últimas décadas.



### *1.7.2.1 Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina*

A influência dos sistemas serotoninérgicos no alcoolismo despertou, inicialmente, o interesse de pesquisadores, a partir da constatação empírica de que pacientes com lesões nestes sistemas apresentavam redução no consumo de álcool (MYERS ; VEALE, 1968). Entretanto, nestes casos de lesão dos sistemas serotoninérgicos, o desinteresse na ingestão alcoólica não era o único, pois outros desinteresses eram evidentes, inclusive por alimentos e água.

BUYDENS-BRANCHEY et al (1989) postularam que pacientes com síndrome de dependência alcoólica de início muito precoce teriam alguma deficiência nos sistemas serotoninérgicos.

Contudo, os estudos realizados com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (principalmente, fluoxetina e citalopram) mostram que estes agentes não reduzem as taxas de recaída; porém, podem ser usados para tratar comorbidades, como depressão e ansiedade (PELC, 1997).

### *1.7.2.2 Agonistas Parciais de 5-HT<sub>1</sub>*

Alguns estudos em animais sugeriram que agonistas parciais de receptores 5HT<sub>1A</sub>, como a buspirona, poderiam ser eficazes na redução do consumo do álcool. COLLINS e MYERS (1987) demonstraram que a buspirona reduzia o

consumo de álcool em macacos em 30 a 60% dos casos, embora houvesse inúmeras variações interindividuais. Outros demonstraram que doses de buspirona acima de 2,5 mg/kg poderiam reduzir o consumo de álcool em ratos, sem afetar o consumo de água (PRIVETTE et al, 1988). Entretanto, em estudos clínicos, a eficácia da buspirona no tratamento de pacientes com síndrome de dependência ao álcool sem comorbidade com ansiedade ou depressão tem-se mostrado negativa (BRUNO, 1989).

#### *1.7.2.3 Antagonistas de 5-HT<sub>2</sub>*

Em vários estudos experimentais, a ritanserina, um antagonista do receptor 5-HT<sub>2</sub>, tem mostrado reduzir o consumo de etanol. Em outros estudos experimentais com ratos, outros antagonistas de 5-HT<sub>2</sub>, como a amperozida e o FG 5974, reduzem o uso de etanol e não alteram a ingestão de água e alimentos (MYERS et al, 1992).

Apenas a ritanserina está sendo testada em estudos clínicos, com resultados insatisfatórios (JOHNSON ; AIT-DAOUD, 2000).

#### *1.7.2.4 Antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>*

De todos os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, o ondansetron parece ser o mais promissor. Receptores 5-HT<sub>3</sub> são densamente distribuídos em terminais nervosos

dopaminérgicos localizados em região mesocorticolímbica, regulando a liberação de dopamina nestas regiões cerebrais. O bloqueio destes receptores reduz a atividade dopaminérgica, e, desta forma, diminui as propriedades de reforço relacionadas ao álcool.

Alguns estudos clínicos têm apontado a superioridade do ondansetron em relação ao placebo em pacientes dependentes de álcool (SELLERS et al, 1994; SWIFT et al, 1996).

### *1.7.3 Agentes Dopaminérgicos*

Todas as drogas de abuso elevam as concentrações de dopamina no núcleo accumbens (ANTON, 2001).

#### *1.7.3.1 Antagonistas Dopaminérgicos*

O comportamento de busca do álcool por pacientes dependentes parece estar implicado com a estimulação da função dopaminérgica na região mesocorticolímbica. Desta maneira, antagonistas dopaminérgicos seriam óbvios candidatos para medicações eficazes no tratamento do alcoolismo. Em animais, o uso de antagonistas de dopamina, como o haloperidol, a tiaprida e o SCH 23390, estão associados à redução na hiperatividade dopaminérgica induzida por baixas doses de álcool etílico (COHEN et al, 1997). Em

humanos, a tiaprida tem demonstrado superioridade em relação ao placebo no aumento do tempo de abstinência e na melhora da auto-estima (SHAW et al, 1994). Entretanto, os efeitos colaterais dificultam a sua utilização em pacientes alcoolistas, como discinesia tardia, síndrome extra-piramidal, reações idiossincráticas, e, evidentemente, a redução do limiar convulsivo, principalmente em pacientes que já fazem uso crônico de álcool (TAMION et al, 1990).

#### *1.7.3.2 Agonistas Dopaminérgicos*

Embora possa parecer paradoxal com a teoria de que drogas de abuso provocam aumento da função dopaminérgica, baixas doses de agonistas dopaminérgicos podem afetar, preferencialmente, os auto-receptores dopaminérgicos (WEISS et al, 1990). Entretanto, o uso de bromocriptina ou outro agente agonista dopaminérgico tem se mostrado ineficaz no tratamento da dependência ao álcool (KOSTEN ; KOSTEN, 1991 ; SCHAFFER ; NARANJO, 1998).

#### *1.7.4 Dissulfiram*

O dissulfiram é uma droga inibidora da enzima aldeído desidrogenase, o qual provoca vários efeitos desagradáveis quando tomado na vigência do uso do

álcool. Existem estudos que mostram resultados satisfatórios com o uso do dissulfiram no tratamento da dependência de álcool, desde que exista um acompanhamento médico freqüente e intenso suporte familiar (PELC, 1997). BESSON et al (1998) apontam um excelente resultado com a associação de dissulfiram e acamprosato, principalmente em relação à redução das taxas de recaída e à manutenção da abstinência.

#### *1.7.5 Agentes Opióides*

Estudos têm mostrado que antagonistas do receptor opióide  $\mu$  ( $\mu$ ), tal como o naltrexone, reduzem a taxa de consumo do álcool. Em pacientes com uma história familiar de alcoolismo, a ingestão de álcool está associada a um concomitante aumento dose-dependente nos níveis de  $\beta$ -endorfina. Logo, um bloqueio dos receptores do tipo  $\mu$  ( $\mu$ ) pós-sinápticos poderia inibir o comportamento de ingestão de álcool (GIANOULAKIS, 1996). O naltrexone, um antagonista opióide, foi aprovado em 1994 pelo FDA (Food and Drug Administration) como um tratamento adjunto para o alcoolismo. Foi a primeira medicação aprovada nos Estados Unidos da América, desde a introdução do dissulfiram (LITTEN ; ALLEN, 1998).

Vários estudos mostram a importância dos opióides endógenos no processo de fissura ou "craving" pelo álcool. Algumas pesquisas demonstram que os

fatores que reforçam a ingestão do álcool estão relacionados, em parte, a um aumento na atividade dos opióides endógenos (SCHAFFER ; NARANJO, 1998). Além disso, a supressão do consumo de álcool pelo naltrexone poderia ser atribuída aos seus efeitos no sistema mesocorticolímbico, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos (RUBIO et al, 2001).

Sabe-se, entretanto, que os opióides podem servir como neuromoduladores facilitatórios da liberação dopaminérgica no núcleo accumbens ou como neuromoduladores facilitatórios da liberação gabaérgica na área tegmental ventral (JOHNSON ; AIT-DAOUD, 2000). A importância disso estaria no próprio reforço positivo relacionado ao alcoolismo.

Estudos mostram que o naltrexone é mais benéfico em pacientes com importante fissura, distúrbios orgânicos e pobre funcionamento cognitivo. Quanto aos efeitos colaterais, citam-se cefaléia, náuseas, vômitos, ansiedade, fadiga. Hepatotoxicidade tem sido relatada (SCHAFFER ; NARANJO, 1998).

Estudos experimentais em ratos demonstram que a administração do naltrexone, nas fases iniciais do tratamento, diminui o consumo do álcool; entretanto, este efeito não é mantido com a administração crônica (BOYLE et al, 1998).

Outro antagonista opióide, o nalmefeno, tem sido também estudado, mostrando resultados promissores. Uma vantagem em relação ao naltrexone é não provocar hepatotoxicidade (GARBUIT et al, 1999).

### *1.7.6 Acamprosato*

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é uma droga usada no tratamento da síndrome de dependência ao álcool, que vem sendo prescrita há mais de uma década em diversos países e que se tem mostrado eficaz no tratamento da dependência do álcool (MONCRIEFF ; DRUMMOND, 1997; BATEL, 1995).

*1.7.6.1 Aspectos Farmacodinâmicos:* o acamprosato possui estrutura análoga ao GABA. Esta droga é um agente que inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo, provavelmente, em uma subclasse do receptor de glutamato (NMDA), especialmente quando há uma hiperatividade destes receptores. O acamprosato tem sido considerado como um co-agonista parcial do receptor NMDA (NAASSILA et al, 1998; DAHCHOUR et al, 1998).

Estas ações do acamprosato são compatíveis com a hipótese de que esta medicação suprime a hiperatividade associada com altos níveis de excitação do receptor de glutamato durante a retirada do álcool em paciente dependente.

Portanto, esta medicação reduz a toxicidade induzida pelo glutamato (ZEISE et al, 1993).

Parece que o acamprosato também reduz a recaptação do cálcio induzida pelo glutamato nos neurônios, suprime respostas condicionadas ao etanol em animais dependentes, até mesmo naqueles com abstinência prolongada, reduz os efeitos aversivos da retirada do álcool, inibe a hiperexcitabilidade cerebral induzida pelo glutamato e inibe a expressão gênica do c-fos (PUTZKE et al, 1996). Parece, também, ter ação serotoninérgica e beta-adrenérgica (NALPAS et al, 1990). Embora nosso conhecimento sobre os mecanismos de ação do acamprosato esteja aumentando, muitas questões precisam ainda ser esclarecidas (LITTLETON, 1995). Tem sido sugerido que o acamprosato provoca redução da fissura ou “craving”; entretanto, os mecanismos neurais envolvidos neste achado permanecem obscuros (LITTLETON, 1995 ; SPANAGEL et al, 1996).

A atividade sobre o sistema gabaérgico tem sido descrita, principalmente envolvendo vias subcorticais (WOHLFARTH et al, 2000). DAOUST et al (1992) descreveram, em estudo experimental, que o acamprosato melhora a recaptação do GABA no tálamo e hipocampo de ratos alcoolizados. Entretanto, há dúvidas quanto à ação real do acamprosato sobre o sistema gabaérgico, uma vez que:



a) o uso do acamprosato em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou Child Pugh B) não provoca encefalopatia hepática, segundo estudo realizado por DELGRANCE et al (1992). A hipótese patofisiológica da hiperatividade gabaérgica na encefalopatia hepática tem grande aceitação na literatura médica (PARISE et al, 1995);

b) o acamprosato, quando utilizado em pacientes com síndrome de abstinência alcoólica, não induz inibição tônica vagal do sistema de transmissão cardíaca. Sabe-se que os benzodiazepínicos, em função da atividade gabaérgica, induzem efeitos vagolíticos, tanto em homens quanto em animais (AGELINK et al, 1998).

STROMBERG et al (2001) 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, participando do processo do reforço positivo relacionado ao consumo de álcool.

*1.7.6.2 Toxicidade:* a toxicidade do acamprosato é fraca. Em estudos experimentais com ratos expostos à uma dose maciça de acamprosato (cerca

de 2,4 gr/kg/dia por 5 semanas) houve alterações renais, cardíacas e gastrintestinais, que ocorrem, comumente, quando há administração excessiva de cálcio (poliúria, nefrolitíase, anorexia, náuseas, vômitos, constipação intestinal, taquicardia). Entretanto, nenhuma anomalia fetal, nenhum efeito sobre a fertilidade dos animais, nem tampouco potencial de mutação foram observados nestes estudos. O perfil farmacológico do acamprosato é original, não modificando os parâmetros cardiovasculares, nem tampouco esta droga tem efeitos relaxantes musculares. Não é ansiolítico, nem hipnótico (NALPAS et al, 1990).

Entretanto, AGELINK et al (1998) afirmam que o acamprosato atua sobre alguns sistemas de neurotransmissores que também estão envolvidos com o sistema nervoso autonômico cardio-vascular. A integridade do sistema nervoso autonômico cardíaco é influenciada pelos sistemas colinérgico, serotoninérgico, adrenérgico e gabaérgico. O acamprosato não tem, a princípio, atividades colinérgicas; todavia, o antagonismo da atividade noradrenérgica e a estimulação da atividade serotoninérgica central têm sido averiguadas. Estes autores notam um possível efeito protetor do acamprosato sobre a função cardíaca em pacientes com síndrome de abstinência alcoólica, em termos de redução da frequência cardíaca.

ENGELHARD et al (2000), em um estudo com ratos, observaram que o acamprosato, provavelmente em função da sua atividade antagonista glutamatérgica, apresentou efeitos neuroprotetores importantes após isquemia cerebral transitória. Ressaltaram que o antagonismo sobre receptores de glutamato impede o fluxo intenso de íons cálcio para o interior da membrana neuronal, o que impediria a morte celular.

Alguns estudos em neuroimagem com ressonância magnética dinâmica protônica têm demonstrado que pacientes alcoolistas que recebem acamprosato apresentam reduzida atividade cerebral em regiões ricas em glutamato e N-acetilaspártato (BOLO et al, 1998). Em função desta atividade central do acamprosato, COLE et al (2000) afirmam que esta droga inibe o reforço negativo associado ao consumo crônico de álcool.

Não tem sido constatada qualquer propriedade de indução de abuso ou de dependência com a utilização do acamprosato (GRANT; WOOLVERTON, 1989).

*1.7.6.3 Ensaios Clínicos:* muitos estudos demonstram que o acamprosato é uma medicação eficaz no tratamento de dependentes de álcool. SASS et al (1996) fizeram estudo de 48 semanas com 272 pacientes dependentes do álcool, recebendo ou placebo ou acamprosato. No final do tratamento, 39%

dos pacientes tratados com acamprosato estavam abstinentes, em contraste com 17% dos pacientes do grupo placebo, o que foi estatisticamente significativo ( $p=0,003$ ).

PAILLE et al (1995) avaliaram a eficácia de duas doses diferentes de acamprosato (1,3 e 2,0 gramas) e placebo, após uso durante 12 meses em 538 pacientes em estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado. A proporção de dias de abstinência foi maior para o grupo que usou acamprosato em dose maior, seguido pelo grupo que usou acamprosato na dose menor, e o pior resultado foi obtido com o grupo que usou placebo. A diferença entre o grupo que usou dose maior e o grupo placebo foi estatisticamente significativa ( $p=0,0005$ ). A duração da abstinência contínua no grupo de dose alta foi maior do que no grupo placebo, e estatisticamente significativa ( $p=0,005$ ). A aderência ao tratamento foi maior nos grupos que usaram acamprosato do que no grupo que usou placebo.

WHITWORTH et al (1996), em estudo multicêntrico, duplo-cego, com 455 pacientes dependentes de álcool em tratamento ou com placebo ou com acamprosato, ambos associados à intervenções psicossociais, relataram que, ao final do tratamento de 360 dias, 18,3% dos tratados com acamprosato e 7,1% dos tratados com placebo estavam continuamente abstinentes ( $p=0,007$ ).

POLDRUGO (1997) realizou estudo multicêntrico, duplo-cego, com 246 pacientes que, durante 6 meses, receberam ou acamprosato ou placebo. Ao fim destes seis meses de tomada das medicações, 48,4% dos pacientes do grupo acamprosato e 32,3% dos pacientes do grupo placebo estavam abstinentes ( $p=0,035$ ). Após mais seis meses de seguimento, sem uso de medicações, 43,4% dos pacientes que receberam acamprosato no primeiro semestre e 29,8% dos que receberam placebo continuavam abstinentes ( $p=0,05$ ).

GUAL e LEHERT (2001) realizaram um estudo multicêntrico na Espanha, duplo-cego, com 296 pacientes que, durante 06 meses, receberam ou acamprosato ou placebo. Ao fim do estudo, o tempo de abstinência contínuo era 19 dias maior para o grupo acamprosato do que para o grupo placebo ( $p=0,0006$ ).

Existem alguns trabalhos publicados que não demonstraram superioridade do acamprosato em relação ao placebo no tratamento da Síndrome de Dependência ao Álcool. CHICK et al (2000), em estudo comparando 664 pacientes tratados com acamprosato ou placebo, em um período de 06 meses, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, em relação ao tempo de abstinência contínuo e às taxas de recaída. ROUSSAUX et al (1996), também em estudo duplo-cego e randomizado de 03 meses de duração, contando com 127 pacientes, também não encontraram

diferença estatisticamente significativa entre os grupos acamprosato e placebo em relação ao tempo de abstinência contínuo.

RUBIO et al (2001) realizaram estudo duplo-cego e randomizado de 12 meses, contando com 157 pacientes, comparando acamprosato e naltrexone. Ao final do seguimento, a percentagem dos pacientes abstinentes do grupo tratado com naltrexone era de 41% e a percentagem dos pacientes abstinentes do grupo acamprosato era de 17% ( $p=0,0009$ ).

*1.7.6.4 Aspectos Farmacocinéticos:* o acamprosato tem boa absorção oral; porém, é prejudicada com a ingestão concomitante de alimentos. Sua meia vida é de 13 horas. Não é metabolizado, sendo, logo, totalmente eliminado pelos rins. Não existe ligação protéica (GONÇALVES ; CASTEL, 2001).

Com a administração oral de cerca de 666 mg três vezes ao dia, o ‘*steady-state*’ é atingido após 5 a 7 dias e leva a uma concentração plasmática de 370 a 650  $\mu\text{g/L}$ .

Pacientes com insuficiência hepática podem receber a medicação, porque não há alteração na farmacocinética da droga. Alguns autores proscvem acamprosato para pacientes com insuficiência hepática com classificação CHILD-PUGH C, mas não para CHILD-PUGH A ou B.

A insuficiência renal modifica a farmacocinética do acamprosato e pode contra indicar seu uso (SAIVIN et al, 1998).

*1.7.6.5 Efeitos Colaterais:* quanto aos efeitos colaterais do acamprosato, citam-se poucos na literatura, principalmente diarreia e cefaléia (WILDE ; WAGSTAFF, 1997 SCHÜLE et al, 1999). FORTIER-BEAULIEU et al (1992) citam caso de eritema multiforme desencadeado pelo uso do acamprosato, o que foi desacreditado por POTGIETER e OPSOMER (1992).

*1.7.6.6 Interações Medicamentosas:* quando o acamprosato é administrado com diazepam, dissulfiram ou álcool, sua farmacocinética não é alterada. O acamprosato não modifica o metabolismo do diazepam, do álcool, da imipramina e desipramina (SAIVIN et al, 1998).

*1.7.6.7 Associação Medicamentosa:* atualmente, um interesse crescente na terapêutica combinada de duas ou mais medicações no tratamento da Síndrome de Dependência ao Álcool tem surgido. Isto, provavelmente, deve-se aos múltiplos envolvimento neuroquímicos na fisiopatologia do alcoolismo.

Das medicações revisadas, parece que a combinação de naltrexone e acamprosato seria a mais promissora, em função de algumas explicações:

a) enquanto o naltrexone diminui a atividade dopaminérgica na região mesocorticolímbica, reduzindo as propriedades de reforço positivo em relação ao álcool no paciente dependente, o acamprosato modula a atividade dopaminérgica relacionada à síndrome de retirada;

b) a combinação do naltrexone com acamprosato tem grande potencial de otimizar o tratamento farmacológico do alcoolismo, sem provocar grandes interações medicamentosas ou efeitos colaterais.

Entretanto, há detalhes a serem cuidadosamente revisados:

a) qual a dosagem adequada de cada medicação;

b) por quanto tempo administrá-las;

c) qual o seqüenciamento das medicações (JOHNSON ; AIT-DAOUD, 2000).



## **2. OBJETIVO**

Avaliar a eficácia e segurança terapêutica do acamprosato no tratamento de pacientes dependentes de álcool, em regime ambulatorial.

Especificamente, a eficácia do acamprosato será avaliada em relação ao tempo de abstinência contínuo, à redução dos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas, à redução dos sintomas depressivos e à melhora nos escores da escala de seguimento para alcoolistas (ESA-Álcool).

A segurança do acamprosato será avaliada quanto à incidência de efeitos colaterais.

## **3. JUSTIFICATIVA**

A possibilidade da utilização de psicofarmacoterapia específica no tratamento da dependência do álcool é promissora, podendo resultar em maior efetividade nos tratamentos disponíveis no nosso meio. Como o acamprosato é uma droga nova nesta área, ainda sem ter sido previamente avaliada sistematicamente no Brasil, pretendeu-se, com esta investigação, mensurar a eficácia do acamprosato no tratamento do alcoolismo.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS:**

### **4.1 GREA-IPq-HCFMUSP – Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

O GREA foi fundado em 1981 por residentes do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a finalidade de estudo e de tratamento de pacientes com alcoolismo. Em 1987, associou-se ao GREF (Grupo de Estudos de Farmacodependências), que existia na mesma instituição, desde 1983, ampliando seus objetivos, que também passaram a incluir o estudo e o tratamento de pacientes que apresentassem dependência de outras substâncias psicoativas.

Esta fusão realizou-se em função das similaridades entre os objetos de estudo e entre as abordagens metodológicas e conceituais de ambos os grupos.

Desde sua fusão, o GREA conta, em sua equipe, com psiquiatras, residentes em Psiquiatria, psicólogos, acadêmicos de Medicina e Psicologia e estrutura de secretariado distinto. Uma parte desse pessoal é contratada e outra trabalha em regime voluntário.

## **4.2 PROJETO DE PESQUISA**

O presente projeto foi desenvolvido no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREA-IPQ-HCFMUSP).

É um projeto de pesquisa, com característica de estudo duplo-cego e randomizado. Foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) (Anexo 01).

A amostra inicial consistiu em 75 pacientes que foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos. Foram excluídos posteriormente 17 pacientes (10 do grupo acamprosato e 07 do grupo placebo), porque abandonaram o tratamento.

Um grupo de 30 pacientes recebeu a medicação acamprosato por um período de 12 semanas, a partir do ingresso do paciente no seguimento ambulatorial. Outro grupo de 28 pacientes recebeu placebo durante as 12 semanas iniciais do estudo, sendo avaliados da mesma forma que o primeiro grupo. Após este período de 12 semanas, nas quais os pacientes receberam as medicações, foi dada continuidade ao tratamento por mais 12 semanas, conforme os procedimentos usuais do GREA (acompanhamento clínico, técnicas de

prevenção de recaída, orientações comportamentais e incentivo para participação do grupo de Alcoolicos Anônimos).

Todos os pacientes receberam o diagnóstico de síndrome de dependência de álcool, segundo os critérios da Classificação de Transtornos Mentais e do Comportamento da CID-10 (O.M.S., 1993) (Anexo 3).

A medicação, placebo ou acamprosato, na forma de comprimidos idênticos, foi dada ao paciente a partir da primeira consulta ambulatorial. Orientou-se o paciente a ingerir dois comprimidos pela manhã, dois comprimidos à tarde e dois comprimidos à noite, sempre antes das refeições.

Segundo os procedimentos do GREA, os pacientes, em suas consultas iniciais, foram avaliados segundo o protocolo clínico (Anexo 4). Os pacientes, já com o consentimento assinado (Anexo 2), foram ainda avaliados na consulta inicial, com escala para se verificar a severidade do uso de álcool (Anexo 5), com escala de seguimento para alcoolistas (ESA- Álcool) (anexo 6) (CASTEL e FORMIGONI, 2000) e para sintomas depressivos, segundo a escala de Hamilton (Anexo 7) (MORENO e MORENO, 2000). Após o início da tomada das medicações, os pacientes foram avaliados com escala de efeitos colaterais “UKU side effect rating scale” (Anexo 8) (LINGJAERDE et al, 1987; LOUZÃ NETO, 2000).

Os pacientes foram avaliados clinicamente 1 vez por semana durante o primeiro mês e, mensalmente, submetidos aos anexos 6, 7 e 8 até o final do seguimento deste projeto nas primeiras 12 semanas. Ao término das 4 semanas iniciais de psicofarmacoterapia, os pacientes têm consultas agendadas a cada 15 dias. Ao término das 12 semanas de psicofarmacoterapia, as medicações são suspensas, tendo continuidade os procedimentos terapêuticos usuais do GREA-IPq-HCFMUSP por mais 12 semanas, o que inclui acompanhamento médico, orientações comportamentais, incentivo à participação do grupo de alcoólicos anônimos. Neste período das últimas 12 semanas (nas quais os pacientes não receberam medicação), as consultas são agendadas a cada 21 dias, e os anexos 6 e 7 foram aplicados na vigésima quarta semana. Tempo total de abstinência é rigorosamente avaliado durante as 24 semanas (12 semanas com medicação e 12 semanas sem medicação), bem como exames laboratoriais (solicitados na primeira consulta, após doze semanas e após 24 semanas de estudo) (anexo 9). Durante todo tratamento, os pacientes eram incentivados a participar de um grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos).

Como critérios de eficácia, utilizamos:

- a) Marcadores biológicos (GGT, VCM, TGO e TGP);
- b) Análise de Sobrevida (utilizando-se, aqui, o princípio “Intenção de Tratar”);
- c) Tempo de Abstinência Contínua

A seguir, temos um fluxograma do estudo (FIGURA 1).

## FIGURA 1- FLUXOGRAMA

Triagem: avaliação dos critérios de inclusão e exclusão.



Semana 1: assinatura do termo de consentimento (anexo 2), divisão por grupos.

Anexos 4 (Protocolo Clínico), 5 (severidade do consumo de álcool – SADD, ISDC), 6 (Escala de Seguimento para Alcoólistas – ESA-Álcool) e 7 (Escala de Depressão de Hamilton).

Exames sorológicos, ultrassonografia abdominal, exames de função hepática.

Medicações: 02 cp pela manhã, 02 cp à tarde e 02 cp à noite

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 2: Anexos 6, 7 e 8 (Escala para efeitos colaterais – “UKU” Side Effect Rating Scale).

Medicações

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 3: Anexos 6, 7 e 8.

Medicações

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 4: Anexos 6, 7 e 8.

Medicações

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 6: Anexo 8.

Medicações

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 8: Anexos 6, 7 e 8.

Medicações

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 12: Anexos 6, 7 e 8

Solicitação de exames de função hepática e VCM.

Medicações suspensas

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 16: avaliação clínica geral

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 20: avaliação clínica geral

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)



Semana 24: avaliação clínica final.

Anexos: 6 e 7 e exames das funções hepáticas e VCM

Grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos)

### **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA**

4.3.1 Critérios de Inclusão: pacientes do sexo masculino ingressantes em tratamento no GREA, com diagnóstico de dependência de álcool segundo critérios da Classificação de Transtornos Mentais e do Comportamento da CID-10, com idade entre 18 e 59 anos de idade, com peso superior a 60 Kg.

4.3.2 Critérios de Exclusão: pacientes com patologias clínicas e psiquiátricas que demandem tratamento em regime de internação e quadros psicóticos prévios e independentes do consumo, bem como uso de medicação psiquiátrica.



#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram processados utilizando-se os programas estatísticos SPSS 8.0 e STATA. Os grupos foram descritos, inicialmente, em suas características sócio-demográficas e clínicas, mediante a média e o desvio-padrão para variáveis contínuas e percentuais para variáveis dicotômicas e categóricas.

As escalas estudadas foram organizadas em tabelas e analisadas estatisticamente, usando-se os testes Qui-Quadrado de Pearson, para as variáveis categoriais e o teste *t* de Student, Teste de Mann-Whitney e Prova de Friedmann para as variáveis quantitativas.

Foi utilizada a Análise de Sobrevida (Kaplan Méier), utilizando-se o princípio da ‘Intenção de Tratar’ (ITT), onde se analisam todos os pacientes, dos quais se possuem informações, nos grupos que lhes foram originalmente atribuídos, independentemente de terem ou não seguido o regime de tratamento. A Análise de Variância com fator de correção de Bonferroni foi utilizada para averiguar se o tempo de abstinência contínuo varia entre os pacientes que receberam acamprosato ou placebo e que participaram ou não de grupo de mútua ajuda (Alcoólicos Anônimos). O nível de significância adotado foi de 5%.

Os grupos foram comparados, quantitativamente, quanto a:

- a) Dados socio-demográficos** (idade, raça, estado civil, orientação sexual, situação profissional, grau de instrução e salário mensal);
- b) Dados de antecedentes pessoais e familiares**, principalmente relacionados ao uso de álcool e outras drogas (tratamento anterior para o alcoolismo, familiares dependentes de álcool, uso pessoal prévio de outras drogas, quantidade de etanol consumida diariamente, idade do início do consumo de álcool, idade do aumento do consumo de álcool, idade do início de problemas relacionados ao uso do álcool);
- c) Gravidade da Dependência (Short Alcohol Dependence Data – SADD);**

A gravidade da dependência é uma dimensão necessária em todas as avaliações, principalmente, para direcionar o enfoque do tratamento. EDWARDS et al (1999) referem que quanto mais um indivíduo tiver repetidos ciclos de abstinência e alívio, mais grave será sua dependência.

O instrumento, então, utilizado para a medida da gravidade da dependência foi o Short Alcohol Dependence Data (SADD), criado por Raistrick, em 1983, e padronizado para uso, no Brasil, por JORGE e MASUR (1986). É um questionário destinado a avaliar o nível de gravidade da Síndrome de

Dependência ao Álcool. É composto por 15 itens, com quatro alternativas para cada resposta possível, de acordo com a frequência ( 0 – nunca; 1 – poucas vezes; 2 – muitas vezes; 3 – sempre). Conforme os pontos de corte, classifica-se o grau de dependência em: dependência leve (0 – 9 pontos), dependência moderada (10 – 19 pontos) e dependência grave (20 – 45 pontos).

**d) Exames sorológicos para Hepatite B e C e para HIV;**

Estudos mostram que, entre alcoolistas, as frequências de infecção pelos vírus da hepatite B e C são maiores do que entre não alcoolistas (BOTH et al, 1996 ; OLIVEIRA et al, 1999). Apesar do alcoolismo não constituir um importante fator de risco bem determinado para a infecção pelo HIV, as vias de transmissão deste vírus são bastante semelhantes às dos vírus da hepatite B e C (OLIVEIRA et al, 2001).

**e) Resultado do exame ultrassonográfico do fígado no início do tratamento;**

**f) Participação semanal no grupo de mútua ajuda (Alcólicos Anônimos);**

Os Alcólicos Anônimos são uma rede mundial de grupos de mútua-ajuda, sem nenhuma ligação com qualquer instituição. Os AA oferecem um programa de ação, e “os doze passos” indicam as ações a serem empreendidas.

Desde sua fundação em 1935, os Alcólicos Anônimos têm se transformado em uma organização mundial com mais de 1 milhão de membros ativos em mais de 87.000 grupos, distribuídos em mais de 100 países. Seu êxito como movimento social é indiscutível, exercendo uma influência considerável sobre a comunidade profissional, as agências e programas governamentais, bem como sobre a população geral (EMRICK, 1997).

Nas reuniões, são feitas constantes referências aos “doze passos” que expressam a ideologia básica dos Alcólicos Anônimos. Esses passos são os seguintes:

- 1)Admitimos que éramos impotentes perante o álcool – que nossas vidas tinham fugido ao nosso controle.
- 2)Passamos a acreditar que um Poder maior do que nós mesmos podia nos devolver a sanidade.

- 3) Tomamos a decisão de entregar nossa vontade e nossas vidas ao cuidado de Deus conforme O concebíamos.
- 4) Fizemos um minucioso e destemido inventário moral de nós mesmos.
- 5) Admitimos perante Deus, perante nós mesmos e perante um outro ser humano a natureza exata de nossas falhas.
- 6) Prontificamo-nos inteiramente a deixar que Deus removesse todos esse defeitos de caráter.
- 7) Humildemente pedimos a Ele que nos livre de nossas imperfeições.
- 8) Fizemos uma lista de todas as pessoas que tínhamos prejudicado e nos dispusemos a reparar os danos a elas causados.
- 9) Fizemos reparações diretas a estas pessoas sempre que possível, exceto quando isso significaria prejudicá-las ou aos outros.
- 10) Continuamos fazendo o inventário pessoal, e, quando estávamos errados, prontamente o admitíamos.
- 11) Procuramos, por meio de preces e meditação, melhorar nosso contato consciente com Deus conforme O concebíamos, rogando apenas o conhecimento de sua vontade em relação a nós e o poder de realizar essa vontade.

12)Tendo experienciado um despertar espiritual em resultado desses passos, tentamos levar esta mensagem aos alcóolicos e praticar estes princípios em todas as nossas atividades (BURNS, 1995).

Os pacientes do presente projeto foram incentivados a participar de algum grupo de Mútua Ajuda (AA), embora não fosse condição obrigatória.

**g) Intensidade de sintomas depressivos e sua variação ao longo do estudo, segundo a pontuação obtida na Escala de Depressão de Hamilton;**

Em função da popularidade, a Escala de Hamilton para Depressão tem sido o instrumento para Depressão mais amplamente estudado. A escala utilizada consiste em 21 itens, como originalmente fora proposto por Hamilton, e não tem utilidade como instrumento diagnóstico (MORENO e MORENO, 2000).

**h) Escala de Seguimento para Alcoolistas (ESA – Álcool);**

Para a avaliação das pontuações dessa escala, foram dados pesos diferentes para cada um dos quatro itens, a saber:

a)Consumo de álcool (peso 04);

b)Ocupação (peso 03);

c)Relação com familiares (peso 02);

d)Lazer (peso 01);

A ESA foi elaborada no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREa-IPq-HCFMUSP). A ESA segue um padrão de avaliação de 04 áreas: consumo, situação profissional, estudo/trabalho e lazer. Cada uma destas áreas recebe uma nota, de um a cinco, sendo que quanto menor a nota, pior a avaliação.

Uma quinta área é a avaliação do nível sérico de Gama Glutamil Transpeptidase Sérica (GGT) (CASTEL ; FORMIGONE, 2000 ; ANDRADE, 1991).

**i) Exames séricos de função hepática** (Aspartato Aminotransferase Sérica – TGO; Glutamato Desidrogenase Sérica – TGP; Volume Corpuscular Médio – VCM; Gama Glutamil Transpeptidase Sérica – GGT);

**j) Tempo de abstinência alcoólica contínua;**

O tempo de abstinência contínua consiste no período de abstinência desde o primeiro dia de admissão do paciente no estudo até a 24<sup>o</sup> semana;

**k) Análise de sobrevida;**

Na Análise de Sobrevida, incluíram-se todos os pacientes, inclusive aqueles que abandonaram o estudo (dropouts).

A análise de sobrevida é um método que pode ser utilizado quando existe interesse em se focalizar a atenção no tempo da ocorrência de um determinado evento. Um dos exemplos mais comuns na aplicação deste método é a verificação do tempo entre um determinado procedimento (por exemplo, cirúrgico) e a morte do paciente.

Em estudos clínicos, o tempo de sobrevida refere-se ao período de tempo entre um determinado procedimento e a morte, ou entre o procedimento e o aparecimento de um sintoma específico ou entre o procedimento e a recaída após a remissão de uma doença (ALTMAN, 1991).

**l) Efeitos colaterais dos medicamentos;**

Para avaliar os efeitos colaterais dos medicamentos, utilizou-se a “UKU side effect rating”, que é uma escala detalhada para avaliação dos efeitos



colaterais medicamentosos compreendendo os seguintes 4 grupos de efeitos colaterais: psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros. Cada item é avaliado em uma escala de 0 (ausente) a 3 (grave). Para cada item é assinalada a relação causal com a medicação em uso (improvável, possível e provável). Há também um item de avaliação global da interferência dos efeitos colaterais na performance diária do paciente (0 = sem efeitos colaterais a 3 = efeitos colaterais interferindo marcadamente na performance), julgado tanto pelo paciente como pelo médico; outro item avalia a gravidade da interferência( 0 = nenhuma ação a 3 = descontinuação da medicação) (LOUZÃ NETO, 2000).

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Na primeira semana, os ingressantes no estudo foram entrevistados para a explicação dos procedimentos que seriam realizados, e seu consentimento foi solicitado por escrito, em acordo com as normas éticas e regulamentares vigentes no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO 2). Os pacientes que recusassem a integrar a amostra continuariam sendo acompanhados no GREA-IPq-HCFMUSP. Entretanto, não houve recusa por parte de nenhum paciente.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO 1).

## 5. RESULTADOS

### A) Dados sócio-demográficos

A amostra inicial consistiu em 75 pacientes, casos novos do GREA, atendidos no período de dezembro de 2000 a fevereiro de 2002. Foram excluídos, posteriormente, 17 pacientes (10 do grupo acamprosato e 07 do grupo placebo), o que corresponde a 23% do total dos pacientes triados para o estudo, que o abandonaram ao longo dos três primeiros meses de seguimento e cujos dados iniciais não estavam completos, o que impediria a análise conjunta com os demais pacientes em todas as medidas de avaliação.

Os 58 pacientes restantes, que permaneceram no estudo durante as 24 semanas, estiveram em dois grupos diferentes, sendo que 30 pacientes estiveram no grupo que recebeu acamprosato e 28 no grupo que recebeu placebo.

Na comparação dos dados sócio-demográficos, nota-se que a média de idade dos pacientes do grupo acamprosato foi de 44 anos e que a média dos pacientes do grupo placebo foi de 43 anos, diferença não estatisticamente significativa. Os grupos também não diferiram quanto à raça, estado civil, orientação sexual, situação profissional, grau de instrução e salário mensal.

Observou-se que 11 pacientes do grupo acamprosato (37%) estavam desempregados, ao passo que 04 pacientes do grupo placebo (14%) estavam

na mesma situação profissional. Possivelmente, esta condição refletiu no salário mensal do grupo acamprosato, que era, em média, de R\$ 411,66, ao passo que no grupo placebo era, em média, de R\$ 764,28. No entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Dessa forma, os grupos mostraram-se homogêneos, em relação aos dados sócio-demográficos.

Tabela 1 – Dados sócio-demográficos nos grupos acamprosato e placebo

Dados sócio-demográficos	Acamprosato (n=30)		Placebo (n=28)		Valor de p
	N	%	n	%	
<u>Idade (anos)</u>					
Média ± DP	44,23 ± 8,98		43,08 ± 8,17		0,297
<u>Raça</u>					
Branca	24	80	26	93	0,134
Negra	4	13	00	00	
Mulata	02	07	02	07	
<u>Estado Civil</u>					
Casado	15	50	19	68	0,418
Separado	08	27	04	14	
Solteiro	06	20	05	18	
Amasiado	01	03	00	00	
<u>Orientação Sexual</u>					
Heterossexual	29	97	27	96	0,960
Homossexual	00	00	00	00	
Bissexual	01	03	01	04	

<u>Situação Profissional</u>					
Empregado	07	23	12	43	0,088
Desempregado	11	37	04	14	
Bicos	06	20	07	25	
Aposentado	03	10	00	00	
Autônomo	03	10	05	18	
<u>Grau de Instrução</u>					
Analfabeto	01	03	00	00	0,542
Primário	10	33	07	25	
Ginásio	09	30	14	50	
Segundo Grau	06	20	04	14	
Superior	04	14	03	11	
Salário Mensal (em reais)					0,211
Média ± DP	411,66 ± 448,46		764,28 ± 1204,57		
TOTAL	30	100	28	100	---

Teste: *t* de Student (idade); Qui-Quadrado/Exato de Fisher; Mann-Whitney Test (salário mensal).

#### B) Dados de antecedentes pessoais e familiares.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que diz respeito aos dados sobre tratamento anterior para o alcoolismo, familiares com problemas com álcool, uso prévio de outras drogas, quantidade de etanol,

idade de início de consumo de álcool, idade de aumento de consumo de álcool, idade do início de problemas relacionados ao uso de álcool.

Nota-se que, em ambos os grupos, 53% dos pacientes nunca haviam procurado tratamento previamente para o alcoolismo.

A idade do início do consumo de álcool foi, em média, 16 anos, para ambos os grupos. A idade do aumento de consumo de álcool, na média, foi muito similar entre os dois grupos, sendo 25 anos no grupo acamprosato e 26 no grupo placebo. A idade do início de problemas relacionados ao uso de álcool, na média, foi de 32 anos no grupo acamprosato e 34 anos no grupo placebo, também não significativo estatisticamente.

Tabela 2 – Dados de antecedentes pessoais e familiares nos grupos acamprosato e placebo.

Dados de antecedentes pessoais/familiares	Acamprosato (n=30)		Placebo (n=28)		Valor de p
	n	%	n	%	
Tratamento anterior para alcoolismo:					0,833
Ambulatório	06	20	03	11	
Internação Psiquiátrica	02	07	02	07	
Internação Clínica	03	10	05	18	
A.A.	03	10	03	11	
Sem tratamento	16	53	15	53	
Familiares com problemas com álcool:					0,963
Pai/Mãe	16	53	14	50	
Irmãos	10	33	13	46	
Avós	06	20	07	25	
Outros	04	13	05	18	
Sem antecedentes	02	07	02	07	
Uso prévio de outras drogas:					0,892
Maconha	05	17	04	14	
Cocaína/Crack	05	17	06	21	
Opióides	00	00	00	00	
Injetáveis	00	00	00	00	
Sem uso	24	80	22	79	

<u>Quantidade de etanol</u>  (gramas/dia)  Média ± DP	370,13 ± 164,91	348,50 ± 132,46	0,878
<u>Idade de início de consumo de álcool</u>  Média ± DP	16,76 ± 3,62	16,11 ± 3,57	0,488
<u>Idade do aumento de consumo de álcool</u>  Média ± DP	25,70 ± 6,30	26,86 ± 4,64	0,432
<u>Idade do início de problemas relacionados ao uso de álcool</u>  Média ± DP	32,06 ± 6,38	34,21 ± 6,76	0,218

Teste: Qui-Quadrado/Exato de Fisher; Mann-Whitney (quantidade de etanol);

*t* Student (idade de início, idade de aumento, idade de início de problemas).



A média do escore do SADD para os dois grupos foi bastante semelhante, sendo de 32,73 para o grupo acamprosato e 33,92 para o grupo placebo. Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre as duas amostras.

Tabela 3 – Grau de Dependência ( Short Alcohol Dependence Data – SADD) no grupo acamprosato e no grupo placebo.

Grau de Dependência	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p
SADD	32,73 ± 7,73	33,92 ± 6,56	0,726

Mann-Whitney test

Em relação aos exames sorológicos, nenhum dos pacientes apresentou sorologia positiva para hepatite C. Quanto à hepatite B, 13% dos pacientes do grupo acamprosato apresentaram Anti-HBC positivo e 10% Anti-HBS positivo, sendo que 07% dos pacientes do grupo placebo apresentaram positividade para os dois testes, sem qualquer diferença estatisticamente significativa.

Um paciente do grupo acamprosato (3%) apresentou sorologia positiva para HIV.

Tabela 4 – Exames sorológicos para hepatite B e C e para HIV no grupo acamprosato e no grupo placebo.

Exames sorológicos	Acamprosato		Placebo		Valor de p
	N	%	n	%	
Anti – HBC	04	13	02	07	0,671
Anti – HBS	03	10	02	07	> 0,999
HBS Ag	00	00	00	00	--
Hepatite C	00	00	00	00	--
HIV	01	03	00	00	> 0,999

Teste Exato de Fisher

Em relação à complicação hepática do consumo do álcool, a esteatose hepática, cerca de 50% dos pacientes do grupo acamprosato e 46% do grupo placebo a apresentaram, sem qualquer diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Tabela 5 – Esteatose Hepática no grupo acamprosato e no grupo placebo.

Ultrassonografia abdominal	Acamprosato		Placebo		Valor de p
	n	%	n	%	
Esteatose Hepática	15	50	13	46	0,785

Teste Qui-Quadrado

Apesar do incentivo para participar do estudo, nem todos os pacientes estiveram inseridos em um grupo de mútua ajuda (Alcóolicos Anônimos). Cerca de 68% dos pacientes do grupo acamprosato e 54% dos pacientes do grupo placebo participaram desta forma de tratamento, sem qualquer diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos.

Tabela 6 – Participação no grupo de mútua ajuda (Alcóolicos Anônimos) no grupo acamprosato e no grupo placebo.

Grupo Alcóolicos Anônimos	Acamprosato		Placebo		Valor de p
	N	%	N	%	
AA	19	68%	15	54%	0,450

Teste Qui-Quadrado

Como pode ser observado na tabela 7, quando comparada a variação dos sintomas depressivos nos dois grupos no início e no final do estudo, avaliada pela Escala de Depressão de Hamilton, tanto no grupo acamprosato quanto no grupo placebo, houve redução na contagem dos sintomas depressivos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, tanto no início quanto no final do seguimento de 24 semanas. Entretanto, ao longo do tratamento, em cada grupo, houve redução importante da contagem dos sintomas depressivos, o que foi estatisticamente significativa nos dois grupos.

Tabela 7 – Sintomas depressivos, avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton, nos grupos acamprosato e placebo, na primeira semana e na última semana do tratamento.

Semana do Tratamento	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
1 <sup>a</sup> Semana	5,43 ± 3,89	5,78 ± 3,74	0,628
24 <sup>a</sup> Semana	1,26 ± 0,52	1,75 ± 0,92	0,095
Valor de p (Prova de Friedman)	< 0,001 **	< 0,001 **	----

\*\* < 0,01

Na tabela 8, a média dos escores obtidos a partir da aplicação da ESA (Escala de Seguimento para Alcoolistas), na primeira semana do tratamento, no final do terceiro mês (quando os pacientes deixam de tomar as medicações) e no final do sexto mês, não apresentou qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos acamprosato e placebo. Entretanto, ao longo do estudo, verifica-se um aumento dos escores em ambos os grupos, nos três tempos, o que foi estatisticamente significativo.

Tabela 8 – Escala de Seguimento para Alcoolistas (ESA) (em escore total) nos grupos acamprosato e placebo.

ESA alcoolistas	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
ESA inicial	23,90 ± 8,39	24,14 ± 5,47	0,821
ESA 3 meses	42 ± 6,69	39,68 ± 10,09	0,785
ESA 6 meses	43,5 ± 9,92	39,75 ± 10,94	0,168
Valor de p (Prova de Friedman)	< 0,001 **	< 0,001 **	----

\*\* < 0,01

Na tabela 9, a variação dos valores séricos de TGO entre os dois grupos no início do tratamento não revelou qualquer diferença estatisticamente significativa. No final do terceiro mês de tratamento, a média dos valores de TGO para o grupo acamprosato foi de 26,1 U/L e para o grupo placebo foi de 38,89 U/L para o grupo placebo, o que representou uma diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Entretanto, no final do sexto mês de seguimento, não houve qualquer diferença significativa entre as médias dos valores séricos de TGO entre os grupos acamprosato e placebo.

Ao longo do tratamento, apesar da variação nas médias dos valores de TGO, não houve qualquer diferença estatisticamente significativa nos dois grupos.

Tabela 9 – Valores séricos de TGO (Aspartato Aminotransferase Sérica) nos grupos acamprosato e placebo.

TGO	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
TGO inicial	51,13 ± 74,11	40,46 ± 22,83	0,436
TGO 3 meses	26,1 ± 14,81	38,89 ± 27,36	0,047*
TGO 6 meses	34,36 ± 43	33,53 ± 14,22	0,151
Prova de Friedman	0,053	0,354	----

\* < 0,05

Na tabela 10, as diferenças entre as médias dos valores séricos de TGP entre os grupos acamprosato e placebo não revelaram diferenças estatisticamente significativas. Ao longo do tratamento, também não houve diferença significativa entre as médias dos valores de TGP.

Tabela 10 – Valores séricos de TGP (Glutamato Desidrogenase Sérica) nos grupos acamprosato e placebo.

TGP	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
TGP inicial	42,2 ± 40,94	34,03 ± 14,89	0,988
TGP 3 meses	23,53 ± 11,99	42,57 ± 66,20	0,100
TGP 6 meses	34,96 ± 46,35	32,07 ± 14,26	0,070
Valor de p (Prova de Friedmann)	0,051	0,547	----



Na tabela 11, as diferenças entre as médias dos valores séricos do VCM não revelaram diferença significativa do ponto de vista estatístico entre os grupos acamprosato e placebo, nos três tempos de avaliação.

Ao longo do tratamento, tanto no grupo acamprosato quanto no grupo placebo, as variações nas médias dos valores do VCM mostraram-se estatisticamente significativas.

Tabela 11 – Valores séricos de VCM (Volume Corpuscular Médio) nos grupos acamprosato e placebo.

VCM	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
VCM inicial	93,60 ± 4,22	94,11 ± 6,99	0,840
VCM 3 meses	90,91 ± 5,61	91,29 ± 5,55	0,597
VCM 6 meses	89,95 ± 6,44	91,75 ± 5,36	0,173
Valor de p (Prova de Friedmann)	< 0,001 **	0,007 **	----

\*\* < 0,01

Na tabela 12, as variações nas médias dos valores de GGT entre os grupos acamprosato e placebo não foram estatisticamente significativas nos três tempos de avaliação. Entretanto, ao longo do tratamento, as variações das médias dos valores de GGT representaram diferença estatisticamente significativa, em ambos os grupos.

Tabela 12 – Valores séricos de GGT (Gama Glutamil Transpeptidase Sérica) nos grupos acamprosato e placebo.

GGT	Acamprosato Média ± DP	Placebo Média ± DP	Valor de p (Mann-Whitney Test)
GGT inicial	133,03 ± 147,67	178,82 ± 234,52	0,669
GGT 3 meses	58,9 ± 44,52	102,57 ± 107,54	0,219
GGT 6 meses	46,66 ± 31,94	94,67 ± 125,23	0,074
Valor de p (Prova de Friedmann)	< 0,001 **	0,002 **	----

\*\*<0,01

Na tabela 13 e no gráfico 01, observa-se o tempo de abstinência contínuo no grupo acamprosato e no grupo placebo. Foram realizadas dez avaliações em relação ao tempo de abstinência contínuo, em que se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em todos os tempos de avaliação.

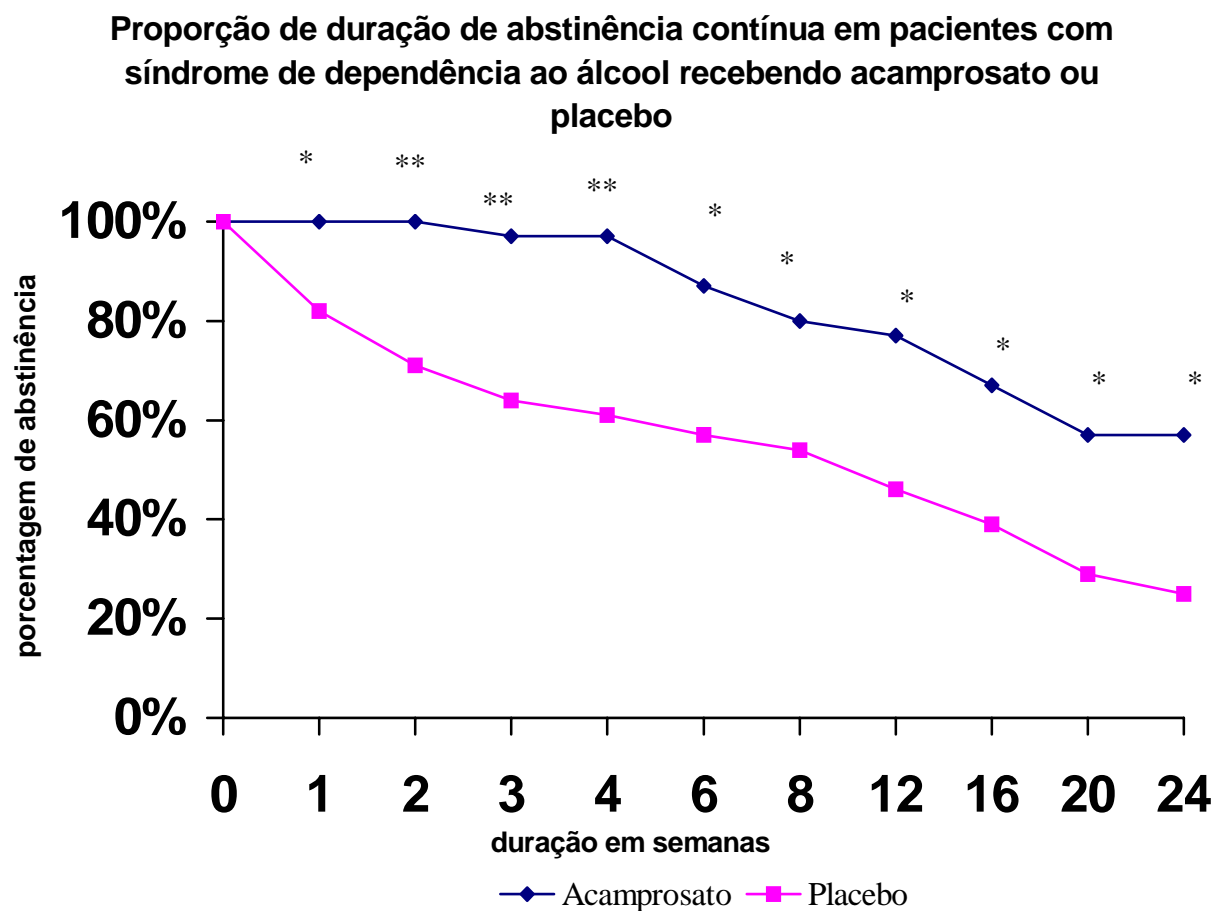
Tabela 13 - Proporção de pacientes com síndrome de dependência ao álcool em abstinência contínua recebendo acamprosato ou placebo.

	Acamprosato (n = 30)	Placebo (n = 28)	p (Qui-Quadrado de Pearson)
1 semana	30 (100%)	23 (82%)	0,015 (*)
2 semana	30 (100%)	20 (71%)	0,0016 (**)
3 semana	29 (97%)	18 (64%)	0,0016 (**)
4 semana	29 (97%)	17 (61%)	0,0007 (**)
6 semana	26 (87%)	16 (57%)	0,012 (*)
8 semana	24 (80%)	15 (54%)	0,032 (*)
12 semanas	23 (77%)	13 (46%)	0,017 (*)
16 semanas	20 (67%)	11 (39%)	0,036 (*)
20 semanas	17 (57%)	8 (29%)	0,031 (*)
24 semanas	17 (57%)	7 (25%)	0,014 (*)

\* p< 0,05

\*\* p< 0,01

Gráfico 1-



\* p < 0,05

\*\*p < 0,01

Na tabela 14, verifica-se que a média de semanas de abstinência contínua para o grupo acamprosato foi de 18,83 semanas e para o grupo placebo, de 12 semanas.

Tabela 14 – Tempo de Abstinência Continuada nos grupos acamprosato e placebo.

Tempo de Abstinência Continuada	Acamprosato (n=30) Média ± DP	Placebo (n=28) Média ± DP	Valor de p (t Student)
Semanas	18,83 ± 7,21	12 ± 9,52	0,003*

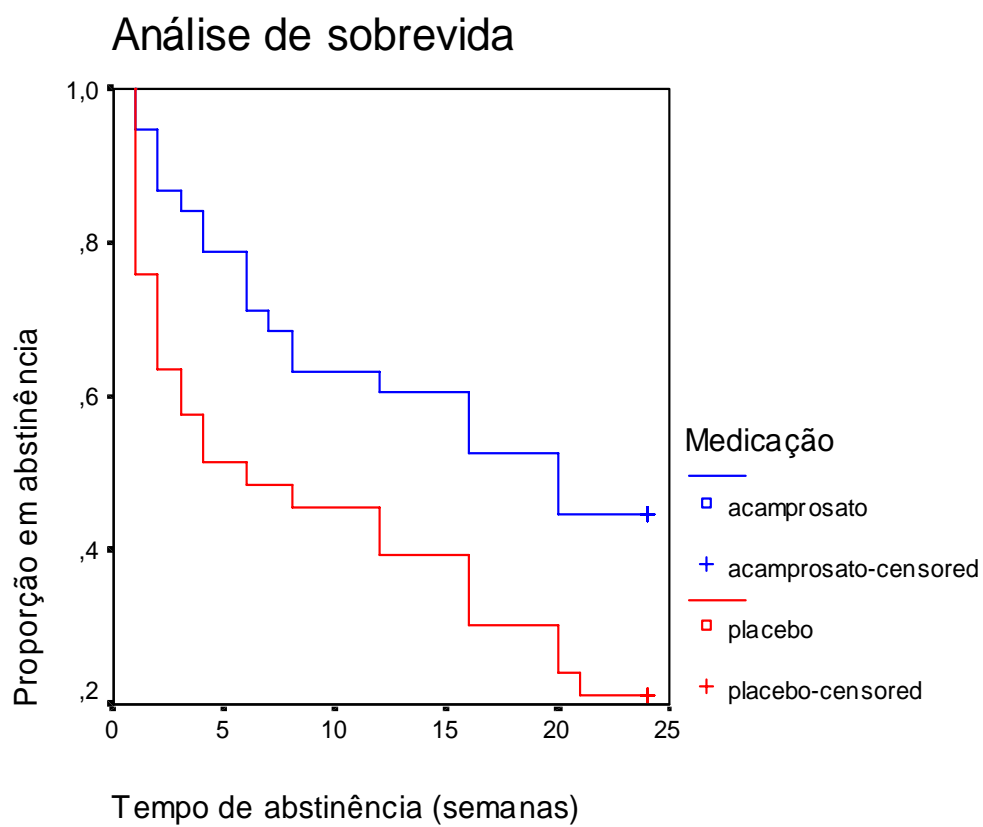
\*<0,05

No gráfico 2, tem-se a análise de sobrevida, que denota uma diferença estatisticamente significativa entre a curva de sobrevida do grupo acamprosato e a curva de sobrevida do grupo placebo. Aqui, utilizou-se o princípio “Intenção de Tratar” (Intention to Treat Analysis, ITT), ou seja, qualquer doente que, após a randomização, tenha recebido pelo menos uma dose do medicamento em estudo, foi elegível para a análise estatística. Dentro desse princípio, qualquer doente que interrompesse o tratamento (abandono) antes do tempo estabelecido, foram considerados como “insucesso”, assim como as recaídas.

04 pacientes foram excluídos dessa análise (02 do grupo acamprosato e 02 do grupo placebo), visto que participaram da triagem e seleção, mas não compareceram à primeira consulta (não receberam nenhuma dose de medicação).

O Log-Rank obtido foi de 0,017.

Gráfico 2 -

**Análise de Sobrevida (Grupo Acamprosato e Grupo Placebo)**

Log Rank = 0,017 \*

Como mostra a tabela 6, 68% dos pacientes do grupo acamprosato e 54% dos pacientes do grupo placebo participaram de Grupos de Mútua Ajuda (Alcólicos Anônimos). Apesar de não ter existido controle rigoroso quanto à participação no grupo de mútua ajuda (Alcólicos Anônimos), da possibilidade dos pacientes poderem participar de grupos diferentes em localidades diversas e da não obrigatoriedade da participação nesta forma de tratamento para a inserção no presente estudo, tentou-se agrupar os pacientes conforme a participação nos grupos de mútua ajuda e o tipo de medicação recebido. Desta forma, têm-se quatro subgrupos, a saber: pacientes que receberam acamprosato e participaram do grupo de Alcólicos Anônimos (Ac+AA), pacientes que receberam acamprosato e não participaram do grupo de Alcólicos Anônimos (Ac-AA), pacientes que receberam placebo e participaram do grupo de Alcólicos Anônimos (Pl+AA) e pacientes que receberam placebo e não participaram do grupo de Alcólicos Anônimos (Pl-AA). Para comparar os quatro subgrupos, realiza-se a análise de variância (ANOVA).



Tabela 15.1: Tempo de Abstinência contínua nos subgrupos (Ac+AA), (Ac-AA), (PI+AA), (PI-AA).

Tempo de Abstinência Contínua	Ac + AA N=19 Média± DP	Ac - AA N=11 Média±DP	PI + AA N=15 Média± DP	PI - AA N=13 Média ±DP	P
Semanas	18,47±7,87	19,45±6,20	13,93±8,78	9,76±10,19	0,016*

ANOVA (Análise de Variância)

\*< 0,05

Para determinar aonde se encontra a diferença estatisticamente significativa entre cada um dos quatro subgrupos, utiliza-se a Análise de Variância com fator de correção de Bonferroni:

Tabela 15.2 Tempo de Abstinência contínua nos subgrupos (Ac+AA), (Ac-AA), (PI+AA) e (PI-AA).

(Subgrupo) (Média ± DP)	(Subgrupo) (Média ± DP)	P (ANOVA Bonferroni)
(Ac+AA) (18,47±7,87)	(Ac-AA) (19,45 ± 6,20)	> 0,999
	(PI+AA) (13,93 ± 8,78)	0,746
	(PI-AA) (9,76 ± 10,19)	0,035*
(Ac-AA) (19,45±6,20)	(Ac+AA) (18,47 ± 7,87)	> 0,999
	(PI+AA) (13,93 ± 8,78)	0,626
	(PI-AA) (9,76 ± 10,19)	0,042*
(PI+AA) (13,93±8,78)	(Ac+AA) (18,47 ± 7,87)	0,746
	(Ac-AA) (19,45 ± 6,20)	0,626
	(PI-AA) (9,76 ± 10,19)	> 0,999
(PI-AA) (9,76±10,19)	(Ac+AA) (18,47 ± 7,87)	0,035*
	(Ac-AA) (19,45 ± 6,20)	0,042*
	(PI+AA) (13,93 ± 8,78)	>0,999

\* p<0,05

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre o subgrupo de pacientes que fez uso de acamprosato e participou dos Alcoólicos Anônimos (Ac+AA) e o subgrupo de pacientes que recebeu placebo e não participou do grupo dos Alcoólicos Anônimos (PI-AA) (p=0,035). Da mesma forma, houve

diferença estatisticamente significativa entre o subgrupo que recebeu acamprosato e não participou dos Alcoólicos Anônimos (Ac-AA) e o subgrupo que recebeu placebo e não participou do grupo de Alcoólicos Anônimos (Pl-AA). No entanto, não se observou diferença estatisticamente significativa entre o tempo de abstinência contínuo dos pacientes que receberam acamprosato com ou sem a participação no grupo de Alcoólicos Anônimos e o tempo de abstinência contínuo no subgrupo de pacientes que recebeu placebo e participou do grupo de Alcoólicos Anônimos.

Os efeitos colaterais referidos pelos dois grupos, avaliados pela Escala de Efeitos Colaterais “UKU”, foram diarreia, prurido e manchas na pele, cefaléia e poliúria. Sonolência diurna foi referido por um paciente (3%) do grupo acamprosato.

Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos, em relação aos efeitos colaterais.

Tabela 16 – Efeitos colaterais nos grupos recebendo acamprosato ou placebo.

Efeitos Colaterais	Acamprosato (n=30)		Placebo (n=28)		Valor de p Exato de Fischer
	N	%	N	%	
Gastrintestinais (diarréia)	04	13	03	11	> 0,999
Dermatológicos (prurido ou manchas)	03	10	01	04	0,612
Psíquicos (sonolência)	01	03	00	00	> 0,999
Neurológicos (cefaléia)	03	10	01	04	0,612
Genitourinários/sexuais (poliúria)	02	07	03	11	0,665

Teste Exato de Fischer

Na tabela 17, verifica-se a proporção de pacientes que abandonaram o tratamento, tanto no grupo acamprosato (25%) quanto no grupo placebo (20%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 17 – Proporção de pacientes que abandonaram o tratamento no grupo acamprosato e no grupo placebo.

Triagem ambulatorial	Acamprosato (n =40)		Placebo (n=35)		Valor de p
	N	%	N	%	
Aderência ao tratamento	30	75	28	80	0,606
Abandono do tratamento	10	25	07	20	

Teste Qui-Quadrado

Na tabela 18, verificaram-se os motivos de abandono do estudo. Foram identificados três motivos, a saber: violação do protocolo (deixar de tomar as medicações, tomar outros medicamentos proibidos), recusa em continuar o tratamento e abandono do follow-up.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos, em relação aos motivos do abandono do tratamento.

Tabela 18 – Motivo do abandono do tratamento nos grupos acamprosato e placebo.

Motivo do abandono	Acamprosato (n=10)		Placebo (n=7)		Valor de p
	N	%	N	%	
Violação do protocolo	01	10	01	14	0,861
Recusa em continuar	02	20	02	29	
Abandono do follow-up	07	70	04	57	
Total	10	100	07	100	

Teste Exato de Fisher

## 6. DISCUSSÃO

Estudos que avaliam estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento da Síndrome de Dependência ao Álcool têm sido realizados, bem como o desenvolvimento de modelos de tratamento psicofarmacológico eficientes, tendo em vista as profundas alterações neuroquímicas provocadas pelo consumo intenso de bebidas alcoólicas.

Nesta pesquisa, o acamprosato mostrou-se superior ao placebo nos quesitos tempo de abstinência contínua e análise de sobrevivência ao longo do estudo, bem como redução dos valores de TGO (Aspartato Aminotransferase Sérica) no final do terceiro mês de tratamento.

Por outro lado, comparando-se os dois grupos durante o estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação a sintomas depressivos, Escala de Seguimento para Alcoolistas (ESA), exames laboratoriais como TGP (Glutamato Desidrogenase Sérica), VCM (Volume Corpuscular Médio), GGT (Gama Glutamil Transpeptidase Sérica), efeitos colaterais das medicações, razões do abandono do tratamento e gravidade da dependência.

Entretanto, ao longo do tratamento, em ambos os grupos, notou-se redução da contagem dos sintomas depressivos, variação das médias dos valores séricos de VCM (Volume Corpuscular Médio), redução das médias dos valores séricos de GGT (Gama Glutamil Transpeptidase sérica) e variação das médias dos escores obtidos a partir da aplicação da ESA (Escala de Seguimento para Alcoolistas). Quando foram considerados esses quesitos ao longo do tratamento para cada grupo (acamprosato e placebo) separadamente, houve diferença estatisticamente significativa desses parâmetros.

A análise dos dados demográficos e de antecedentes pessoais e familiares mostrou que os grupos estudados foram homogêneos. Observando-se a idade média dos sujeitos, nos grupos, ela foi aproximadamente de 40 anos. Vê-se que tal achado corrobora os subsídios da literatura, que salientam que os problemas mais freqüentes relacionados ao álcool aparecem na idade adulta. A grande maioria dos indivíduos que desenvolvem Transtornos Relacionados ao Álcool o fazem próximo aos 40 anos (APA, 1994).

Conforme a média dos escores do questionário SADD (Short Alcohol Dependence Data) e a quantidade de etanol consumida em ambos os grupos, demonstrou-se a gravidade da dependência entre os pacientes estudados. A



avaliação da gravidade da dependência de álcool entre pacientes com diagnóstico de Síndrome de Dependência é uma forma de diferenciar os vários tipos de pacientes com problemas relacionados ao consumo de bebidas alcoólicas, evitando, dessa forma, uma generalização dos vários aspectos da mesma síndrome (JORGE; MASUR, 1986). A avaliação da gravidade da dependência, através da entrevista e do instrumento padronizado (SADD), possibilitou, no presente estudo, a determinação do nível de comprometimento dos pacientes. Embora aventado na literatura, com muitas controvérsias, o grau de severidade da Síndrome de Dependência do Álcool pode ser indicativo de determinado tipo de tratamento (RUBIO et al, 2001).

A principal complicação hepática do alcoolismo, a esteatose hepática (EDWARDS et al, 1999) estava presente em 50% dos pacientes do grupo acamprosato e em 46% dos pacientes do grupo placebo, o que também reitera a gravidade dos casos estudados e a necessidade de tratamento eficaz. RODÉS et al (1999) descrevem a deposição de gordura no tecido hepático ocorrendo em cerca de 90% dos alcoolistas crônicos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito às sorologias para Hepatite B e C e para HIV. Tem sido

registrado na literatura que pacientes alcoolistas apresentam maior prevalência de infecção por vírus da hepatite B e C do que pacientes não alcoolistas. OLIVEIRA et al (1999), em estudo realizado com 50 alcoolistas cirróticos e 315 não cirróticos, registraram que a frequência de anti-HBC nos dois grupos foi cerca de 28% e que a frequência de anti-HBS em alcoolistas não cirróticos foi de 20,8% e entre os cirróticos, 10%. Em relação à positividade da sorologia para hepatite C, encontraram cerca de 4% em ambos os grupos. Em função da alta prevalência destas infecções em indivíduos alcoolistas crônicos, existe a necessidade da investigação sorológica dos vírus da hepatite B e C nestes pacientes.

Apesar do incentivo quanto à participação efetiva (pelo menos, 01 vez por semana) em grupos de Alcoolicos Anônimos (AA), cerca de 32% dos pacientes do grupo acamprosato e 46% dos pacientes do grupo placebo não participaram desta forma de tratamento. EDWARDS et al (1999) referem que, apesar da orientação do médico quanto à importância da participação em grupos de mútua ajuda, pouco mais de 10% dos pacientes manterão uma ligação completa e prolongada com os Alcoolicos Anônimos.

WHITWORTH et al (1996) relatam que, em função da complexidade etiológica do alcoolismo, o sucesso terapêutico é melhor obtido, quando se

associa o tratamento medicamentoso a uma abordagem psicossocial. STAHL (2000) refere que, apesar dos avanços no entendimento dos fatores neurobiológicos envolvidos no alcoolismo, a participação em grupos de mútua ajuda consiste em uma forma de tratamento eficaz. CORNISH et al (2001) afirmam que as principais formas de tratamento para o alcoolismo, até o momento, reservam-se aos grupos de mútua ajuda e terapias psicossociais. Entretanto, tratamentos psicossociais têm mostrado limitado sucesso na terapêutica do alcoolismo.

VAILLANT (1999) refere que a eficácia dos grupos de AA não tem sido efetivamente avaliada, em função da sua natureza necessariamente ideológica, o que impede a adoção de uma abordagem científica dos seus membros, e da heterogeneidade dos participantes.

FRENCH (2001) afirma que a participação em grupos de AA, apesar de uma forma de tratamento de baixo custo social, é menos efetiva do que outros tipos de tratamento, principalmente em termos de taxas de recaída. Entretanto, TIMKO et al (2000) relatam que, a longo prazo, os Alcoolicos Anônimos mostram resultados bastante semelhantes a outras formas de tratamento, baseadas em psicoterapia comportamental.

LATT et al (2002), em estudo realizado com 107 pacientes com diagnóstico de Síndrome de Dependência ao Álcool, recebendo naltrexone ou placebo,

mostraram que o uso de medicação é efetivo no tratamento desses pacientes, independentemente da participação em terapias psicossociais.

Até onde se pôde pesquisar, não existem estudos que avaliam sistematicamente o tratamento com acamprosato associado aos grupos de mútua ajuda em pacientes dependentes de álcool, o que demonstra a originalidade da pesquisa apresentada.

No presente estudo, apesar da não obrigatoriedade da participação em grupos de mútua ajuda, registrou-se a importância desta forma de tratamento entre os pacientes que receberam acamprosato ou placebo. Pode-se inferir que os pacientes que receberam acamprosato, independentemente da participação em grupo de AA, apresentaram tempo de abstinência contínua estatisticamente superior ao dos pacientes que receberam placebo e não participaram do AA. Entretanto, embora superior, o tempo de abstinência contínua entre os pacientes que receberam acamprosato com ou sem a participação nos grupos de AA não foi significativo estatisticamente em relação ao tempo de abstinência contínua dos pacientes que receberam placebo e frequentaram o grupo de AA, o que demonstra a importância dos Alcoólicos Anônimos no tratamento de dependentes de álcool neste estudo. De outro lado, quando se compara o tempo de abstinência contínua entre os pacientes que receberam

acamprosato ou placebo, sem a participação nos grupos de mútua ajuda, verifica-se a superioridade da utilização do acamprosato.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo acamprosato e o grupo placebo na redução dos sintomas depressivos no final do tratamento. Os sintomas depressivos foram avaliados, porque, além de contribuir para a recaída, freqüentemente, consistem em sintomas induzidos pelo consumo de etanol, bem como os sintomas depressivos predisõem ao abuso de substâncias psicoativas (NICASTRI ; ANDRADE, 1993; SWENDSEN ; MERIKANGAS, 2000). O resultado estatisticamente significativo encontrado ao analisar a redução dos sintomas depressivos em cada grupo separadamente, ao longo do tratamento, indica que, independentemente do uso do acamprosato ou placebo, a própria abstinência ou a redução do uso do álcool já é, em si, responsável pela melhora da sintomatologia depressiva. SEIBEL e TOSCANO JÚNIOR (2001) afirmam que a redução do consumo do álcool pode contribuir para a diminuição da sintomatologia depressiva e ansiosa em pacientes dependentes. VAILLANT (1999) relata que, nos casos de alcoolismo, a maior parte da psicopatologia associada à ansiedade e à depressão é secundária ao uso do álcool.

Apesar da evidência estatística deste estudo da superioridade do acamprosato em relação ao placebo na manutenção da abstinência em dependentes de álcool, sabe-se que o “efeito placebo”, que é o poder da sugestão implícito em qualquer relação médico-paciente, contribui para a redução de sintomas depressivos (KAPLAN ; SADOCK, 1998).

Vários exames laboratoriais têm sido usados como marcadores do consumo intenso de álcool, tais como VCM, GGT, TGP e TGO. Entretanto, o valor diagnóstico destas provas laboratoriais está limitado por problemas de sensibilidade e especificidade de cada exame (SCHOTTENFELD, 1997). O marcador VCM é uma medida do tamanho das hemácias, as quais podem estar mais volumosas nos pacientes dependentes de álcool. A sensibilidade é de 20 a 50%, e a especificidade é de 55 a 100%. Apesar da cessação do consumo do álcool, o VCM poderá permanecer elevado por vários meses (1 a 12 meses), em função da longa meia-vida das hemácias.

Os marcadores GGT, TGO e TGP são indicadores de hepatotoxicidade que, comumente, estão elevadas em alcoolistas crônicos. A GGT é considerada o teste mais útil em situações de triagem, apresentando uma sensibilidade de 20 a 90% e uma especificidade de 55 a 100%. A queda dos valores de GGT costuma ser mais rápida do que dos valores do VCM, em geral, levando

poucas semanas após a cessação do consumo de álcool (EDWARDS et al, 1999). A TGO tem uma sensibilidade de cerca de 69% e uma especificidade de aproximadamente 68%, enquanto a TGP tem uma sensibilidade de cerca de 58% e uma especificidade de 57% (WALLACH, 1999).

LHUINTRE et al (1985), em um estudo comparativo e duplo-cego, contando com 85 pacientes dependentes de álcool, que receberam ou acamprosato ou placebo, durante 03 meses, não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao exame laboratorial GGT, embora tenha havido redução dos valores dentro de cada grupo, o que foi estatisticamente significativo. Em relação ao VCM, houve diferença significativa antes do início do tratamento, mas após o tratamento, não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

POLDRUGO (1997) realizou estudo multicêntrico e duplo-cego, envolvendo 246 pacientes em estudo de 12 meses, recebendo ou acamprosato ou placebo, verificando que os valores da GGT no grupo acamprosato estavam significativamente menores do que os valores da GGT no grupo placebo no final do tratamento ( $p=0,0017$ ). PAILLE et al (1995), em um estudo multicêntrico e duplo-cego, contando com 548 pacientes, em um período de 12 meses, observaram que a média dos valores da GGT no grupo acamprosato esteve significativamente menor do que a média dos valores da GGT no grupo

placebo ( $p < 0,05$ ); todavia, neste último estudo, a eficácia do acamprosato não foi diferente, do ponto de vista estatístico, em relação ao placebo, ao contrário do estudo de POLDRUGO (1997), em termos de taxas de abstinência.

CHICK et al (2000), em um estudo duplo-cego e multicêntrico, contando com 664 pacientes, também não observaram diferenças estatisticamente significativas em relação à GGT entre os grupos acamprosato e placebo.

Neste presente estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos acamprosato e placebo em relação à GGT e ao VCM nos três tempos de avaliação. Em relação à GGT, notam-se diferenças, embora não estatisticamente significativas, entre os grupos acamprosato e placebo, nos três tempos de avaliação, sendo que as médias dos valores da GGT são sempre menores no grupo acamprosato do que no grupo placebo. Entretanto, dentro de cada grupo, durante os seis meses de seguimento, houve redução das médias dos valores do VCM ( $p < 0,001$  dentro do grupo acamprosato; e  $p = 0,007$  dentro do grupo placebo) e da GGT ( $p < 0,001$  dentro do grupo acamprosato; e  $p = 0,002$  dentro do grupo placebo) estatisticamente significativa. Isso pode ser devido ao fato que, em ambos os grupos, a redução do consumo de álcool provocou diminuição dos escores destas medidas laboratoriais.



Em relação à TGP, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas tanto entre os grupos quanto dentro de cada grupo, embora se observaram reduções nas médias dos valores deste exame laboratorial entre a primeira e a última avaliação. Segundo WALLACH (1999), a dosagem de TGP em pacientes alcoolistas apresenta a menor sensibilidade e especificidade em relação aos demais marcadores para alcoolismo, sendo, por isso, pouco útil em situações de triagem.

Em relação à TGO, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos acamprosato e placebo no terceiro mês de seguimento, sendo que a média dos valores da TGO para o grupo acamprosato foi de 26,1 U/L e para o grupo placebo foi de 38,89 U/L ( $p=0,029$ ). Dentro de cada grupo, as variações nas médias dos valores da TGO não foram significativas no decorrer do estudo.

WALLACH (1999) relata que, em alcoolistas crônicos, a utilização de álcool etílico em pacientes que estavam pelo menos há quatro semanas em abstinência causa aumento da TGO em 24 horas com lento declínio posterior. Este tipo de alteração não acontece com a TGP.

Verifica-se que os pacientes do grupo placebo, no atual estudo, mantiveram-se menos tempo abstinentes em relação aos pacientes do grupo acamprosato e, como relatado, as variações dos valores da enzima TGO são menores do que

às da GGT. No momento da segunda avaliação da TGO, 23% dos pacientes do grupo acamprosato e 54% dos pacientes do grupo placebo haviam recaído. Isso pode ser uma explicação para a diferença estatisticamente significativa dos valores de TGO entre os grupos acamprosato e placebo no final do terceiro mês de tratamento.

A maioria dos ensaios clínicos realizados até o momento, envolvendo as medicações acamprosato e placebo, realiza a comparação dos valores da GGT, sendo menos comum a avaliação do VCM. O estudo da TGO e da TGP é incomum, dada a baixa especificidade.

A Escala de Seguimento para Alcoolistas foi utilizada para acompanhar a evolução dos pacientes. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apesar de que as médias dos escores dessa escala, no terceiro e no sexto mês foram maiores no grupo acamprosato do que no grupo placebo. Entretanto, ao longo do tratamento, dentro de cada grupo, houve aumento das médias dos escores, o que foi estatisticamente significativo. Isso demonstra que, com o uso do acamprosato ou placebo, nos pacientes aderidos ao tratamento, os quesitos consumo de álcool, relações familiares, ocupação e lazer podem apresentar melhora, apenas com a redução ou cessação do consumo intenso do álcool. FOSTER et al (2000) concluíram,

em estudo realizado com 82 pacientes alcoolistas em tratamento, que a redução no consumo da bebida favorece uma melhora significativa na qualidade de vida e nas condições de saúde de uma forma geral, bem como redução dos sintomas depressivos.

Com relação ao tempo de abstinência contínuo neste estudo, avaliando os pacientes em seguimento durante os seis meses, nota-se superioridade do acamprosato em relação ao placebo. Foram realizadas dez avaliações em cada paciente. Em todas elas, a proporção de pacientes em abstinência contínua foi superior no grupo acamprosato do que no grupo placebo. Nesta avaliação, não foi utilizado o princípio “Intenção de Tratar”, uma vez que o relato dos pacientes deveria ser o mais fidedigno possível. Os pacientes que violaram o protocolo (tomaram outras medicações), recusaram-se a continuar o tratamento ou abandonaram o follow-up foram considerados como não confiáveis para esta avaliação. Os relatos dos pacientes eram confrontados com os resultados dos exames laboratoriais (principalmente, o GGT), o que garantia alguma fidedignidade na história de abstinência (POLDRUGO, 1997 ; LHUINTRE et al, 1985).

Em relação à média do tempo de abstinência contínuo, em semanas, nota-se que, no grupo acamprosato, tem-se uma média de 18,83 semanas, enquanto

que, no grupo placebo, tem-se uma média de 12 semanas ( $p=0,003$ ). A diferença entre as médias do tempo de abstinência contínua entre o grupo acamprosato e o grupo placebo consiste em 06 semanas de tempo de abstinência contínua a mais para o grupo acamprosato.

A Análise de Sobrevida foi o método utilizado para a avaliação do tempo decorrido desde o início do tratamento até a primeira recaída ou abandono do seguimento. Aqui, utilizamos o princípio “Intenção de Tratar”, incluindo todos os pacientes que ingressaram no estudo, exceto 02 pacientes do grupo acamprosato e dois do grupo placebo, os quais não compareceram à primeira consulta, não recebendo nenhuma dose da medicação ( $n=71$ ). Os grupos foram comparados segundo o Log-Rank test, mostrando que o tempo de sobrevida para os pacientes do grupo acamprosato foi superior ao tempo de sobrevida para os pacientes do grupo placebo, o que foi estatisticamente significativo ( $p=0,017$ ). Esse método foi amplamente utilizado em outros estudos semelhantes (SASS et al, 1996 ; WITHWORTH et al, 1996; CHICK et al, 2000).

Em relação à segurança do acamprosato, LHUINTRE et al (1985) encontraram, em seu estudo, alguns efeitos colaterais, a saber: náuseas (4

pacientes do grupo acamprosato *versus* 01 do grupo placebo), disfunção erétil (2 pacientes do grupo acamprosato *versus* 01 do grupo placebo) e prurido (apenas 01 paciente do grupo acamprosato). Já WHITWORTH et al (1996) relataram que dentre alguns efeitos colaterais referidos pelos pacientes, a diarreia foi mais freqüente em pacientes do grupo acamprosato, o que foi estatisticamente significativo.

No presente estudo, foram observados alguns efeitos colaterais, a saber: diarreia, prurido e manchas na pele, sonolência diurna, cefaléia, poliúria. Não houve nenhuma diferença significativa do ponto de vista estatístico quanto aos efeitos colaterais entre os grupos comparados.

SASS et al (1996) relataram que 51% dos pacientes foram excluídos da sua pesquisa (dropouts) ao longo de 12 meses de seguimento, principalmente em função da própria recusa do paciente em continuar e do abandono do follow-up, sem nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos acamprosato e placebo. WITHWORTH et al (1996) referiram que 59% dos pacientes selecionados para a sua pesquisa foram excluídos da mesma ao longo dos 12 meses de seguimento, principalmente em função de recaídas severas, perda do follow-up e recusa dos pacientes em continuar o tratamento, sem qualquer diferença significativa entre os grupos. PELC et al (1997)

relataram que 37% dos pacientes selecionados foram excluídos da pesquisa, ao longo de 03 meses de seguimento, principalmente em função do abandono do follow-up e de recaídas severas.

No presente estudo, 17 pacientes foram excluídos da pesquisa (23%), sendo 10 pacientes do grupo acamprosato e 07 do grupo placebo ( $p=0,783$ ), principalmente em função do abandono do follow-up (07 pacientes do grupo acamprosato e 04 do grupo placebo), recusa em iniciar ou continuar o tratamento (02 pacientes do grupo acamprosato e 02 do grupo placebo) e violação do protocolo (01 paciente do grupo acamprosato e 01 do grupo placebo), sem qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em muitos estudos avaliando a eficácia do acamprosato em relação ao placebo, o tempo de seguimento, com o uso de medicação, foi maior do que 03 meses (WITHWORTH et al, 1996 ; PAILLE et al, 1995 ; POLDRUGO, 1997). Entretanto, outros estudos foram realizados utilizando-se um tempo de tratamento de 03 meses (LHUINTRE et al, 1985 ; PELC et al, 1997).

No presente estudo, foi utilizado um tempo total de tratamento de 06 meses, sendo que, durante os três primeiros meses, os pacientes recebiam medicações

e, nos três meses seguintes, os pacientes permaneciam no tratamento sem medicação.

Uma limitação dessa pesquisa foi o número pequeno de pacientes quando comparado aos estudos congêneres. Mesmo assim, foi possível demonstrar a superioridade do acamprosato em relação ao placebo, no tratamento de dependentes de álcool.

## 7.CONCLUSÕES:

- a) O acamprosato mostrou ser mais eficaz do que o placebo na manutenção da abstinência em pacientes dependentes de álcool;
- b) A proporção de pacientes abstinentes foi constantemente superior no grupo acamprosato do que no grupo placebo;
- c) O acamprosato demonstrou ser um fármaco seguro e bem tolerado;
- d) O tratamento utilizado para o alcoolismo, farmacoterapia (acamprosato ou placebo) bem como a participação em grupos de mútua ajuda, pode ter colaborado na redução de sintomas depressivos no período de 24 semanas.



**8. ANEXOS****ANEXO 01**



## HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO - BRASIL

### DIRETORIA CLÍNICA

## Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

### APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12-07-2000, **APROVOU** do Protocolo de Pesquisa nº 041/00, intitulado: "*Pesquisa da utilização de acamprosato no tratamento de dependentes de álcool*", apresentado pelo(a) pesquisador(a) *Danilo Antonio Baltieri*, do Departamento Psiquiatria, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 13 de Julho de 2000.

**PROF. DR. JORGE KALIL FILHO**  
Presidente da Comissão Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

**RESERVAÇÃO:** Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

# ANEXO 02

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL  
LEGAL

1. Nome do Paciente: .....

Documento de Identidade No:.....Sexo: M  F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone: (.....).....

2. Responsável Legal:.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

Documento de Identidade:.....Sexo: M  F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone: (.....).....

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Pesquisa da Utilização do Acamprosato  
no Tratamento de Dependentes de Álcool

2. PESQUISADOR: Danilo Antonio Baltieri

3. Cargo/Função: Médico Psiquiatra

4. Inscrição Conselho Regional No: 87745

5. Unidade do HCFMUSP: Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREa-IPq-HCFMUSP)

6. Avaliação do Risco da Pesquisa:

Sem risco                       Risco Mínimo #                      Risco Médio   
 Risco Baixo                       Risco Maior

(probabilidade de que o indivíduo sofra dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

7. Duração da Pesquisa: 02 anos

### III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo; 6. participação voluntária/ término da participação/ custos/ confidencialidade.

#### 1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:

O senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que objetiva determinar a eficácia e segurança de um novo medicamento, o acamprosato, no tratamento da dependência de álcool (alcooolismo). Habitualmente, são utilizadas no tratamento do alcoolismo drogas como o naltrexone (Revia), anti-etanol, antidepressivos. O acamprosato (Campral) é uma medicação amplamente utilizada em países da Europa e Estados Unidos, com resultados satisfatórios e com muito poucos efeitos colaterais.

## 2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS DESSA UTILIZAÇÃO

Antes de iniciar o tratamento, o senhor (a) será submetido a uma avaliação médica para determinar se está qualificado a participar da presente pesquisa. Essa avaliação consiste no exame clínico, em entrevistas estruturadas e coleta de sangue para análise. Mulheres que pretendam engravidar não poderão participar do estudo, porque o acamprosato, talvez, possa prejudicar o desenvolvimento do feto.

## 3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

Os estudos clínicos envolvem, muitas vezes, alguns desconfortos aos pacientes, seja por causa do próprio remédio ou por causa dos procedimentos necessários na monitorização da sua resposta ao tratamento. O senhor (a) deverá tomar cerca de 06 cápsulas do remédio por dia durante 03 meses aproximadamente. Os estudos já realizados em outros centros de pesquisa fora do Brasil apontam muito poucos efeitos colaterais. Os dois mais citados são diarreia auto-limitada e dermatite, sendo esta última muito rara.

## 4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

Sua participação neste estudo poderá ser muito benéfica para o senhor (a), porque é uma medicação amplamente usada em outros países, com resultados bastante satisfatórios e muito poucos efeitos colaterais. Poderá, também, contribuir para o desenvolvimento desse tratamento no nosso país.

## 5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS AO USO DO ACAMPROSATO QUE POSSAM BENEFICAR O PACIENTE:

O senhor (a) não precisa fazer parte desse estudo para ser tratado (a). Existem outros tratamentos que podem ser usados para tratar o alcoolismo, desde um tratamento psicoterapêutico até o uso de outras medicações, como o naltrexone (Revia), o anti-etanol e antidepressivos. Seu médico discutirá com o (a) senhor (a) os tratamentos alternativos ao acamprosato para o seu caso.

#### 6. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/ TÉRMINO DA PARTICIPAÇÃO/ CUSTOS/ CONFIDENCIALIDADE

A sua participação nesse estudo é totalmente voluntária, e o (a) senhor (a) tem a possibilidade de interromper sua participação a qualquer momento, não havendo nenhum tipo de penalidade ou perda de benefícios caso isso ocorra.

Não haverá qualquer custo econômico para o (a) senhor (a); a medicação será fornecida sem qualquer ônus. Seu médico e o patrocinador tratarão sua identidade com os padrões profissionais de confidencialidade. Assim, os dados do prontuário permanecerão confidenciais. Os nomes dos participantes não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar do presente estudo.

#### IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas;
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência;
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade;
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa;
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Após ler o termo de consentimento, declaro estar de acordo:

-----  
Nome do paciente ou responsável legal

-----  
Nome do pesquisador

# ANEXO 03



## SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA AO ÁLCOOL

### (Segundo critérios da CID-10)

Um diagnóstico definitivo de dependência (F.10.2) deve usualmente ser feito somente se três ou mais dos seguintes requisitos tenham sido experienciados ou exibidos em algum momento durante o ano anterior:

- (a) um forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância;
- (b) dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término ou níveis de consumo;
- (c) um estado de abstinência fisiológico, quando o uso da substância cessou ou foi reduzido;
- (d) evidência de tolerância;
- (e) abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos em favor do uso da substância, aumento da quantidade do tempo necessário para obter ou tomar a substância ou para se recuperar dos seus efeitos;
- (f) persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de conseqüências manifestamente nocivas

O diagnóstico de síndrome de dependência pode ser mais especificado pelos seguintes códigos de cinco caracteres:

F.10.20 : Atualmente abstinente

F.10.21 : Atualmente abstinente, mas em ambiente protegido (por exemplo, em hospital, em uma comunidade terapêutica, prisão etc)

F.10.22 : Atualmente em regime de manutenção ou substituição clinicamente supervisionada

F.10.23 : Atualmente abstinente, porém recebendo tratamento com drogas aversivas ou bloqueadoras (por exemplo, naltrexone ou dissulfiram)

F.10.24 : Atualmente usando a substância (dependência ativa)

F. 10.25 : Uso contínuo

F.10.26 : Uso episódico (dipsomania)

# ANEXO 04

GRUPO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDO DE ÁLCOOL E DROGAS DO  
INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.

**PROTOCOLO COMUM**

Sobrenome, nome:

01 RG| | | | | | | | | |

02 Sexo

1 - masculino

2 - feminino

03 Cor

1 - branca

2 - preta

3 - parda

4 - amarela

5 - outra

04 Idade | | |

05 Estado Civil

1 - casado

2 - solteiro

3 - viúvo

4 - separado

5 - amasiado

## 06 Situação Profissional

- 1 - empregado com registro
- 2 - empregado sem registro
- 3 - “bicos”
- 4 - desempregado
- 5 - aposentado por álcool
- 6 - aposentado por doença
- 7 - aposentado por tempo de serviço
- 14 - aposentado por idade
- 10 - “caixa” por álcool
- 11 - “caixa” por doença
- 12 - autônomo
- 13 - dona-de-casa
- 98 - não disponível

## 07 Salário Mensal |        |        |

OBS: Verter a quantia citada em número de salários mínimos.

## 08 Grau de Instrução

- 1 - analfabeto
- 2 - primário incompleto
- 3 - primário completo
- 4 - ginásio incompleto
- 5 - ginásio completo
- 6 - segundo grau incompleto
- 7 - segundo grau completo
- 8 - superior incompleto
- 9 - superior completo

## 09 Local de Nascimento

- 1 - São Paulo - Capital
- 2 - São Paulo - Interior
- 3 - Sul
- 4 - outros estados do Sudeste
- 5 - Nordeste - Norte
- 6 - outros estados
- 7 - outros países

## 10 Nome do entrevistador

## INFORMAÇÕES SOBRE O USO DO ÁLCOOL

11 Idade de Início de Ingestão                    |            |  
 12 Idade de Aumento                                |            |

13 Idade de Início de Problema com Álcool    |            |  
 ( Físico, Psíquico ou Social )

## 14 Tipo de Bebida

- 01 - pinga
- 02 - cerveja
- 04 - vinho
- 08 - uísque
- 32 - conhaque
- 64 - vodka
- 16 - outros

OBS: No caso de o paciente fazer uso de mais de uma bebida, cada uma delas deve ser somada. Ex: cerveja (02) + vinho (04) = 06

15 Quantidade de Etanol | | |

No Momento da Consulta (gramas/dia)

OBS: Quantidade = volume x densidade do álcool (0.8) x porcentagem de álcool na bebida.

1 dose = 50 ml. Levar em consideração a pior semana do último mês.

Porcentagem de álcool:

-cerveja: 3%

-vinho: 12%

-conhaque :40%

-pinga, vodka, uísque: 50%

16 Tratamento Anterior Para Alcoolismo

Número de Internações

001 - ambulatorial

002 - internação psiquiátrica

004 - internação clínica

008 - A.A.

016 - psicoterapia

032 - antabuse

064 - religioso

128 - alternativos

256 - GREA Entrada (ano) | | |

Alta (ano) | | |

998 - Sem tratamento prévio

OBS: no caso de haver mais de um tipo de tratamento, devem ser somados. Ex:  
ambulatorial (001) + A.A. (008) = 009

## 17 Familiares com Problemas com Álcool

- 001 - pai
- 002 - mãe
- 004 - filho
- 008 - irmão
- 064 - avós paternos
- 128 - avós maternos
- 256 - tios paternos
- 512 - tios maternos
- 1024 - primos paternos
- 2048 - primos maternos
- 4096 - marido
- 8192 - outros
- 998 - Não tem antecedentes familiares

OBS: no caso de haver mais de um familiar devem ser somados

## 18 USO DE DROGAS

- 001 - nunca
- 002 - não injetável
- 004 - injetável, não no momento
- 016 - injetável, em uso

## 19 Tipo de Droga

- 001 - cannabis
- 002 - cocaína
- 004 - barbitúricos
- 008 - anfetaminas
- 016 - opióides
- 032 - benzodiazepínicos
- 064 - outras
- 998 - não faz uso de droga.



OBS: 064 discriminar:.....

No caso de haver mais de um tipo de droga, devem ser somadas.

Informações sobre o uso de drogas

20 Idade de Início de Consumo | | |

21 Idade de Aumento | | |

22 Idade de Início de Problema com Drogas | | |  
( Físico, Psíquico ou Social)

23 Tratamento Anterior para Farmacodependências

Número de internações

001 - ambulatorial

002 - internação psiquiátrica

004 - internação clínica

008 - psicoterapia

032 - antabuse

064 - religioso

128 - alternativos

256 - GREA Entrada (ano) | | |

Alta (ano) | | |

998 - sem tratamento prévio

OBS: no caso de haver mais de um tipo de tratamento, devem ser somados.

24 Familiares com problemas com drogas

001 - pai

002 - mãe

004 - filho

008 - irmão

064 - avós paternos

128 - avós maternos

256 - tios paternos

512 - tios maternos

1024 - primos paternos

2048 - primos maternos

4096 - marido

8192 - outros

998 - não tem antecedentes familiares

OBS: no caso de haver mais de um familiar devem ser somados

25 Uso de Seringas e Materiais contaminados

01 - sempre

02 - nunca

03 - às vezes

04 - sem, há mais de 5 anos

98 - não se encaixa.

Informações Gerais

26 Grupo de Risco para AIDS:

01 - homossexualidade

02 - transfusão

08 - uso de drogas injetáveis

16 - contactante sexual de um dos grupos acima

32 - promiscuidade

98 - não se enquadra

OBS: no caso de haver mais de um, devem ser somados.

27 Tentativa de Suicídio

01 - não

02 - sim, quando alcoolizado

03 - sim, não alcoolizado

- 04 - sim, intoxicado por outras drogas  
 05 - sim, não intoxicado por drogas
- 28 A iniciativa para buscar tratamento partiu:
- 01-do paciente  
 02 - do companheiro  
 03 - dos filhos  
 04 - dos pais  
 05 - encaminhamento médico  
 06 - encaminhamento da empresa  
 07 - parentes  
 08 - amigos

#### Antecedentes Gestacionais e Obstétricos

- 29 Bebida durante a Gestação
- 01 - sim  
 02 - não
- 30 Uso de Drogas durante a Gestação
- 01 - sim  
 02 - não
- 31 Prematuridade
- 01 - sim  
 02 - não
- 32 Número de filhos | | |
- 33 Peso dos Filhos ao Nascimento (em quilos)
- Primeiro Filho | | |  
 Segundo Filho | | |  
 Terceiro Filho | | |

Quarto Filho | | |

Quinto Filho | | |

## AVALIAÇÃO

34 Tipo de Instrumento

1 - ESA

2 - ESA - Drogas

3 - ESA - Idosos

4 - ESA - Mulheres

35 - Nome do avaliador

36 - 40 Notas da ESA

41 Data de Início do Tratamento | | |

42 Data desta Avaliação | | |

# ANEXO 05

**SADD** (Short Alcohol Dependence Data)

As seguintes perguntas dizem respeito a uma série de fatores relacionados com seu consumo de bebidas alcólicas durante os últimos meses. Por favor, leia cuidadosamente cada pergunta.

Responda às questões tendo em vista os últimos 3 meses.

Responda a cada pergunta assinalando a resposta que lhe pareça mais apropriada.

Se você tiver alguma dificuldade peça ajuda.

Responda a TODAS as perguntas.

<b>0</b> Nunca	<b>1</b> Poucas vezes	<b>2</b> Muitas vezes	<b>3</b> Sempre
<b>D1</b> Você acha difícil tirar o pensamento de beber da cabeça?		<input type="checkbox"/>	
<b>D2</b> Acontece de você deixar de comer por causa da bebida?			<input type="checkbox"/>
<b>D3</b> Você planeja seu dia em função da bebida?		<input type="checkbox"/>	
<b>D4</b> Você bebe em qualquer horário (manhã, tarde e/ou noite)?		<input type="checkbox"/>	
<b>D5</b> Na ausência de sua bebida favorita você bebe qualquer uma?		<input type="checkbox"/>	
<b>D6</b> Acontece de você beber sem levar em conta os compromissos que tenha depois?		<input type="checkbox"/>	
<b>D7</b> Você acha que o quanto você bebe chega a lhe prejudicar?			<input type="checkbox"/>
<b>D8</b> No momento em que você começa a beber, é difícil parar?			<input type="checkbox"/>
<b>D9</b> Você tenta se controlar (tenta deixar de beber)?		<input type="checkbox"/>	
<b>D10</b> Na manhã seguinte a uma noite em que você tenha bebido muito, você precisa beber para se sentir melhor?		<input type="checkbox"/>	
<b>D11</b> Você acorda com tremores nas mãos, na manhã seguinte a uma noite em que tenha bebido muito?		<input type="checkbox"/>	
<b>D12</b> Depois de ter bebido muito, você levanta com náuseas ou vômitos?		<input type="checkbox"/>	
<b>D13</b> Na manhã seguinte a uma noite em que você tenha bebido muito, você levanta não querendo ver ninguém na sua frente?		<input type="checkbox"/>	
<b>D14</b> Depois de ter bebido muito, você vê coisas que mais tarde percebe que eram imaginação sua?		<input type="checkbox"/>	
<b>D15</b> Você se esquece do que aconteceu enquanto esteve bebendo?		<input type="checkbox"/>	
<b>ESCORE TOTAL</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ÍNDICE DE SEVERIDADE DO CONSUMO DE DROGAS (ISDC)

Pontos	Álcool	Cannabis	Outras Drogas
0 – abstinência	Nenhum uso	Nenhum uso	Nenhum uso
1 – baixo	20 doses ou menos na semana sem causar problemas	Até 4 baseados por semana, sendo no máximo 2 no mesmo dia, sem causar problemas	Até 01 uso por mês
2 – intermediário	Até 10 doses por dia sendo, no máximo, 42 doses por semana	Até 10 baseados por semana	Mais do que 01 uso por mês, mas menos do que 01 uso por semana
3 – alto	Mais de 10 doses por dia, ou mais do que 42 doses na semana	Mais do que 10 baseados por semana	Mais do que 01 uso por semana
4 – muito alto	Nível bem alto de consumo, mesmo dentro destes parâmetros, a critério do avaliador	Nível bem alto de consumo, mesmo dentro destes parâmetros, a critério do avaliador	Nível bem alto de consumo, mesmo dentro destes parâmetros, a critério do avaliador

**ISDC** = somatória dos pontos X número de classes usadas

(não considerar tabaco)

# ANEXO 06



<b>GREa - GRUPO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS DE ALCOOLISMO E FARMACODEPENDÊNCIAS</b>					
<b>INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FMUSP</b>					
<b>ESA - ESCALA DE SEGUIMENTO DE ALCOOLISTAS</b>					
<b>N O T A</b>	<b>CONSUMO ALCOÓLICO</b>	<b>OCUPAÇÃO</b>	<b>RELAÇÕES FAMILIARES</b>	<b>LAZER</b>	<b>COMP. ORG.</b>
	"Como está o seu consumo alcoólico? (últimas 4 semanas)	"Em relação ao trabalho, o Sr. está?" (últimas 4 semanas)	"Com quem o Sr. mora?" (últimas 4 semanas)	Como o Sr. ocupa o seu tempo livre?" (últimas 4 semanas)	Nível sérico GAMA - GT
<b>1</b>	Bebendo "direto", com vários episódios de embriaguez - vem embriagado à consulta	Não trabalha, abandonou suas atividades ou perdeu o emprego	Não tem onde morar	O passatempo principal é a bebida	Acima de 300 UI/L
<b>2</b>	Bebendo diariamente, com poucos episódios de embriaguez	Atividades e/ou sustento passaram para a responsabilidade de outra pessoa	Mora com familiares em situação de isolamento	Atividade de lazer somente quando estimulada	De 101 à 300 UI/L
<b>3</b>	Bebendo várias vezes na semana	Atividade irregular	Mora com familiares, com agressões físicas	Atividades de rotina	De 71 a 100 UI/L
<b>4</b>	Bebedor moderado (ocasional)	Atividades regulares, mas com dificuldade na realização das tarefas	Mora com familiares com agressões verbais	Atividade gratificante esporádica	De 29 à 70 UI/L
<b>5</b>	Abstinência	Trabalho estável	Situação familiar estável	Atividade gratificante regularmente	Até 28 UI/L (normal)

# ANEXO 07

## ESCALA DE HAMILTON – DEPRESSÃO

Paciente: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

### HUMOR DEPRESSIVO

0. ausente

1. sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
2. sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
3. comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro
4. sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente

### SENTIMENTOS DE CULPA

0. ausentes

1. auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
2. idéias de culpa ou rumações sobre erros passados ou más ações
3. a doença atual é um castigo. Delírio de culpa
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

### SUICÍDIO

0. ausente

1. sente que a vida não vale a pena
2. desejaria estar morto ou pensa na possibilidade da sua própria morte
3. idéias ou gestos suicidas
4. tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)

### INSÔNIA INICIAL

0. sem dificuldade para conciliar o sono

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para iniciar o sono. Isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

### INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. sem dificuldade

1. o paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite
2. acorda à noite (qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar))

### INSÔNIA TARDIA

0. sem dificuldade

1. acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama

### TRABALHO

0. sem dificuldade

1. pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2.perda de interesses por atividades, trabalho ou passatempos, quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)

3.diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos)

4.Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda

RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0.pensamento e fala normais

1.leve retardo à entrevista

2.retardo óbvio à entrevista

3.entrevista difícil

4.estupor completo

#### AGITAÇÃO

0.nenhuma

1.inquietude

2.brinca com as mãos, com os cabelos etc

3.mexe-se, não consegue sentar quieto

4.torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

#### ANSIEDADE PSÍQUICA

0.sem dificuldade

1.tensão e irritabilidade subjetivas

2.preocupação com trivialidades

3.atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

4.medos expressos sem serem inquiridos

#### ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade:

( )gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações;

( ) cardiovasculares:palpitações, cefaléia;

( ) respiratórios: hiperventilação, suspiros;

( ) ter de urinar freqüentemente;

( ) sudorese

0.ausente

1.duvidosos ou triviais: sintomas menores, relatados quando questionados

2.leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3.moderada: mais que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados por estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4.grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

#### SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0.nenhum

- 1.perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome
- 2.dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

#### SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0.nenhum

- 1.peso nos membros, nas costas ou na cabeça  
Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço
- 2.qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2

#### SINTOMAS GENITAIS

0.ausente

- 1.leves ou infreqüentes, como:  
perda da libido, desempenho sexual prejudicado;
- 2.intensos, como:  
distúrbios menstruais, perda completo do interesse sexual

#### PERDA DE PESO (marcar A ou B)

0.sem perda de peso

- 1.provável perda de peso associada à moléstia atual. Perda de menos de meio quilo
- 2.perda de peso definida (de acordo com o paciente). Perda de mais de meio quilo

#### CONSCIÊNCIA

0.reconhece que está deprimido e doente

- 1.reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso etc
- 2.nega estar doente

#### HIPOCONDRIA

0.ausente

- 1.auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2.Preocupação com a saúde
- 3.Queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc
- 4.Delírios hipocondríacos

#### VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à noite. Caso NÃO haja variação, marcar “nenhuma”.

0.nenhuma

- 1.pior de manhã
- 2.pior à tarde/ à noite

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar “nenhuma” caso NÃO haja variação

- 0.nenhuma
- 1.leve
- 2.grave

Nota: caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado

#### DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DA NOÇÃO DA REALIDADE

- 0.ausentes
- 1.leves
- 2.moderadas
- sensações de irrealidade
- 3.graves
- idéias niilistas
- 4.incapacitantes

#### SINTOMAS PARANÓIDES

- 0.nenhum
- 1.desconfiança
- 2.idéias de referência
- 3.delírio de referência e perseguição

#### SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- 0.nenhum
- 1.leves
- 2.graves

# ANEXO 08

**UKU (*Udvalg for Kliniske Undersogelser*)**

<b>ESCALA DE EFEITOS COLATERAIS - UKU</b>									
Assinalar o quadrado adequado para cada item; se estiver presente um efeito colateral, indicar a relação causal com a medida testada.									
CATEGORIAS DE SINTOMAS - EFEITOS COLATERAIS				GRAU			RELAÇÃO CAUSAL		
EFEITOS COLATERAIS		0	1	2	3		IMP	POS	PROV
<b>PSÍQUICOS</b>	1.1 - Dificuldade de concentração								
	1.2 - Astenia/ Lassidão / Aumento de fadiga								
	1.3 Sonolência ou Sedação								
	1.4 Déficit de memória								
	1.5 Aumento da duração do sono								
	1.6 Redução da duração do sono								
	1.7 Aumento da atividade onírica								
	1.8 Indiferença emocional								
	1.9 Outros								
<b>NEUROLÓGICOS</b>	2.1 Distonia								
	2.2 Rigidez								
	2.3 Hipocinesia ou Acinesia								
	2.4 Hipercinesia								
	2.5 Tremor								
	2.6 Acatisia								





	4.4 Hiperpigmentação									
	4.5 Ganho ponderal									
	4.6 Perda ponderal									
	4.7 Amenorréia									
	4.8 Galactorréia									
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>IMP</b>	<b>POS</b>	<b>PROV</b>		
	4.9 Ginecomastia									
	4.10 Aumento de desejo sexual									
	4.11 Diminuição do desejo sexual									
	4.12 Disfunção erétil									
	4.13 Disfunção ejaculatória									
	4.14 Disfunção orgástica									
	4.15 Vagina ressecada									
	4.16 Cefaléia									
	tensional									
	enxaqueca									
	Outras formas									
	4.17 Dependência física									
	4.18 Dependência psíquica									
	4.19 Outros									
<b>0 - ausente.    1 - leve.    2 – moderado.    3 - grave.</b>										
<b>IMP - improvável    POS - possível    PROV - provável</b>										
<b>Avaliação global da interferência com o desempenho cotidiano do paciente, na existência de efeitos colaterais.</b>										

		<b>AVALIADO POR</b>	
		<b>MÉDICO</b>	
		<b>PACIENTE</b>	

<b>0 - Ausência</b>	1 - Efeitos colaterais que não interferem com o desempenho do paciente	2 - Efeitos Colaterais que interferem moderadamente com o desempenho do paciente	3 - Efeitos que interferem acentuadamente com o desempenho do paciente
<b>CONSEQUÊNCIA</b>			
<b>0 - Não interferiu</b>	1 - Avaliação mais freqüente do paciente, porém sem redução da dose e/ ou tratamento ocasional, dos efeitos colaterais com drogas	2 - Redução da dose e/ ou tratamento medicamentoso contínuo dos efeitos colaterais	3 - Suspensão da droga ou mudança para outro medicamento
<b>DATA: DIA..... MÊS..... ANO.....</b>			
	<b>Assinatura do pesquisador.....</b>		

# ANEXO 09

## EXAMES COMPLEMENTARES

.HEMOGRAMA  
.AST  
.ALT  
.GAMA-GLUTAMIL TRANSFERASE  
.AMILASE  
.GLICEMIA  
.URÉIA  
.CREATININA  
.AgHBs  
.anti-HBc total  
.anti-HBs  
.AgHBe  
.anti-HBe  
.Hepatite C  
.anti-HIV

## 9.BIBLIOGRAFIA

AGELINK, M.W. ; LEMMER, W. ; MALESSA, R. ; ZEIT, T. ; MAJEWSKI, T. ; KLIESER, E. Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate. **Alcohol Alcohol**, v.33, n.6, p. 602-605, 1998.

ALLA, P. ; CARRÉRE, C. ; DUPONT, G. ; GILLES, B. ; VALANCE, J. ; CARLI, P. Maladie de Marchiafava-Bignami d'évolution favorable. Deux observations. **Presse Méd.**, v. 29, n. 21, p. 1170-1172, 2000.

ALMEIDA JÚNIOR, A.; COSTA JÚNIOR, J.B.O. **Lições de Medicina Legal**. 21.ed. São Paulo, Editora Nacional, 1996. p. 509-521: A embriaguez alcoólica. Intoxicação canábica (maconha). Psicotrópicos. LSD 25.

ALTMAN, D. G. **Practical Statistics for Medical Research**. London, Chapman & Hall, 1991. p. 365-395: Analysis of Survival Times

ANDRADE, A. G. **Avaliação da eficácia terapêutica no alcoolismo.** São Paulo, 1991. 142p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

ANTON, R.F. Pharmacologic approaches to the management of alcoholism. **J. Clin. Psychiatry**, v. 06, n. 03, p. 132-140, 2001.

APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4<sup>th</sup> ed. Washington, American Psychiatric Press, 1994. p. 175-272.

ASEN, K.E. Advances in families and couples therapy. In: EDWARDS, G. ; DARE, C., eds. **Psychotherapy, Psychological Treatments and the Addictions.** Cambridge, Cambridge University Press, 1996. p. 110-123.

BATEL, P. The treatment of alcoholism in France. **Drug Alcohol Depend.**, v.39, n.1, p. 15-21, 1995.

BESSION, J. ; AEBY, F. ; KASAS, A. ; LEHERT, P ; POTGIETER, A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of

alcoholism: a controlled study. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.22, n.3, p. 573-579, 1998.

BÍBLIA SAGRADA. **Juízes**. São Paulo, Ave Maria, 1997. p. 291.

BOLO, N. ; NÉDÉLEC, J.F. ; MUZET, M. ; DE WITTE, P. ; DAHCHOUR, A. ; DURBIN, P. ; MACHER, J.P. Central effects of acamprosate: part 2. Acamprosate modifies the brain in-vivo proton magnetic resonance spectrum in healthy young male volunteers. **Psychiatry Res.**, v. 82, n. 2, p. 115-127, 1998

BOTH, C.T. ; ROSSA, I. ; SEGURA, E.S. ; COSTA, J.D. ; CHAVES, A.L. ; MATTOS, A.A. Prevalência e implicações do vírus da hepatite C em alcoolistas. **Rev. AMRIGS**, v. 40, n.4, p. 217-220, 1996.

BOYLE, A.E. ; STEWART, R.B. ; MACENSKI, M.J. ; SPIGA, R. ; JOHNSON, B.A. ; MEISCH, R.A. Effects of acute and chronic doses of naltrexone on ethanol self-administration in rhesus monkeys. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.22, n. 2, p.359-366, 1998.



BRUNO, F. Buspirone in the treatment of alcohol patients. **Psychopathology**, v.22, n. 1, p. 49-59, 1989.

BURNS, J.E. **O caminho dos doze passos. Tratamento de dependência de álcool e outras drogas.** São Paulo, Edições Loyola, 1995.

BUYDENS-BRANCHEY, L.; BRANCHEY, M.H. ; NOUMAIR, D. Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, n. 3, p. 225-30, 1989.

CARLINI, E.A. ; GALDURÓZ, J.C.F. ; NOTO, A.R. ; NAPPO, S.A. **Levantamento Domiciliar de Drogas Psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001.** São Paulo, CEBRID/UNIFESP, 2001.

CASTEL, S. ; FORMIGONI, M.L.O.S. Escalas para Avaliação de Tratamentos para Dependência de Álcool e Outras Drogas. In: GORENSTEIN, C. ; ANDRADE, A.G. ; ZUARDI, A.W., eds. **Escalas de Avaliação em Psiquiatria e Psicofarmacologia.** São Paulo, Lemos, 2000. p. 287-289.

CASTEL, S.; HOCHGRAF, P.B. ; ANDRADE, A.G. Transtornos Psiquiátricos associados ao uso de substâncias psicoativas. In: LOUZÃ NETO, M.R.; MOTTA, T.; WANG, Y.P. ; ELKIS, H., eds. **Psiquiatria Básica**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. p. 121-135.

CHICK, J. ; HOWLETT, H. ; MORGAN, M.Y. ; RITSON, B. United Kington multicentre acamprosato study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapsed after withdrawal from alcohol. **Alcohol Alcohol**, v. 35, n. 2, p. 176-187, 2000.

COHEN, C. ; PERRAULT, G. ; SANGER, D.J. Evidence for the involvement of dopamine receptors in ethanol-induced hyperactivity in mice. **Neuropharmacology**, v. 36, n. 8, p. 1099-1108, 1997.

COLE, J.C. ; LITTLETON, J.M. ; LITTLE, H.J. Acamprosate, but not naltrexone, inhibits conditioned abstinence behaviour associated with repeated ethanol administration and exposure to a plus-maze. **Psychopharmacology**, v. 147, n. 4, p. 403-411, 2000.

COLLINS, M.D. ; MYERS, R.D. Buspirone attenuates volitional alcohol intake in the chronically drinking monkey. **Alcohol**, v.4, n. 1, p. 49-56, 1987.

CORNISH, J.W. ; McNICHOLAS, L.F. ; O'BRIEN, C.P. Treatment of substance-related disorders. In: SCHATZBERG, A.F. ; NEMEROFF, C.B., eds. **Essentials of Clinical Psychopharmacology**. Washington, American Psychiatric Press, 2001. p. 519-538.

DAHCHOUR, A.; De WITTE, P. ; BOLO, N. ; NÉDÉLEC, J.F. ; MUZET, M. ; DURBIN, P. ; MACHER, J.P. Central effects of acamprosate: Part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. **Psychiatry Res.**, v. 82, n. 2, p. 107-114, 1998.

DAOUST, M. ; LEGRAND, E. ;GEWISS, M. ; HEIDBREDER, C. ; DEWITTE, P. ; TRAN, G. ; DURBIN, P. Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 41, n. 4, p. 669-674, 1992.

DA ROS, V. Psicoterapia individual no contexto do PROAD. In: SILVEIRA FILHO, D.; GORGULHO, M., eds. **Dependência, Compreensão e Assistência às Toxicomanias (uma experiência do PROAD)**. São Paulo, Casa do Psicólogo, 1987. p. 49-56.

DELGRANCE, T. ; KHATER, J. ; CAPRON, D. ; DURON, B. ;CAPRON, J. P. Effet de l'administration aiguë d'acamprosate sur le risque d'encéphalopathie et sur la pression artérielle chez lês malades atteints de cirrhose alcoolique. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 16, n. 8, p. 687-691, 1992.

DILDY-MAYFIELD, J.E. ; HARRIS, R.A. Neurobiology of alcohol's actions and the addictive process. In: TABAKOFF, B.; HOFFMANN, P.L., ed. **Biological Aspects of Alcoholism**. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, 1995. p. 189-224.

EDWARDS, G.; MARSHALL, E.J.; COOK, C.C.H. **O Tratamento do Alcoolismo. Um guia para profissionais da saúde**. 3.ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1999.

EMRICK, C.D. Alcohólicos Anónimos Y otros grupos de 12 passos. In: GALANTER, M. ; KLEBER, H.D., eds. **Tratamiento de los Trastornos por Abuso de Sustancias**. Barcelona, Masson, 1997. p. 361-368.

ENGELHARD, K. ; WERNER, C. ; LU, H. ; MÜLLENBERG, O. ; ZIEGLGÄNSBERGER, W. ; KOCHS, E. Der neuroprotektive einfluss des glutamat-antagonisten acamprosat nach experimenteller zerebraler ischämie. **Anaesthesist**, v.49, n. 9, p. 816-821, 2000.

EUROCARE. **The nature of alcohol problems. Medical Education in Alcohol and Alcohol Problems: an European Perspective**. [s.n.t.]. Eurocare, 1999.

FERNANDES, N. ; FERNANDES, V. **Criminologia Integrada**. 2.ed. São Paulo, Revista dos Tribunais, 2002. p. 679-729: Toxicomanias.

FONSECA, L.E.P. Complicações clínicas do abuso de substâncias. In: ANDRADE, A.G. ; NICASTRI, S.; TONGUE, E., eds. **Drogas: atualização em prevenção e tratamento**. São Paulo, Sarvier, 1993. p. 153-164.

FORTIER-BEAULIEU, M. ; NOBLET, C. ; CARDOT, F. ; THOMINE, E. ;  
MOORE, N. ; HEMET, J. ; BOURREILLE, J. Possible association of  
erythema multiforme with acamprosate. **Lancet**, v. 339, n. 8799, p. 991,  
1992.

FOSTER, J.H. ; PETERS, T.J. ; MARSHALL, E.J. Quality of life measures  
and outcome in alcohol-dependent men and women. **Alcohol**, v. 22, n. 1, p.  
45-52, 2000.

FRANÇA, G. **Medicina Legal**.6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,  
2001. p. 298-305: Embriaguez Alcoólica.

FRENCH, M.T. Economic evaluation of alcohol treatment services. **Recent  
Dev. Alcohol**, v. 15, p. 209-228, 2001.

GARBUTT, J.C.; WEST, S.L.; CAREY, T.S.; LOHR, K.N.; CREWS, F.T.  
Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the  
evidence. **J.A.M.A.**, v.281, n. 14, p. 1318-25, 1999.

GAZAL-CARVALHO, C. ; CARLINI-COTRIM, B. ; SILVA, O. A. ; SAUAIA, N. Prevalência de alcoolemia em vítimas de causas externas admitidas em centro urbano de atenção ao trauma. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 47-54, 2002.

GIANOULAKIS, C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. **Alcohol Alcohol**, v.01, p. 33-42, 1996.

GITLOW, S.E. ; SEIXAS, F.A. As complicações médicas do alcoolismo. In: GITLOW, S.E.; PEYSER, H.S., eds. **Alcoolismo: um guia prático de tratamento**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. p. 167-185.

GONÇALVES, L. ; CASTEL, S. Farmacoterapia. In: SEIBEL, S. D. ; TOSCANO JR, A., eds. **Dependência de Drogas**. São Paulo, Atheneu, 2001. p. 329-337.

GORELICK, D. Overview of pharmacological treatment approaches for alcohol and other drug addiction. **Psychiatr. Clin. North. Am.**, v.16, n.1, p. 141-156, 1993.

GRAHAM, K. ; ANNIS, H.M. ; BRETT, P.J.; VENESOEN, P.A. Controlled field trial of group versus individual cognitive behavioural training for relapsed prevention. **Addiction**, v. 91, n. 8, p. 1127-1139, 1996.

GRANT, B.F. Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. **J. Stud. Alcohol**, v. 58, n. 5, p. 464-473, 1997.

GRANT, K.A. ; WOOLVERTON, W.L. Reinforcing and discriminative stimulus effects of Ca-Acetyl Homotaurine in animals. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 32, n. 3 , p. 607-611, 1989.

GUAL, A. ; LEHERT, P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. **Alcohol Alcohol**, v. 36, n. 5, p. 413-418, 2001.

JANICAK, P.G.; PISZCZOR, J.; EASTON, M.S. Transtornos relacionados ao álcool. In: FLAHERTY, J.A.; DAVIS, J.M.; JANICAK, P.G., eds.



**Psiquiatria – diagnóstico e tratamento.** Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. p. 277-297.

JELLINEK, E. M. **The Disease Concept of Alcoholism.** New Brunswick, Hillhouse Press, 1960.

JOHNSON, B.A. ; AIT-DAOUD, N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. **Psychopharmacology**, v.149, n. 4, p. 327-344, 2000.

JORGE, M.R. ; MASUR, J. Questionários padronizados para avaliação do grau de severidade da Síndrome de Dependência do Álcool. **J. Bras. Psiq.**, v. 35, n. 5, p. 287-292, 1986.

KAPLAN, H.I. ; SADOCK, B.J. **Synopsis of Psychiatry – Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry.** Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. p. 419-426: Substance related disorders.

KOSTEN, T.A. ; KOSTEN, T.R. Pharmacological blocking agents for treatment substance abuse. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 179, n. 10, p. 583-592, 1991.

LARANJEIRA, R. Bases para uma política de tratamento dos problemas relacionados ao álcool e outras drogas no Estado de São Paulo. **J. Bras. Psiq.**, v.54, n.4, p. 191-199, 1996.

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S. Abuso e Dependência de Álcool e Drogas. In: ALMEIDA, O.P.; DRATCU, L.; LARANJEIRA, R., eds. **Manual de Psiquiatria**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. p. 83-112.

LATT, N.C. ; JURD, S. ; HOUSEMAN, J. ; WUTZKE, S.E. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. **Med. J. Aust.**, v. 176, n. 11, p. 530-534, 2002.

LHUINTRE, J.P.; MOORE, N.D. ; SALIGAUT, C. ; BOISMARE, F. ; DAOUST, M. ; CHRETIEN, P. ; TRAN, G. ; HILLEMAND, B. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapsed in weaned alcoholics. **Lancet**, v. 04, 1985.

LINGJAERDE, O. ; AHLFORS, U.G. ; BECH, P. ; DENCKER, S.J. ; ELGEN, K. The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic treated patients. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 76, n. 334, p. 01-100, 1987. Supplementum.

LITTEN, R.Z. ; ALLEN, J.P. Advances in development of medications for alcoholism treatment. **Psychopharmacology**, v.139, n. 1, p. 20-33, 1998.

LITTLETON, J. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work ? **Addiction**, v. 90, n. 9, p. 1179-1188, 1995.

LOUZÃ NETO, M.R. Escalas de avaliação de efeitos colaterais de antipsicóticos. In: GORENSTEIN, C. ; ANDRADE, L.H.G. ; ZUARDI, A.W., ed. **Escalas de avaliação clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. São Paulo, Lemos, 2000. p. 235-237.

MARIN, L. ; QUEIROZ, M.S. A atualidade dos acidentes de trânsito na era da velocidade: uma visão geral. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 7-21, 2000.

MINAYO, M.C.S. ; DESLANDES, S.F. A complexidade das relações entre drogas, álcool e violência. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 1, p. 35-42, 1998.

MONCRIEFF, J. ; DRUMMOND, D.C. New drug treatments for alcohol problems: a critical appraisal. **Addiction**, v.92, n.8, p. 939-947, 1997.

MONRAS, M. ; FREIXA, N. ; ORTEGA, L. ; LLIGOÑA, A. ; MONDÓN, S.; GUAL, A. Eficácia de la terapia de grupo para alcohólicos. Resultados de um ensayo clínico controlado. **Med. Clin. (Barc)**, v. 115, n. 4, p. 126-131, 2000.

MORENO, D.H. ; MORENO, R.A. Escalas de avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: GORENSTEIN, C. ; ANDRADE, L.H.S.G. ; ZUARDI, A.W. , eds. **Escalas de avaliação clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. São Paulo, Lemos, 2000. p. 71-88.

MORRIS, J.H. Sistema Nervoso. In: COTRAN, R. ; KUMAR, V. ;  
ROBBINS, S.L., ed. **Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro,  
Guanabara Koogan, 1989. p. 1145-1200.

MYERS, R.D. ; LANKFORD, M. ; BJORK, A. Selective reduction by 5-HT  
antagonist amperozide of alcohol preference induced in rats by systemic  
cyanamide. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.43, n. 3, p. 661-667, 1992.

MYERS, R.D. ; VEALE, W.L. Alcohol preference in the rat: reduction  
following depletion of brain serotonin. **Science**, v.160, n. 835, p. 139-  
149, 1968.

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.**, v.22, n.4, p.: 802-809, 1998.

NALPAS, B. ; DABADIE, H. ; PAROT, P. ; PACCALIN, J. L'Acamprosate.  
De la pharmacologie à la clinique. **Encephale**, v.16, p. 175-179, 1990.

NICASTRI, S. ; ANDRADE, A. G. Abuso de drogas e outros quadros psiquiátricos. In: ANDRADE, A.G. ; NICASTRI, S. ; TONGUE, E., eds. **Drogas: Atualização em Prevenção e Tratamento.** São Paulo, Lemos, 1993. p. 51-62.

OLIVEIRA, L.C.M. ; BUSO, A. G. ; OLIVEIRA, A. T.R. ; ARANTES, C.A.; BORGES, L.V. ; VALENTE, S.R.G. Prevalence of hepatitis B e hepatitis C in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 41, n. 2, p. 69-73, 1999.

OLIVEIRA, L.C.M. ; PEREIRA, R.G. ; REIS, U.C. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in alcoholics. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 1, p. 21-23, 2001.

OMS (Organização Mundial de Saúde). **Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas.** Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.

PAILLE, F.M. ; GUELFY, J.D. ; PERKINS, A.C. ; ROYSER, R.J. ; STERU L.; PAROT, P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. **Alcohol Alcohol**, v. 30, n. 2, p. 239-247, 1995.

PARISE, E.R. ; FERRARI JR, A.P. ; KONDO, M. Hipertensão portal, encefalopatia e ascite. In: PRADO, F.C. ; RAMOS, J. ; VALLE, J.R. , eds. **Atualização terapêutica. Manual Prático de diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. p. 310-313.

PELC, I. Alcoolisme: prevention des rechutes. **Rev. Méd. Brux.**, v.18, n. 4, p. 272-276, 1997.

PELC, I. ; VERBANCK, P. ; LE BON, O. ; GAVRILOVIC, M. ; LION, K. ; LEHERT, P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. **Brit. J. Psychiatry**, v. 171, p. 73-77, 1997.

POLDRUGO, F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. **Addiction**, v. 92, n. 11, p. 1537-1546, 1997.

POTGIETER, A. S. ; OPSOMER, L. Acamprosate as cause of erythema multiforme contested. **Lancet**, v. 340, n. 8823, p. 856-857, 1992.

PRIVETTE, T.H. ; HORNSBY, R.L. ; MYERS, R.D. Buspirone alters alcohol drinking induced in rats by tetrahydropapaveroline injected into brain monoaminergic pathways. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.5, n.2, p. 147-152, 1988.

PUTZKE, J. ; SPANAGEL, R. ; TÖLLE, T. R. ; ZIEGLGÄNSBERGER, W. The anti-craving drug acamprosate reduces c-fos expression in rats undergoing ethanol withdrawal. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 317, n. 1, p. 39-48, 1996.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. p. 515-531: Dependência e abuso de drogas.



RIVLIN, R.S. Distúrbios do metabolismo das vitaminas: deficiências, anormalidades e excessos. In: WYNGAARDEN, J.B. ; SMITH, L.H. ; BENNETT, J.C., eds. **Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. p. 1190-1204.

ROBINS, L. N. ; HELZER, J. E. ; WEISSMAN, M. M. ; ORVASCHEL, H. ; GRUENBERG, E. ; BURKE, J. D. ; REGIER, D. L. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 41, n. 10, p. 949-958, 1984.

RODÉS, J. ; SALASPURO, M. ; SORENSEN, T.I.A. Alcohol and liver disease. In: MACDONALD, I., ed. **Health Issues Related to Alcohol Consumption**. London, Blackwell Science, 1999. p. 396-450.

ROUSSAUX, J.P. ; HERS, D. ; FERAUGE, M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholic ? **J. Pharm. Belg.**, v.51, n.2, p. 65-68, 1996.

RUBIO, G. ; JIMÉNEZ-ARRIERO, M.A. ; PONCE, G. ; PALOMO, T.

Naltrexone versus Acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. **Alcohol Alcohol**, v. 36, n. 5, p. 419-425, 2001.

RUEFF, B. Évaluation des traitements médicamenteux de

l'alcoolodépendance psychique primaire. **Rev. Prat.**, v.49, n. 4, p.400-402, 1999.

SAIVIN, S. ; HULOT, T. ; CHABAC, S. ; POTGIETER, A. ; DURBIN, P. ;

HOUIN, G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 35, n. 5, p. 331-345, 1998.

SANVITO, W.L. **Síndromes Neurológicas**. São Paulo, Manole, 1977.

SASS, H. ; SOYKA, M. ; MANN, K. ; ZIEGLGÄNSBERGER, W. Relapsed

prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 673-680, 1996.

SCHAFFER, A. ; NARANJO, C.A. Recommended drug treatment strategies

for the alcoholic patient. **Drugs**, v.56, n.4, p. 571-585, 1998.

SCHOTTENFELD, R.S. Evaluación del paciente. In: GALANTER, M. ; KLEBER, H.D., eds. **Tratamiento de los Trastornos por Abuso de Sustancias**. Barcelona, Masson, 1997. p. 25-33.

SCHUCKIT, M.A. Transtornos relacionados ao álcool. In: KAPLAN, H.I. ; HADOCK, B.J., eds. **Tratado de Psiquiatria**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1999. p. 838-855.

SCHÜLE, C. ; LAAKMANN, G. ; BAGHAI, T. ; NEUKAM, C. ; SOYKA, M. Lack of effects of acamprostate on anterior pituitary hormone secretion in healthy subjects. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 19, n.4, p. 387-389, 1999.

SCIVOLETTO, S.; ANDRADE, A.G. Tratamento farmacológico das drogadependências. In: ANDRADE, A.G.; NICASTRI, S.; TONGUE, E., eds. **Drogas: atualização em prevenção e tratamento**. São Paulo, Lemos, 1993. p. 107-32.

SEIBEL, S. D. ; TOSCANO JÚNIOR, A. Comorbidade Psiquiátrica. In:

SEIBEL, S.D. ; TOSCANO JÚNIOR, A., eds. **Dependência de Drogas.**

Rio de Janeiro, Atheneu, 2001. p. 303-309.

SEIBEL, S.D. Álcool. In: SEIBEL, S.D. ; TOSCANO JR, A., ed.

**Dependência de Drogas.** Rio de Janeiro, Atheneu, 2001. p. 51-61.

SELLERS, E.M. ; TONEATTO, T. ; ROMACH, M.K. ; SOMER, G.R. ;

SOBELL, L.C. ; SOBELL, M.B. Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist

ondansetron in alcohol abuse and dependence. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.

18, n. 4, p. 879-885, 1994.

SHAW, G.K. ; WALLER, S. ; MAJUMDAR, S.K. ; ALBERTS, J.L. ;

LATHAM, C.J. ; DUNN, G. Tiapride in the prevention of relapsed in

recently detoxified alcoholics. **Br. J. Psychiatry**, v.165, n. 4, p. 515-532,

1994.

SPANAGEL, R. ; HÖLTER, S.M. ; ALLINGHAM, K. ; LANDGRAF, R. ;

ZIEGLGÄNSBERGER, W. Acamprosate and alcohol: I. Effects on

alcohol intake following alcohol deprivation in the rat. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 305, n. 1-3, p. 39-44, 1996.

STAHL, S.M. **Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Pratical Applications.** New York, Cambridge University Press, 2000.

STROMBERG, M.F. ; MACKLER, S.A. ; VOLPICELLI, J.R. ; O'BRIEN, C.P. Effect of acamprosate and naltrexone, alone or in combination, on ethanol consumption. **Alcohol**, v. 23, n.2, p. 109-116, 2001.

SULLIVAN, E.V. ; LANE, B. ; DESHMUKH, A. ; ROSENBLOOM, M.J. ; DESMOND, J.E. ; LIM, J.E. ; PFEFFERBAUM, A. In vivo mammillary body volume déficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v. 23, n. 10, p. 1629-1636, 1999.

SWENDSEN J.D. ; MERIKANGAS, K.R. The comorbidity of depression and substance use disorders. **Clin. Psychol. Rev.**, v. 20, n.2, p. 173-189, 2000.

SWIFT, R.M. ; DAVIDSON, D. ; WHELIHAN, W. ; KUZNETSOV, O.

Ondansetron alters human alcohol intoxication. **Biol. Psychiatry**, v. 40, n. 6, p. 514-521, 1996.

TABAKOFF, B. ; HOFFMAN, P. L. Alcohol: Neurobiology. In:

LOWINSON, J.H. ; RUIZ, P. ; MILLMAN, R. B. ; LANGROD, J.G. eds. **Substance Abuse. A Comprehensive Textbook**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992. p. 152-185.

TAMION, F. ; PETIT, J. ; MASSARI, P. ; LEROY, J. ; BIGA, N. ;

OKSENHENDLER, G. Malignant neuroleptic syndrome during tiapride treatment. **J. Toxicol. Clin. Exp.**, v. 10, n. 7-8, p. 461-467, 1990.

TAYLOR, P.J. Addictions and dependencies; their association with offending.

In: GUNN, J. ; TAYLOR, P.J., eds. **Forensic Psychiatry. Clinical, Legal and Ethical Issues**. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995. p. 435-489.

THOMSON, O. **A Assustadora História da Maldade**. São Paulo, Ediouro, 2002.

TIMKO, C. ; MOOS, R.H. ; FINNEY, J.W. ; LESAR, M.D. Long-term outcomes of alcohol use disorders: comparing untreated individuals with those in alcoholics anonymous and formal treatment. **J. Stud. Alcohol**, v. 61, n. 4, p. 529-540, 2000.

VAILLANT, G.E. **História Natural do Alcoolismo Revisitada**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1999. p. 185-219: Trajetórias para a abstinência.

WALLACH, J. **Interpretação de Exames de Laboratório**. Rio de Janeiro, MEDSI, 1999.

WEISS, F. ; MITCHNER, M. ; BLOOM, F.E. ; KOOB, G.F. Free-choice responding for ethanol versus water in alcohol preferring and unselective Wistar rats is differentially modified by naloxone, bromocriptine, and methysergide. **Psychopharmacology**, v. 101, n. 2, p. 178-186, 1990.

WESTERMEYER, J. Historical and social context of psychoactive substance disorders. In: FRANCIS, R. ; MILLER, S., eds. **Clinical Textbook of Addictive Disorders**. New York, Guilford, 1991. p. 23-40.

WHITWORTH, A. B. ; FISCHER, F. ; LESCH, O. M. ; NIMMERRICHTER, A. ; OBERBAUER, H. ; PLATZ, T. ; POTGIETER, A. ; WALTER, H. ; FLEISCHHACKER, W. W. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. **Lancet**, v. 347, n. 9013, p. 1438-1442, 1996.

WILDE, M. I. ; WAGSTAFF, A.J. Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. **Drugs**, v. 53, n. 6, p. 1038-1063, 1997.

WOHLFARTH, K. ; SCHNEIDER, U. ; HAACKER, T. ; SCHUBERT, M. ; SCHULZE-BONHAGE, A. ; ZEDLER, M. ; EMRICH, H.M. ; DENGLER, R. ; ROLLNIK, J.D. Acamprosate reduces motor cortex excitability determined by transcranial magnetic stimulation. **Neuropsychobiology**, v. 42, n. 4, p. 183-186, 2000.

ZEISE, M.L. ; KASPAROV, S. ; CAPOGNA, M. ; ZIEGLGÄNSBERGER, W. Acamprosate (calciumacetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex: possible involvement of excitatory amino acid receptors. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 231, n. 1, p. 47-52, 1993.