



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS  
ÓRGÃOS E SISTEMAS**

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E METANÁLISE SOBRE A EFICÁCIA DA  
BUSPIRONA E DA CARBAMAZEPINA NO TRATAMENTO DE PREVENÇÃO DE  
RECAÍDAS EM PACIENTES COM DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA**

Salvador  
2013

**SANDRO IÊGO DA SILVA SANTOS**

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E METANÁLISE SOBRE A EFICÁCIA DA  
BUSPIRONA E DA CARBAMAZEPINA NO TRATAMENTO DE PREVENÇÃO DE  
RECAÍDAS EM PACIENTES COM DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, pelo Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira

Salvador  
2013



**SANDRO IÊGO DA SILVA SANTOS**

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E METANÁLISE SOBRE A EFICÁCIA DA  
BUSPIRONA E DA CARBAMAZEPINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM  
DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de  
Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Aprovada em \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Irismar Reis de Oliveira - Orientador \_\_\_\_\_  
Doutor e Livre Docente em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, UFBA.  
Universidade Federal da Bahia

Eduardo Pondé de Sena \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, UFBA  
Universidade Federal da Bahia

Maria Conceição do Rosário \_\_\_\_\_  
Doutor em Psiquiatria pela Universidade de São Paulo, USP.  
Universidade Federal de São Paulo.

Roberto Alves Banaco \_\_\_\_\_  
Doutor em Psicologia pela Universidade de São Paulo, USP.  
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Rosa Garcia Lima \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, UFBA.

*À minha avó Enézia,  
E ao seu filho,  
O meu pai, amigo e companheiro.*

## **AGRADECIMENTOS**

*À minha família, pelo incentivo, apoio e compreensão pela minha ausência durante este período. Especialmente ao meu pai Daniel e minha irmã Elineuza, que me ofereceram o seu melhor para que eu pudesse me dedicar a este trabalho...*

*Aos amigos, pelo encorajamento, palavras de conforto e alento.*

*Ao Curt Hemanny, pelas incontáveis e intangíveis doações de disponibilidade.*

*À Rozana pelo suporte providencial.*

*Ao Roberto Banaco pela amizade, sabedoria, inspiração e alicerce...*

*Ao meu orientador, Prof. Irismar, pela sensatez e tranquilidade com que me conduziu nos momentos difíceis...*

*Ao Marcelo Andrade que sendo a pessoa fantástica que é, consegue irradiar tantas boas virtudes em um ambiente de contrastes...*

*À família IBAAC, aos pacientes e às inumeráveis pessoas, que ao longo desses quase 04 anos, se dispuseram a compartilhar um pouco de si, para que este projeto se concretizasse....*

**Minha profunda gratidão e respeito.**

**Divido com vocês os méritos desta conquista!**

***“O meu coração não se cansa,  
de ter a esperança,  
de um dia ser tudo o que quer....”***

IÊGO, SANDRO. Ensaio Clínico randomizado e metanálise sobre a eficácia da buspirona e da carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica. XX f. 2013. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2013.

## RESUMO

**Ensaio clínico randomizado e metanálise sobre a eficácia da buspirona e da carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica.**

**Introdução.** Poucos estudos investigaram os potenciais benefícios da carbamazepina e da buspirona no tratamento de prevenção de recaídas do alcoolismo, e o efeito desses fármacos sobre o consumo de álcool permanece inconcluso. Ademais, os tratamentos farmacológicos preconizados atualmente não são bem sucedidos em todos os casos, restando grupos de pacientes que não se beneficiam dos tratamentos disponíveis, para os quais essas drogas poderiam ser uma possível alternativa terapêutica. **Objetivo.** Conduzimos dois diferentes estudos para (1) avaliar a eficácia do tratamento com uso da carbamazepina, da buspirona e da associação de ambas as drogas na prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica; e (2) realizar metanálise de estudos prévios comparando o efeito do uso dessas drogas com o placebo no tratamento do alcoolismo. **Métodos.** (*Estudo 1*) Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 04 braços paralelos, com duração de 26 semanas para comparar a eficácia da administração três vezes ao dia da carbamazepina 200 mg, da buspirona 10 mg e da associação de ambas as drogas em relação ao placebo em 36 homens com dependência alcoólica. (*Estudo 2*) Foram examinados todos os ensaios clínicos publicados da carbamazepina ou buspirona controlados por placebo, e quando apropriado, dados foram extraídos para o cálculo do tamanho do efeito. Os resultados de nosso próprio ensaio clínico também foram utilizados. **Resultados.** (*Estudo 1*) Os grupos carbamazepina e carbamazepina-buspirona foram superiores ao placebo e à buspirona em reduzir os índices de gravidade da dependência do álcool, no nível de tendência à significância estatística ( $p = 0,09$ ). O placebo obteve os melhores desempenhos nas avaliações de consumo de álcool e análise de sobrevivência, mas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. (*Estudo*



2) A metanálise mostrou que a carbamazepina e a buspirona foram superiores ao placebo em reduzir a intensidade de consumo de álcool. O uso da carbamazepina aumentou o risco de abandono do tratamento em 57%, enquanto buspirona diminuiu esse risco. O uso da buspirona produziu diminuição dos dias de consumo de álcool, da fissura, da gravidade da dependência de álcool e dos sintomas de ansiedade e depressão, mas falhou manter a abstinência e em adiar o retorno ao consumo de álcool. **Conclusão.** Nossos resultados não confirmaram que o tratamento com a carbamazepina ou a buspirona mantenham o paciente abstinente. No entanto, sugerem que possam ser estratégias farmacológicas úteis e promissoras na prevenção do retorno ao beber excessivo.

**Palavras-chave:** carbamazepina, buspirona, prevenção de recaídas no alcoolismo.

IÊGO, SANDRO. Ensaio Clínico randomizado e metanálise sobre a eficácia da buspirona e da carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica. XX f. 2013. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2013.

## ABSTRACT

### **A placebo-controlled trial and meta-analysis of buspirone and carbamazepine efficacy in the treatment of alcohol relapse prevention in alcohol-dependent patients.**

**Background.** Few studies have investigated the potential benefits of carbamazepine and buspirone in the treatment of the alcohol relapse prevention, and their overall effect on alcohol consumption remains unconcluded. Furthermore, the pharmacological treatments available are not successful in all the cases and these drugs can be a promissory strategy to treat some non responders groups of patients. **Objective.** We carried out two different studies to (1) evaluate the efficacy of carbamazepine and buspirone in the alcohol-dependent patients relapse prevention treatment; and to (2) perform a meta-analysis of previous studies comparing these drugs with placebo in the alcoholism treatment. **Methods.** (*Study 1*) We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design, 26-week trial to compare the efficacy of t.i.d. administration of carbamazepine 200 mg, of buspirone 10 mg and of combined carbamazepine-buspirone with placebo in 36 alcohol-dependent adult male patients. (*Study 2*) All published placebo-controlled trials of carbamazepine or buspirone were examined, and when suitable, data was extracted for calculation of a mean effect size. Results of our clinical trial also were computed. **Results.** (*Study 1*) Both carbamazepine and carbamazepine-buspirone groups improved the alcohol dependence severity index compared with placebo or buspirone, but only at a trend level of significance ( $p=0,09$ ). Placebo performed better than pharmacological groups in all other alcohol measures or survival analysis measures, but it was not found significant differences between groups. (*Study 2*) Meta-analysis showed both carbamazepine and buspirone were superior than placebo in reducing the number of drinks per drinking days. Carbamazepine use increased the relative risk of drop-out rates in 57%, while buspirone decreased the relative risk of drop-out rates. Buspirone was effective in decrease drinking days and reducing craving, alcohol dependence severity, and anxiety and depression symptoms. But it failed to support abstinence as

well as to delay return to drinking. **Conclusion.** There is no evidence that carbamazepine or buspirone supports abstinence. Nevertheless, our data suggests they can be a useful and promising strategy preventing excessive drinking in alcoholics.

**Keywords:** carbamazepine, buspirone, alcohol relapse prevention.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b>	Diagrama esquemático do desenho do estudo .....	57
<b>Figura 02</b>	Fluxograma de avaliações em cada visita da pesquisa.....	59
<b>Figura 03</b>	Fornecimento dos medicamentos do estudo.....	61
<b>Figura 04</b>	Diagrama de fluxo com as fases da pesquisa.....	76
<b>Figura 05</b>	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	78
<b>Figura 06</b>	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de 05 dias consecutivos de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	84
<b>Figura 07</b>	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	87
<b>Figura 08</b>	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de intoxicação por álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	88
<b>Figura 09</b>	Momentos de aferição das variáveis nos estudos da metanálise.....	90
<b>Figura 10</b>	Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da metanálise.....	124
<b>Figura 11</b>	Proporção de pacientes abstêmios tratados com carbamazepina.....	132
<b>Figura 12</b>	Proporção de pacientes abstêmios tratados com buspirona.....	133

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes no início do estudo .....	80
<b>Tabela 02</b>	Tabela de sobrevida: tempo para recaída de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	84
<b>Tabela 03</b>	Medidas de Resultado: Padrões de consumo de álcool após o tratamento.....	85
<b>Tabela 04</b>	Medidas de Resultado: Dados adicionais de efeito do tratamento.....	91
<b>Tabela 05</b>	Resumo das Características dos Ensaios Clínicos incluídos que avaliaram o tratamento da CBZ ou BSP na prevenção de recaídas do alcoolismo.....	127
<b>Tabela 06</b>	Variáveis identificadas nos estudos selecionados, efeito do tratamento da buspirona e carbamazepina BSP e CBZ.....	129
<b>Tabela 07</b>	Tamanhos de efeito dos estudos com carbamazepina e buspirona. ....	130

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AA</b>	Alcoólicos Anônimos
<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocortitrófico
<b>ATV</b>	Área Tegmentar Ventral
<b>BSP</b>	Buspirona
<b>CBZ</b>	Carbamazepina
<b>CID-10</b>	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª Edição
<b>CRH</b>	Fator Liberador de Corticotropina
<b>CRH</b>	Fator Liberador de Corticotropina
<b>DMP</b>	Diferença Média Padronizada
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>GABA</b>	ácido Gama-Aminobutírico
<b>HDRS</b>	Escala de Depressão de Hamilton
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>MH</b>	Mantel-Maenszel
<b>NAc</b>	Nucleus Accumbens
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartato
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PPg-PIOS</b>	Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
<b>SADD</b>	Short Alcohol Dependence Data
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TAG</b>	Transtorno de Ansiedade Generalizada
<b>TCC</b>	Terapia Cognitivo-Comportamental

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>23</b>
2.1	Classificação dos Transtornos Relacionados ao Álcool .....	24
2.2	Dados epidemiológicos dos transtornos relacionados ao álcool.....	25
2.3	Psicofarmacologia do álcool.....	26
2.4	Tratamento da dependência do álcool.....	29
2.4.1	Objetivos do tratamento e avaliação de efetividade.....	29
2.4.2	Estágios e modalidades de tratamento da dependência de álcool.....	31
2.4.3	Tratamento Farmacológico Preconizado na Prevenção de Recaídas.....	24
2.5	A Bupirona e a Carbamazepina na prevenção de Recaídas no Tratamento do Alcoolismo.....	36
2.5.1	A Carbamazepina.....	36
2.5.2	A Bupirona.....	39
2.5.3	<b>O uso combinado da Carbamazepina e Bupirona.....</b>	<b>42</b>
<b>2.6</b>	<b>A pesquisa.....</b>	<b>43</b>
	<b>ESTUDO 01</b>	
	<b>Estudo randomizado, com dose fixa, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, para avaliar a eficácia do tratamento com o uso da carbamazepina e da bupirona na dependência alcoólica.....</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
3.1	Objetivo principal.....	46
3.2	Objetivos secundários.....	46
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>48</b>
4.1	Desenho do estudo.....	48
4.2	População do Estudo.....	48
4.2.1	Amostra.....	48
4.2.2	Crterios de Seleção da Amostra.....	49

4.2.3	Local e recrutamento.....	50
4.2.4	Pesquisadores.....	50
<b>4.3</b>	<b>Instrumentos de Avaliação.....</b>	<b>51</b>
4.3.1	Dados clínicos e Sócio-Demográficos.....	51
4.3.2	Exames Clínicos e Laboratoriais.....	52
4.3.3	Avaliação do Alcoolismo e do consumo de álcool.....	52
4.3.4	Avaliação Complementar de aspectos Psicológicos e Psiquiátricos	53
<b>4.4</b>	<b>Procedimentos.....</b>	<b>55</b>
4.4.1	Cálculo do tamanho da Amostra.....	55
4.4.2	Randomização.....	57
4.4.3	Intervenções.....	57
4.4.4	Avaliações Laboratoriais.....	61
4.4.5	Avaliação de Segurança e Tolerabilidade aos medicamentos.....	62
<b>4.5</b>	<b>Eventos Adversos.....</b>	<b>62</b>
4.5.1	Registro de Eventos Adversos.....	63
<b>4.6</b>	<b>Controle de Qualidade.....</b>	<b>65</b>
4.6.1	Cegueira.....	65
4.6.2	Monitoramento e Segurança dos dados.....	66
4.6.3	Programa de garantia de qualidade Novartis.....	66
<b>4.7</b>	<b>Resultados Esperados.....</b>	<b>67</b>
4.7.1	Resultado primário.....	67
4.7.2	Resultados Secundários.....	68
<b>4.8</b>	<b>Análise Estatística.....</b>	<b>69</b>
<b>4.9</b>	<b>Retirada dos pacientes do Estudo.....</b>	<b>72</b>
<b>4.10</b>	<b>Questões Éticas e Reguladoras.....</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>76</b>
<b>5.1</b>	<b>Características da amostra.....</b>	<b>81</b>
<b>5.2</b>	<b>Eficácia do tratamento: Abstinência.....</b>	<b>81</b>
<b>5.3</b>	<b>Eficácia do tratamento: Controle do consumo moderado de</b>	
	<b>álcool.....</b>	<b>85</b>
5.3.1	Dias de consumo de álcool.....	86
5.3.2	Consumo de álcool por 5 dias consecutivos.....	86
5.3.3	Consumo pesado de álcool.....	87



5.3.4	Intensidade no consumo de álcool.....	88
5.3.5	Intoxicação alcoólica.....	89
<b>5.4</b>	<b>Medidas adicionais de eficácia do tratamento.....</b>	<b>90</b>
5.4.1	Gravidade da dependência de álcool.....	92
5.4.2	Fissura por álcool.....	92
5.4.3	Gravidade dos sintomas de abstinência.....	92
5.4.4	Gravidade de sintomas de depressão.....	93
5.4.5	Gravidade dos sintomas de ansiedade.....	93
5.4.6	Qualidade de Vida.....	94
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>96</b>
	<b>ESTUDO 02</b>	
	<b>Uso da Buspirona e da Carbamazepina no tratamento de</b>	
	<b>Prevenção de Recaídas em pacientes com Dependência</b>	
	<b>Alcoólica: Revisão Sistemática e Metanálise.....</b>	<b>113</b>
<b>7</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>115</b>
7.1	Principais.....	115
7.2	Secundários.....	115
<b>8</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>116</b>
8.1	Desenho do estudo .....	116
8.2	Busca da Literatura.....	117
8.3	Seleção dos Artigos.....	117
8.4	Seleção e Extração dos Dados.....	118
8.5	Análise da qualidade metodológica e evidência científica dos estudos.....	119
8.6	Síntese e Análise dos Dados.....	120
<b>9</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>124</b>
<b>9.1</b>	<b>Seleção dos estudos.....</b>	<b>124</b>
<b>9.2</b>	<b>Características dos Estudos.....</b>	<b>125</b>
<b>9.3</b>	<b>Resultados dos Estudos de Carbamazepina.....</b>	<b>131</b>
<b>9.4</b>	<b>Resultados dos Estudos da Buspirona.....</b>	<b>132</b>
<b>10</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>136</b>
<b>10.1</b>	<b>A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Situação de Abstinência.....</b>	<b>137</b>

10.2	A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Alcançar o Controle do Consumo Moderado.....	138
10.3	A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Medidas Adicionais de Eficácia do Tratamento.....	140
10.4	Comparação com outras Drogas.....	142
10.5	Diferença entre os estudos e Risco de Vieses.....	145
10.6	Considerações Finais.....	147
11	CONCLUSÃO.....	151
11.1	Estudo 01.....	152
11.2	Estudo 02.....	152
	REFERÊNCIAS.....	154

## **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

O alcoolismo é um problema de saúde pública mundial, responsável por 4% das mortes em todo o mundo e por mais de 60 tipos de enfermidades, além de ser o precursor de diversos tipos de ferimentos e de violência (BREWER e SWAHN, 2005; WHO, 2011). No Brasil a prevalência é estimada em 11,2%, é o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente e a terceira causa de aposentadorias por invalidez (CABERNITE, 1982; GALDUROZ e cols., 2005), e também é associado com criminalidade e mortes evitáveis (SANTANA e ALMEIDA FILHO, 1990; GALDUROZ e CAETANO, 2004).

Os fármacos mais recomendados para o tratamento da dependência alcoólica são acamprosato, naltrexona e dissulfiram. Embora sejam os medicamentos de primeira linha de escolha e os mais bem estudados na literatura, esses fármacos possuem efetividade limitada no alcoolismo. Dentre os fatores preditivos para pior resposta ao tratamento já identificados, encontram-se a comorbidade com depressão, episódios de convulsões não relacionadas ao alcoolismo e sintomas de abstinência (LESCH e WALTER, 1996).

Já estão estabelecidas pela literatura, a eficácia e a preferência das intervenções psicossociais como a primeira escolha no tratamento de recaídas no alcoolismo. Para ampliação dos ganhos e benefícios, é recomendado que este tratamento seja realizado em associação com abordagens farmacológicas, especialmente com o uso do acamprosato, naltrexona ou dissulfiram (SWIFT, 2007; WHO, 2010). Entretanto, esta estratégia não beneficia a todos os pacientes, especialmente àqueles com pronunciados sintomas de abstinência ao álcool e persistentes mesmo após a desintoxicação, presença de *kindling* e de convulsões não relacionadas à síndrome de abstinência, além dos pacientes com comorbidade de

depressão ou ansiedade graves (LESCH e WALTER, 1996; AIT-DAOUD e cols., 2006; KRANZLER e cols., 1995; MALCOLM e cols., 2001; MUELLER e cols., 1997).

Com o racional de lidar com esses fatores e beneficiar grupos não respondedores ao tratamento convencional, outros fármacos tem sido investigados no tratamento da prevenção de recaídas, dentre os quais se encontram a buspirona e a carbamazepina.

Com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento com carbamazepina e buspirona na prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica, nós conduzimos duas pesquisas distintas. A primeira foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com braços paralelos, com duração de 26 semanas para comparar a eficácia da administração três vezes ao dia da carbamazepina 200 mg, da buspirona 10 mg, e da combinação de ambas as drogas com o placebo, em 36 homens com dependência alcoólica. Esse foi um estudo independente, da iniciativa do investigador (Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira), na qual a Novartis Biociências S.A colaborou fornecendo os medicamentos da pesquisa na forma de doação, e nos procedimentos de cegueira e de qualidade.

No segundo estudo, realizamos uma revisão sistemática com metanálise dos ensaios clínicos randomizados publicados conduzidos para avaliar o efeito do tratamento com essas drogas no tratamento de prevenção de recaídas, quando comparados com o placebo. Os resultados de nosso próprio ensaio clínico também foram incluídos na metanálise.

Nossos resultados não confirmaram a eficácia da carbamazepina ou da buspirona em manter a abstinência. No entanto, eles apontam para alguns possíveis benefícios do uso dessas drogas que podem auxiliar no tratamento de prevenção de

recaídas, especialmente quando a meta terapêutica for o controle sobre consumo moderado de álcool.

O presente trabalho relata estas duas pesquisas e é parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPg-PIOS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Os resultados desse estudo estão sendo trabalhados para publicação em dois artigos, que já estão sendo preparados para submissão. Durante o curso da pós-graduação, já foram publicados um total de 05 artigos, sendo 02 do grupo de pesquisas coordenado pelo Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira, 02 em colaboração com o grupo de pesquisas do Consórcio Nacional do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e 01 em colaboração no trabalho de conclusão mestrado de uma discente do PPg-PIOS. A revisão da literatura para escrita desta tese será adaptada para compor um capítulo do livro organizado pelo PPg-PIOS.

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os Transtornos Relacionados ao Álcool constituem crescentes problemas de saúde pública mundial. O uso inadequado do álcool é apontado como único fator causal em mais de 60 tipos de doenças e precursor de outras doenças, ferimentos e violência (BREWER e SWAHN, 2005; WHO, 2011). Estima-se que o álcool é a causa de morte em 4% dos óbitos em todo o mundo (WHO, 2011).

### 2.1 Classificação dos Transtornos Relacionados ao Álcool

O Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – DSM-IV (APA, 1994) classifica os Transtornos Relacionados ao Álcool em: (1) Transtornos por Uso de Álcool, que incluem a *Dependência de Álcool* e o *Abuso de Álcool* e (2) Transtornos Induzidos por Álcool, que incluem a *Intoxicação com Álcool* e a *Abstinência de Álcool*, dentre outros.

A Intoxicação com Álcool é uma síndrome aguda e reversível, ocasionada durante ou logo após a ingestão de álcool, com alterações comportamentais ou psicológicas, produzidas pela ação da droga no Sistema Nervoso Central (APA, 1994). Na Abstinência de Álcool observam-se sintomas característicos, devido à cessação ou redução da ingestão de álcool após uso pesado ou prolongado, que incluem alterações autonômicas, sistêmicas e psiquiátricas (APA, 1994).

A Dependência de Álcool é apontada por evidências de tolerância, sintomas de abstinência e/ou padrão compulsivo de uso, além de prejuízos e/ou sofrimento para o indivíduo (APA, 1994). A tolerância ocorre quando há acentuada diminuição do efeito para a mesma quantidade de álcool, ou necessidade de aumento progressivo da quantidade para produzir intoxicação (APA, 1994). Alcoolismo é outro termo utilizado para designar a dependência alcoólica (ALBANESE, 2012). No Abuso de Álcool



observam-se as consequências prejudiciais pelo uso repedido, marcado por prejuízo ou sofrimento para o indivíduo, entretanto não se observam os sintomas de tolerância, abstinência ou uso compulsivo (APA, 1994).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (OMS, 1997), inclui os problemas relacionados ao uso de álcool na seção dos transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso do álcool. A classificação da CID-10 é análoga ao do DSM-IV (APA, 1994), para os diagnósticos de *síndrome de dependência*, *síndrome [estado] de abstinência* e *intoxicação aguda*. Diferentemente do DSM-IV, a CID-10 não apresenta a categoria abuso de álcool e acrescenta o diagnóstico para *uso nocivo a saúde*, que refere-se a situação de consumo insuficiente para os critérios de dependência, mas capaz de produzir complicações físicas ou psicológicas.

## **2.2 Dados Epidemiológicos dos Transtornos Relacionados ao Álcool**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2011 o *Global Status Report on Alcohol and Health* (WHO, 2011) com informações sobre o consumo e as consequências do uso nocivo de álcool em todo o mundo, bem como as políticas de intervenção disponíveis. Esse relatório aponta que uso de álcool é a causa da morte de aproximadamente 2,5 milhões de pessoas por ano em todo o mundo, responsável por 6,2% dos óbitos em homens e 1,1% em mulheres. Também é o terceiro maior fator de risco para doenças e deficiências, ocupando o primeiro lugar em países em desenvolvimento (WHO, 2011).

Nos Estados Unidos, o alcoolismo é o segundo transtorno psiquiátrico mais comum, com a prevalência estimada entre 6% e 16% (RICKELS e SCHWEISER, 1987; GRANT e cols., 2004; NIH, 2010). Os custos com alcoolismo, relacionados à

perda de produtividade, gastos com saúde e consequências legais, foram estimadas em U\$ 130 bilhões no ano de 1990 (BUCK e HARRIS, 1991) e em mais de 185 bilhões em 2006 (BOUCHER e cols., 2011).

No Brasil a prevalência de alcoolismo na população foi estimada 11,2% em um estudo epidemiológico que avaliou uma amostra de 8.589 entrevistados em 107 cidades brasileiras (CARLINI e cols., 2002). Resultados de estudos epidemiológicos já realizados no Brasil mostram prevalência que oscilam entre 3% a 24% (MONTEIRO e cols., 1991; PEREIRA, 1991; ALMEIDA e COUTINHO, 1993; MENDONZA E BERIA, 2003; ALMEIDA FILHO e cols., 2004; LIMA e cols., 2005)

A pesquisa de Carlini e colaboradores (2002) também apontou que a dependência de álcool é mais prevalente nos homens (17,1%) que nas mulheres (5,7%), com prevalência maior nas regiões Norte e Nordeste do país (acima de 16%). Cerca de 70% dos entrevistados já haviam feito uso de álcool ao longo da vida e essa proporção se manteve estável para diferentes faixas etárias, sendo que 48,3% dos entrevistados já haviam usado bebidas alcoólicas (CARLINI e cols., 2002).

O alcoolismo é a terceira causa de aposentadorias por invalidez no país e o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente (CABERNITE, 1982; GALDUROZ e cols., 2005). É associado com baixa produtividade e acidentes de trabalho, elevado absenteísmo, criminalidade e mortes evitáveis (SANTANA e ALMEIDA FILHO, 1990; GALDUROZ e CAETANO, 2004).

### **2.3 Psicofarmacologia do Álcool**

Do ponto de vista farmacológico, o álcool é um agente inespecífico que tem como alvos primários conhecidos até o momento, receptores de glicina, receptores N-metil D-aspartato (NMDA), receptores do ácido gama-aminobutírico A (GABA<sub>A</sub>),

receptores serotoninérgicos e colinérgicos nicotínicos, além de canais de cálcio tipo L e potássio ativados por proteína G (VENGELIENE e cols., 2008). Por meio de ações diretas ou indiretas, pode afetar ampla variedade de sistemas de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC), produzindo distintos efeitos, como o de depressor<sup>1</sup> do SNC, o de reforço<sup>2</sup> e de recompensa<sup>3</sup>, e o de alívio de estresse<sup>4</sup> (HEILIG e cols., 2011; ALBANESE, 2012).

O seu efeito depressor no SNC é o resultado de ações distintas e sinérgicas em dois diferentes circuitos, produzindo simultaneamente o aumento da inibição e a diminuição da excitação neuronal (STAHL, 2012). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e o glutamato o principal neurotransmissor excitatório (KANDEL, 2000). O álcool é um agonista do GABA pela sua ação em receptores GABA<sub>A</sub>, que resulta no aumento da neurotransmissão inibitória. O álcool também é um antagonista do glutamato tanto em receptores N-metil D-aspartato (NMDA) como em receptores não-NMDA diminuindo a neurotransmissão excitatória no SNC. Essas ações combinadas em diferentes regiões do encéfalo também explicam alguns dos efeitos da intoxicação, tais como ataxia, diminuição do funcionamento cognitivo e amnésia (VENGELIENE e cols., 2008; ALBANESE, 2012; STAHL, 2012).

Os efeitos de reforço e de recompensa produzidos pelo álcool decorrem de três diferentes e simultâneas ações em neurocircuitos de recompensa no SNC (KOOB, 1992; ALBANESE, 2012; STAHL, 2012). Esses circuitos têm como principais

---

<sup>1</sup> O efeito depressor do SNC diz respeito à diminuição da atividade neuronal no SNC (KANDEL, 2000).

<sup>2</sup> O efeito reforçador refere-se ao efeito do aumento da probabilidade de beber novamente, após um prévio episódio de ingestão de álcool (KOLB, 1992).

<sup>3</sup> O efeito de recompensa está associado com a obtenção de estados emocionais positivos, como a sensação de prazer após o uso de álcool (KOLB, 1992).

<sup>4</sup> Alívio de estresse refere-se ao efeito supressor de estados emocionais negativos, como diminuição de sintomas de ansiedade e de disforia (HEILIG e cols., 2011).

sistemas, as vias e os receptores de Dopamina, de GABA e de Opióides, em neurônios situados principalmente na Área Tegmentar Ventral (ATV), *Nucleus Accumbens* (NAc) e Amígdala (KOOB, 1992). Primeiramente, através da ativação de receptores GABA<sub>A</sub> e liberação de GABA na ATV, NAc e amígdala. Segundo pelo aumento da liberação de opióides na ATV, NAc e amígdala. E por fim, por meio do aumento de dopamina no NAc através da ação tanto na ATV como no NAc (KOOB e VOLKOW, 2010).

Estas ações decorrentes do uso agudo de álcool produzem diminuição do limiar do potencial de ação neuronal para estimulação dos circuitos de recompensa, ou seja, aumenta a atividade sináptica desses circuitos. Entretanto, o seu uso crônico produz aumento desse limiar durante a abstinência, e diminui a sensação de recompensa (KOOB e VOLKOW, 2010).

Além de produzir “recompensa cerebral”, o álcool age também produzindo alívio do estresse, por meio da inibição do fator liberador de corticotropina (CRH), que é um neuropeptídeo liberado pelo hipotálamo (ALBANESE, 2012; HEILIG e cols., 2011; LIU e WEISS, 2002). Quando liberado, o CRH promove dentre outras ações, a secreção do hormônio adrenocortitrófico (ACTH) na hipófise, que desencadeia as respostas fisiológicas relacionadas ao estresse e a ansiedade (CHROUSOS e GOLD, 1992). Deste modo, frente a situações potencialmente estressoras, o indivíduo sob a ação do álcool não produz as reações fisiológicas de ansiedade esperadas, ou o faz de forma reduzida.

Esses diferentes efeitos fisiológicos produzidos pelo álcool, medeiam as principais, distintas e sinérgicas variáveis que influenciam a manutenção do comportamento de beber, tornando o alcoolismo um transtorno de difícil tratamento. O melhor prognóstico é alcançado através da associação de intervenções

medicamentosas e psicossociais<sup>5</sup> em um plano de tratamento bem definido (WHO, 2010).

## **2.4 Tratamento da Dependência do Álcool**

### **2.4.1 Objetivos do Tratamento e Avaliação de Efetividade**

As metas do tratamento do alcoolismo podem ser duas: 1) alcançar a situação de *abstinência* na qual há a interrupção total do consumo de álcool; ou 2) a redução da ingestão de álcool até atingir o *controle moderado do consumo de álcool* (NICE, 2011). A abstinência completa é a meta recomendada pela maioria dos especialistas e pelas organizações de apoio, como os Alcoólicos Anônimos (SOYKA e cols., 2008). Também é a mais apropriada para alcoolistas com comorbidade física ou psiquiátrica, como depressão ou problemas no fígado (NICE, 2011).

Para avaliar se um tratamento foi efetivo em alcançar a situação de abstinência, observa-se o tempo máximo que cada paciente passou sem ingerir álcool (análise de sobrevivência), e/ou a quantidade de indivíduos que permaneceram abstêmios durante um determinado intervalo de tempo.

Uma parte dos pacientes não deseja a abstinência como meta terapêutica e preferem conduzir o tratamento de modo a alcançar o controle do consumo moderado de álcool. Esta é uma opção usualmente desencorajada, pois quanto mais grave a condição de dependência, torna-se mais difícil o retorno para o beber controlado e moderado (SCHUCKIT, 2009).

A verificação do efeito do tratamento sobre o controle sobre o beber moderado é mais difícil de ser concluído, e geralmente é inferido por meio da análise de

---

<sup>5</sup> Intervenções psicossociais são intervenções fundamentadas na psicologia que objetivam a redução do comportamento de consumo de álcool e problemas relacionados, sem a utilização de fármacos (KANER e cols., 2007).

diferentes índices de consumo de álcool em conjunto. Os índices mais utilizados incluem o tempo para a primeira ocorrência (análise de sobrevida) e/ou a frequência das ocorrências durante um determinado período dos episódios de consumo pesado de álcool, consumo de álcool por 05 dias consecutivos e de intoxicação por álcool.

Um consumo é considerado pesado quando é maior que cinco ou mais doses de bebida alcoólica por dia em homens, ou quatro mais doses em mulheres (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism - NIAAA, 2005). Outras medidas para avaliação do beber controladamente são o número de dias em que houve consumo de álcool e a intensidade (ou gravidade) da ingestão de álcool. A intensidade no consumo de álcool pode ser determinada calculando a média da quantidade de unidades padrões de etanol (SEU)<sup>6</sup> nos dias em que houve consumo de álcool. Um SEU equivale a 360 ml de cerveja, a 150ml de vinho ou a 44 ml de destilados.

Observações adicionais são empregadas em adjunto às descritas acima para estimar a efetividade do tratamento, como a determinação do nível de fissura<sup>7</sup> pelo álcool, índices em escalas de gravidade da dependência alcoólica e medidas de abandono do tratamento.

Cada uma das medidas para a avaliação da situação de abstinência e do controle do beber moderado pode ser aferida por meio do questionamento ao próprio paciente e seus familiares, ou quando possível, mediante exames laboratoriais. A fim de garantir a confiabilidade dos dados e diminuir os efeitos dos vieses de informação, os estudos preventivamente adotam o uso de entrevistas independentes com o paciente e com pelo menos um familiar próximo, e o uso de exames laboratoriais de marcadores para álcool para confirmação dos dados.

---

<sup>6</sup> Do inglês: standard ethanol unit.

<sup>7</sup> Do inglês *craving*: Diz respeito ao desejo que o indivíduo tem por beber.

Para avaliar o efeito do tratamento, as observações de interesse são realizadas antes e após a intervenção terapêutica. Nas avaliações de seguimento é observada a manutenção dos efeitos do tratamento após um determinado tempo transcorrida a conclusão da intervenção. A avaliação de sobrevida consiste em estimar o tempo necessário para a primeira ocorrência de episódios de recaída durante um período pré-estabelecido.

#### 2.4.2 Estágios e Modalidades de Tratamento da Dependência de Álcool

O tratamento é realizado em dois estágios: a desintoxicação e a prevenção de recaídas, também chamada de reabilitação. A desintoxicação objetiva tornar o indivíduo capaz de parar de beber mediante redução dos efeitos da abstinência (ACHUNINE e TAYLOR, 2012). Na fase de desintoxicação, os psicofármacos benzodiazepínicos possuem as mais fortes evidências de eficácia de tratamento (LINGFORD-HUGHES e cols., 2004; AMATO e cols., 2011; NICE, 2011; LINGFORD-HUGHES e cols., 2012).

O segundo estágio de tratamento é denominado reabilitação, é iniciado logo após a desintoxicação e visa manter o indivíduo abstêmio ou prevenir recaídas (ACHUNINE e TAYLOR, 2012). As intervenções psicossociais são reconhecidas como as mais efetivas para esse estágio de tratamento (SWIFT, 1999; MILLER e WILBOURNE, 2002).

A metanálise conduzida por Andréasson e Öjehagen (BERGLUND e cols., 2003) comparando 23 estudos confirmou a eficácia da psicoterapia no tratamento para o alcoolismo. O melhor prognóstico é alcançado quando a terapia é específica para alcoolismo e realizada em conjunto com familiares. A efetividade do tratamento parece não ser afetada pelo ambiente de tratamento – ambulatorial ou internamento, ou pelo

tipo de abordagem psicoterápica adotada (MATCH, 1997; MATCH 1998; BERGLUND e cols., 2003). As modalidades de tratamento com maior evidência de eficácia são aquelas baseadas nas Terapias Comportamental, Cognitivo-Comportamental, Motivacional e Programa de 12 Passos (MILLER e WILBOURNE, 2002; FERRI e cols., 2006; LUTY, 2006; MARTIN e REHM, 2012).

Porém, a associação das intervenções psicossociais com a farmacoterapia aumenta o efeito do tratamento (FEENEY e cols., 2002), sendo a estratégia recomendada pela OMS (WHO - Global Strategy, 2010) e pelos mais importantes centros de pesquisa em alcoolismo no mundo (NICE, 2011; AMATO e cols., 2011; LINGFORD-HUGHES e cols., 2012).

#### 2.4.3 Tratamento Farmacológico Preconizado na Prevenção de Recaídas

As intervenções farmacológicas são sugeridas em adjunto ao tratamento psicossocial na prevenção de recaídas, e podem ser adotadas em diferentes estágios do transtorno álcool e de suas consequências (CASSWELL e THAMARANGSI, 2009; NICE, 2011). As drogas preconizadas para o tratamento da dependência alcoólica são acamprosato, naltrexona e dissulfiram (SWIFT, 2007). A escolha da droga será determinada por alguns fatores tais como: função hepática, motivação para alcançar ou manter abstinência, efeitos colaterais tolerados, uso de outras substâncias narcóticas, além da eficácia da droga (ACHUNINE e TAYLOR, 2012).

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é um co-agonista de receptores de glutamato (NMDA) que age por meio do bloqueio da excitabilidade glutamatérgica, produzindo redução do desejo (fissura) de beber (CASTRO E BALTIRERI, 2004). Possui excelente perfil de tolerância e segurança (ROSENTHAL e cols., 2008). Embora nem todos os estudos tenham encontrado eficácia clínica (YAHN e cols.,



2013), o acamprosato mostrou superioridade ao placebo em manter abstinência em 07 estudos de metanálise (LIU e cols., 2002; RÖSNER e cols., 2010; MANN e cols., 2004; BOUZA e cols., 2004; KRANZLER E GAGE, 2008; DRANITSARIS e cols., 2009; KOETER e cols., 2010; MASON e LEHERT., 2012; VENGELIENE e cols., 2008; HEILIG e cols., 2011). Porém, falhou em prevenir o consumo de álcool após o primeiro episódio de consumo de álcool (RÖSNER e cols., 2010).

A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides tipo  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (RAY e cols., 2010). Embora o seu mecanismo de ação no alcoolismo não seja amplamente compreendido, é sugerido que a naltrexona diminui o desejo (fissura) e a sensação de prazer do beber devido ao bloqueio dos efeitos dos opióides liberados pelo álcool (SWIFT, 2007; ACHUNINE e TAYLOR, 2012). Estudos de metanálise encontraram efeito significativo da naltrexona tanto em manter abstinência como na prevenção do beber pesado (RÖSNER e cols., 2010).

O dissulfiram é um inibidor da enzima hepática aldeído-desidrogenase, que é a responsável pelo metabolismo do acetaldeído. O dissulfiram age sensibilizando o organismo ao álcool por meio do acúmulo do acetaldeído no organismo, produzindo sudorese, dores de cabeça, palpitações, taquicardia, dispneia, náuseas, vômito, hipotensão e outros efeitos aversivos para o indivíduo durante a ingestão etílica. (JOHNSON, 2008; JØRGENSEN e cols., 2011; ACHUNINE e TAYLOR, 2012). A associação com esses sintomas desencorajam o indivíduo ingerir álcool novamente em uma situação futura (JOHNSON, 2008). Foi a primeira droga autorizada pela US FDA<sup>8</sup> para o tratamento de alcoolismo em 1949 (SOYKA e cols., 2008). Oferece como

---

<sup>8</sup> *Food and Drug Administration* – Agência Governamental do Departamento de Saúde dos Estados Unidos, responsável pela regulação e supervisão de medicamentos, dentre outras atribuições.

grande atrativo, o custo consideravelmente menor em relação aos outros dois acima descritos (BREWER, 2005).

Na comparação de eficácia entre tratamentos envolvendo terapia cognitivo-comportamental breve com acamprosato, naltrexona ou dissulfiram, o último foi mais efetivo em reduzir a quantidade de dias de beber pesado e a média de consumo de álcool semanal, além de aumentar o tempo para o primeiro episódio de ingestão de álcool e os dias sem consumo de álcool (LAAKSONEN e cols., 2008). Outras pesquisas também mostraram a superioridade do tratamento com dissulfiram em relação a naltrexona e acamprosato em estudos separados (DE SOUSA e DE SOUSA, 2004; DE SOUSA e DE SOUSA, 2005; PETRAKIS e cols., 2006; PETTINATI e cols., 2008; LAAKSONEN e cols., 2008; DE SOUSA, DE SOUSA e KAPOOR, 2008; DE SOUSA e DE SOUSA, 2008; DE SOUSA 2010).

Entretanto, o tratamento mostra efetividade somente quando o paciente está motivado, supervisionado, auxiliado por um familiar próximo e participando de intervenções que envolvam reforço comunitário (SWIFT, 2007; CASTRO E BALTIRERI, 2004, BREWER, 2005). Ademais, a baixa aderência é um grande problema no uso de dissulfiram, a maior parte dos pacientes descontinua o tratamento em poucos meses (AZRIN e cols., 1982). Deste modo, o dissulfiram tem sido recomendado como 2ª linha de tratamento na prevenção de recaídas, ou como adjuvante ao tratamento com acamprosato ou naltrexona (SOYKA e cols., 2008; NICE, 2011).

A combinação de naltrexona e acamprosato foi sugerida no intuito de ampliar os benefícios obtidos no uso desses fármacos em monoterapia, baseada no racional que eles têm mecanismos de ação específicos em diferentes sistemas de neurotransmissores envolvidos no alcoolismo (MASON, 2005; KRANZLER, 2006).

Três ensaios clínicos foram conduzidos para avaliar essa combinação (KIEFER e cols., 2003; ANTON e cols., 2006; FEENEY e cols., 2006).

No estudo de Kiefer e colaboradores (2003), a combinação do acamprosato mais a naltrexona produziu menor taxa de recaídas do que o placebo ou acamprosato, mas não em relação à naltrexona. A naltrexona também foi eficaz no estudo de Anton e colaboradores (2006), contudo nem o acamprosato isolado nem em combinação com a naltrexona foram superior ao placebo. O único estudo no qual a associação das duas drogas mostraram superioridade ao uso isolado dessas drogas ou ao placebo foi o de Feeney e colaboradores (2006). O dissulfiram foi mais efetivo em reduzir dias de beber pesado e o consumo médio semanal de álcool que a naltrexona e acamprosato, e em aumentar o tempo para a primeira ingestão de álcool, bem como o número de dias sem consumo de álcool (FEENEY e cols., 2006).

Embora sejam os medicamentos de primeira linha de escolha e os mais bem estudados na literatura, o acamprosato, a naltrexona e o dissulfiram possuem efetividade limitada no alcoolismo. Após um ano de iniciado o tratamento, cerca de um terço se mantém abstinência, um terço apresenta o beber moderado e o outro um terço restante retorna ao padrão de consumo anterior ao tratamento (MOREIRA, 2011; RAMOS e WOITOWITZ, 2004). Dentre os fatores preditivos para pior resposta ao tratamento já identificados, encontram-se a comorbidade com depressão, episódios de convulsões não relacionadas ao alcoolismo e sintomas de abstinência (LESCH e WALTER, 1996). Com o racional de lidar com esses fatores e beneficiar grupos não respondedores ao tratamento convencional, outros fármacos tem sido investigados no tratamento da prevenção de recaídas, dentre os quais se encontram a buspirona e a carbamazepina.

## 2.5 A Carbamazepina e a Buspirona na Prevenção de Recaídas no Tratamento do Alcoolismo

### 2.5.1 A Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um anticonvulsivante que age bloqueando os canais dos receptores de NMDA e potencializando a ação do GABA (HOUGH e cols., 1996). A CBZ não produz dependência, não potencializa a depressão respiratória e do SNC causado pelo álcool, não inibe a aprendizagem, e não tem potencial de abuso (MAYO-SMITH, 1997; BARRONS e NOBERTS, 2010).

No alcoolismo, a CBZ já tem sido utilizada como alternativa ou em adjunto com os benzodiazepínicos no tratamento sintomas da síndrome de abstinência, sendo empregada há mais de 30 anos na Europa com esse fim (BARRONS e NOBERTS, 2010; EYER e cols., 2011). Em pacientes com os sintomas da síndrome de abstinência grave, a CBZ foi capaz de diminuir esses sintomas com eficácia análoga aos benzodiazepínicos, como o diazepam (KALYONCU e cols., 1996), o oxazepam (MALCOLM e cols., 1989; STUPPAECK e cols., 1992) e o lorazepam (MALCOLM, 2002).

A eficácia demonstrada pela CBZ no tratamento de sintomas graves da abstinência alcoólica sugere que ela pode ser também utilizada como potencial ferramenta farmacológica no tratamento de longo prazo da dependência alcoólica (AIT-DAOUD e cols., 2006). O racional para o uso da CBZ no tratamento da dependência alcoólica é baseada no seu potencial em suprimir os sintomas de abstinência e o “kindling”<sup>9</sup> em estruturas límbicas, bem como em melhorar sintomas que geralmente persistem por semanas após o tratamento de desintoxicação, tais

---

<sup>9</sup> *Kindling* refere-se a uma condição neurológica resultante de repetidos episódios de abstinência de drogas hipnótico-sedativas, como o álcool e benzodiazepínicos. Nessa condição, um estímulo elétrico ou químico neuronal que inicialmente não causaria respostas comportamentais específicas, resulta no aparecimento desses últimos, tais como convulsões (BECKER, 1998).

como distúrbios do sono, ansiedade e instabilidade do humor (KRANZLER e cols., 1995; MUELLER e cols., 1997; MALCOLM e cols., 2001; AIT-DAOUD E COLS., 2006).

Alguns estudos encontraram resultados sugerindo que a CBZ pode reduzir o consumo de álcool após o tratamento de abstinência (MUELLER e cols., 1997; MALCOLM e cols., 2002). Entretanto, o mecanismo psicofarmacológico exato pelo qual a CBZ poderia reduzir o consumo de álcool é desconhecido (JOHNSON e AIT-DAOUD, 2000; MANN, 2004; AIT-DAOUD e cols., 2006). É possível que a CBZ possa potencializar ou modular efeitos “anti-álcool” em sistemas de circuitos cerebrais que sofrem interferência tanto das ações do álcool quanto da CBZ.

Vários sistemas de receptores e segundo mensageiros estão envolvidos nas adaptações celulares ao álcool que resultam nos efeitos de tolerância e dependência (BUCK e HARRIS, 1991; KOOB e VOLKOW, 2010; HEILIG e cols., 2011). A ação crônica do etanol no SNC produz adaptação de canais iônicos, de proteínas ligantes de guanina e de estruturas da membrana (DEITRICH e cols. 1989; BUCK e HARRIS, 1991), em neurocircuitos análogos aos quais a CBZ participa.

A revisão de Post (1987) sobre os mecanismos de ação da CBZ nos transtornos afetivos aponta algumas pistas do seu eventual mecanismo de ação na dependência e abuso de álcool. Alguns dos efeitos bioquímicos descritos por Post (1987) são exclusivos da CBZ na comparação a outros anticonvulsivantes, e incluem a capacidade de:

- a. Aumentar disparos de neurônios do lócus coeruleus, quando o etanol age como depressor no lócus coeruleus (STRAHLENDORF e STRAHLENDORF, 1983; SELVAGE, 2012);
- b. Aumentar o triptofano plasmático potencializando a disponibilidade de serotonina. Estudos demonstraram que sistemas serotoninérgicos cerebrais

desempenham importante papel no desenvolvimento da tolerância ao etanol (DEITRICH e cols., 1989; ATIGARI e cols., 2013);

- c. Deslocar os receptores ligantes da adenosina. Neurocircuitos envolvidos na sinalização da adenosina têm participação essencial em mecanismos cerebrais relacionados ao abuso de álcool (DEITRICH e cols., 1989; RUBY e cols., 2010).

O uso da CBZ no tratamento específico da prevenção de recaídas foi investigado em apenas dois estudos (KRANZLER e cols., 1995; MUELLER e cols., 1997). Mueller e colaboradores (1997) avaliaram 29 pacientes durante 12 meses, randomizados para CBZ ou placebo. A CBZ reduziu a intensidade do beber e o número máximo de dias de beber pesado em alcoolistas, no período de dois e quatro meses de acompanhamento. Pacientes que usaram CBZ também demoraram mais tempo para o primeiro episódio de ingestão de álcool e de beber pesado (MUELLER e cols., 1997).

Kranzler e colaboradores (1995) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar o efeito da CBZ em homens dependentes de cocaína. O tratamento não reduziu significativamente o consumo de álcool após 11 semanas de tratamento. Entretanto, os pacientes tratados com CBZ diminuíram os dias de consumo de álcool em relação ao grupo controle, quando avaliados 03 meses após o tratamento (KRANZLER e cols., 1995).

Outros anticonvulsivantes também têm sido estudados no tratamento da desintoxicação e prevenção de recaídas do alcoolismo. Resultados de estudos que avaliaram o uso de valproato em pacientes com dependência alcoólica são sugestivos de que o fármaco pode reduzir índices de recaída para o beber pesado e promover

abstinência (BRADY e cols., 2002; LONGO e cols., 2002, SALLOUM e cols., 2005). Vale salientar que esses estudos envolveram amostras pequenas.

O topiramato foi estudado mais detalhadamente em estudos mais robustos, e os resultados sugerem que o seu tratamento em indivíduos com dependência alcoólica pode reduzir a intensidade de consumo de álcool e de dias de consumo pesado de álcool, além de aumentar os dias sem ingestão de álcool, quando comparados com placebo (JOHNSON e cols., 2003; JOHNSON e cols., 2007) Dois outros estudos mostraram uma modesta superioridade do topiramato em relação à naltrexona em alguns índices de consumo de álcool (BALTIERI e cols., 2008; FLÓREZ e cols., 2008). Entretanto, o fármaco foi associado a maior número de eventos adversos e maior taxa de abandono do tratamento que o placebo (JOHNSON e cols., 2007).

### 2.5.2 A Buspirona

A buspirona (BSP) é um fármaco da classe das azapironas, formada por drogas ansiolíticas não-benzodiazepínicas, e é a única comercializada no Brasil (CAIXETA, 1995; ANDREATINI e cols., 2001; FERREIRA e cols., 2012). A BSP possui um efeito ansioseletivo, ou seja, apresenta propriedades ansiolíticas sem as atividades anticonvulsivante, miorrelaxante e hipnótica (GOA e WARD, 1986; FERREIRA e cols., 2012).

O mecanismo de ação da BSP ainda não é completamente conhecido, mas sabe-se que participa de pelo menos três circuitos específicos (LOANE e POLITIS, 2012). O primeiro é uma ação como agonista total dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos somatodendríticos, produzindo diminuição da frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico. A segunda também envolve os

receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, mas atuando como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos e reduzindo a ação da serotonina pela competição por esses receptores. E finalmente também age como um antagonista dos autoreceptores de dopamina D2 (GRAEFF, 1999; ANDREATINI e cols., 2001; FERREIRA e cols., 2012; LOANE e POLITIS, 2012). Seus efeitos sobre a ansiedade parecem estar relacionados com a sua ação em receptores serotoninérgicos pré-sinápticos, enquanto que seu efeito sobre o álcool deve-se provavelmente pela atividade em receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (FERREIRA e cols., 2012; LOANE e POLITIS, 2012).

O racional para o uso da BSP é baseado em dados que indicam que a preferência por álcool está associada com níveis mais rebaixados de serotonina em regiões do SNC relacionadas com o prazer (MCBRIDE e cols., 1989). Outros achados indicam que inibidores seletivos da recaptação de serotonina reduzem a preferência e o consumo de álcool, sugerindo o envolvimento das vias serotoninérgicas centrais na dependência e abuso de álcool (NARANJO e SELLERS, 1990; JOHNSON, 2008; SARI, JOHNSON e WEEDMAN, 2011).

Os efeitos isolados da BSP em monoterapia na redução do beber foram investigados em alguns estudos, mas os resultados foram pouco conclusivos e discordantes (BERGLUND e cols., 2003; JOHNSON, 2008; SOYKA e cols., 2008). Em um estudo duplo-cego e controlado por placebo, 50 pacientes ambulatoriais foram tratados durante 08 semanas com BSP. Observou-se a redução da fissura do álcool em 40% dos pacientes e diminuição na gravidade da dependência de álcool em 57% deles (BRUNO, 1989). Outro estudo duplo-cego e controlado por placebo mostrou que a BSP é superior ao placebo como ansiolítico e na redução do número de dias em que



alcoolistas portadores de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) desejaram álcool (TOLEFFSON e cols., 1992).

No tratamento de alcoolistas ansiosos, a BSP foi associada com maior retenção ao tratamento, redução da ansiedade, lentificação no tempo de retorno ao consumo de álcool pesado e menor quantidade de dias de consumo de álcool período pós-tratamento que placebo (KRANZLER e cols., 1994). No ensaio clínico randomizado e duplo-cego realizado por Fawcett e colaboradores (2000), 156 homens com dependência alcoólica foram tratados com lítio, BSP ou placebo. A quantidade de álcool consumida diariamente foi reduzida significativamente nos três grupos, bem como o percentual de dias de uso de álcool. Entretanto apenas a BSP foi superior ao placebo no nível de tendência à significância (FAWCETT e cols., 2000).

Em três estudos, a BSP não mostrou superioridade ao placebo no tratamento de prevenção de recaídas do alcoolismo. O estudo de Malcolm e colaboradores (1992) envolveu alcoolistas ansiosos, e os autores concluíram que os pacientes não receberam benefício da BSP nos índices de consumo de álcool e de ansiedade. Malec e colaboradores (1996) não selecionaram os alcoolistas com base na comorbidade com sintomas de ansiedade, e os resultados mostraram que a BSP foi superior ao placebo em várias medidas de psicopatologia, mas não em medidas relacionadas ao consumo de álcool. Finalmente, Georg e colaboradores (1999) acompanharam pacientes com dependência de álcool por 01 ano, após 05 semanas de internação para desintoxicação. Não foram observadas diferenças significativas no tempo para recaída para consumo de álcool entre BSP e placebo. Por conta dessas discordâncias, o Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido não recomenda o uso da BSP em monoterapia (NICE, 2011).

### 2.5.3 O Uso Combinado da Carbamazepina e Buspirona

Mallat-Tostes (1990) sugeriu que a associação CBZ-BSP poderia ser eficaz no tratamento de alcoolismo, tornando o sujeito abstinente ou dando-lhe a capacidade de beber moderadamente. Em um estudo aberto, Mallat-Tostes tratou 14 pacientes com diagnóstico de dependência alcoólica e a capacidade de beber controladamente foi alcançada pela maioria dos pacientes em duas semanas. O tratamento foi eficaz em reduzir o consumo de álcool em todos os pacientes, com exceção de dois nos quais os efeitos colaterais exigiram a interrupção dos medicamentos. Embora nenhum paciente tenha se tornado abstinente nesse estudo, todos adquiriram a capacidade de beber controladamente (MALLAT-TOSTES, 1990).

A associação CBZ-BSP também foi investigada em um estudo piloto (OLIVEIRA e cols., 1993), no qual 10 pacientes dependentes de álcool foram tratados com a combinação das drogas por um período mínimo de 06 meses. Muitos pacientes relataram o desinteresse total ou parcial pela ingestão de bebidas, no qual 05 pacientes tornaram-se totalmente abstinentes, 04 passaram a beber moderadamente e 01 voltou a beber como anteriormente, após um período de abstinência que duraram 02 meses.

Diante do que foi exposto até aqui, a CBZ e a BSP em monoterapia e em associação são possíveis ferramentas farmacológicas no tratamento do alcoolismo que carecem de investigação mais cuidadosa. Os estudos realizados até o momento necessitam de detalhamento metodológico mais apropriado para avaliar a eficácia dessas intervenções, especialmente dos estudos com CBZ e com a associação CBZ-BSP. Ademais, estudos clínicos e experimentais sobre a neurobiologia dessa associação de drogas poderá auxiliar no esforço para compreender o alcoolismo e talvez outras dependências a drogas.

## **2.6 A Pesquisa**

Este trabalho é o relato de duas diferentes pesquisas. A primeira é um ensaio clínico randomizado que tem por objetivo avaliar a eficácia do tratamento, tanto da combinação da CBZ-BSP, quanto dessas drogas isoladas em monoterapia, na prevenção de recaídas do consumo de álcool em pacientes alcoolistas abstêmios. O segundo é um estudo de metanálise para determinar o tamanho do efeito dos estudos que avaliaram a eficácia da CBZ e/ou BSP comparados com placebo sobre o consumo de álcool. As nossas hipóteses iniciais eram que a CBZ e a BSP em monoterapia teriam efeito superior ao placebo na redução do consumo de álcool em alcoolistas, e que o uso combinado dessas drogas teriam efeito superior ao tratamento com essas duas drogas isoladas em monoterapia.

## **ESTUDO 01**

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO, PARA AVALIAR A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM O USO DA CARBAMAZEPINA, DA BUSPIRONA E DA ASSOCIAÇÃO DE AMBAS AS DROGAS NA PREVENÇÃO DE RECAÍDAS EM PACIENTES COM DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA.

## **OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Principal**

Avaliar a eficácia do uso da CBZ, da BSP e da combinação de ambas as drogas, no tratamento da prevenção de recaídas de consumo de álcool em pacientes dependentes de álcool abstêmios.

#### **3.2 Objetivos Secundários**

Avaliar o efeito do uso da CBZ, da BSP e da combinação de ambas as drogas na comparação com placebo, nas medidas de eficácia do tratamento do alcoolismo relacionadas às metas terapêuticas de: (a) situação de abstinência, e (b) controle do consumo moderado de álcool.

## **MÉTODOS**

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos múltiplos não balanceados. O estudo foi desenhado para avaliar a superioridade da combinação buspirona-carbamazepina no tratamento do alcoolismo em pacientes dependentes de álcool abstêmios, quando comparados tanto com o placebo, quanto com o tratamento em monoterapia com essas drogas isoladamente.

A pesquisa foi desenvolvida ao longo de 26 semanas e compreendeu 03 etapas. Na primeira foi realizado o recrutamento e seleção dos participantes. Na etapa seguinte, os pacientes foram alocados aleatoriamente em um dos quatro grupos paralelos do estudo, numa razão 1:1:1:1, em um dos seguintes tratamentos: carbamazepina-buspirona, carbamazepina-placebo, buspirona-placebo ou placebo-placebo. Então, por 02 semanas os participantes receberam tratamento para desintoxicação em regime de internação hospitalar. E finalmente na etapa de reabilitação, os pacientes foram tratados com as drogas do estudo durante 24 semanas em regime ambulatorial.

### **4.2 População do Estudo**

#### **4.2.1 Amostra**

Inicialmente o estudo foi desenhado para uma amostra de 176 pacientes com 44 sujeitos em cada grupo. Entretanto, foram encontrados apenas 36 pacientes elegíveis para a pesquisa durante as 54 semanas do período de recrutamento. Deste modo, a amostra foi composta por esses 36 sujeitos masculinos e adultos, com diagnóstico de dependência de álcool.



#### 4.2.2 Critérios de Seleção da Amostra

Foram considerados elegíveis para o estudo sujeitos: sexo masculino, dependentes de álcool de acordo com os critérios do DSM –IV (APA, 1994), idade entre 18-60 anos, escore no Questionário *Short Alcohol Dependence Data* (SADD)  $\geq$  10, escore no Mini-Mental  $>$  24, com pelo menos um membro da família ou pessoa responsável disponível como fonte de informação complementar, e em consumo de álcool ativo por pelo menos 01 semana antes da inclusão.

Foram excluídos do estudo sujeitos com evidência de doenças neurológicas, neoplásicas ou bacterianas em evolução; diagnósticos de dependência ou abuso de outras drogas além do álcool (exceção de nicotina e cafeína), ou uso nos últimos 30 dias que antecederam estudo; diagnóstico de doença psiquiátrica grave, como esquizofrenia, depressão (resultado da escala Hamilton Depression Rating Scale HDRS  $>$  18), ou transtornos de personalidade. Foram também inelegíveis pacientes soropositivos (HIV), portadores de qualquer doença sistêmica que pudesse interferir no tratamento, tais como doenças cardíacas, distúrbios metabólicos, distúrbios de coagulação sanguínea, diminuição da função renal (clearance de creatina  $<$  30 ml/m<sup>2</sup>), história prévia ou familiar de doença hepática (hepatite viral B ou C), ou com achados laboratoriais anormais (leucócitos  $<$  3.500; eritrócitos  $<$  3.500.000; plaquetas  $<$  90.000; hemoglobina  $<$  10g/100ml; hematócritos  $<$  30%).

Também foram retirados do estudo os pacientes com exposição prévia a BSP, CBZ ou outro psicotrópico (exceto benzodiazepínicos); com história de falta de aderência aos regimes medicamentosos; com histórico de hipersensibilidade ao diazepam, BSP ou CBZ, ou que durante o estudo desenvolveram reações de hipersensibilidade com o medicamento.

#### 4.2.3 Local e Recrutamento

A pesquisa foi conduzida em 04 diferentes Serviços de Saúde localizados na cidade de Salvador-Bahia. Salvador é terceira maior cidade do Brasil, com a população aproximada de 2,6 milhões de habitantes (IBGE, 2010) e com prevalência de alcoolismo em homens estimada em 12,4% (ALMEIDA-FILHO e cols., 2004).

O tempo permitido para inclusão de pacientes foi de 54 semanas, que compreendeu o período entre junho de 1998 a junho de 1999. Foram convidados para o estudo todos os pacientes que buscaram tratamento para alcoolismo nos serviços especializados para tratamento de álcool dos hospitais Casa de Saúde Ana Nery e Casa de Saúde Santa Mônica. Ambos são hospitais psiquiátricos com parceira da rede pública e que possuíam alas específicas destinadas ao tratamento de homens com alcoolismo.

O período de desintoxicação hospitalar foi realizado nos hospitais Casa de Saúde Ana Nery e Casa de Saúde Santa Mônica durante 02 semanas em regime de internamento. Após esse período os participantes receberam alta hospitalar e deram continuidade ao tratamento em domicílio com atendimento ambulatorial durante 24 semanas. As visitas eram semanais ou quinzenais no ambulatório de alcoolismo do Hospital Universitário Edgard Santos, que é o Hospital das Clínicas da UFBA. Os exames laboratoriais foram realizados no Hospital São Rafael.

#### 4.2.3 Pesquisadores

A pesquisa foi desenvolvida por 05 investigadores que são profissionais de saúde experientes e treinados, com formação em psiquiatria (03) e em psicologia (02). Esses pesquisadores foram responsáveis pelos processos de recrutamento, seleção, diagnóstico, avaliações do tratamento e análise dos dados da pesquisa.

Além dos investigadores, a pesquisa recebeu também a colaboração dos funcionários dos serviços de saúde parceiros do estudo, responsáveis pela administração das drogas, acompanhamento médico durante a hospitalização e coleta dos exames laboratoriais. Profissionais da Novartis foram responsáveis pelos procedimentos de randomização, cegueira, entrega dos medicamentos e inspeção de qualidade.

### **4.3 Instrumentos de Avaliação**

Foi confeccionado um caderno de pesquisa com a finalidade de garantir que todas as informações dos pacientes necessárias para o estudo fossem coletadas com a qualidade requerida e de padronizar os procedimentos de investigação, garantindo a confiabilidade das observações.

Cada paciente possuía o seu próprio caderno individualizado que era utilizado pelo investigador, contendo os procedimentos que deveriam ser adotados em cada visita, tais como: entrevistas, questionários, espelho para os resultados dos exames, informações de pesquisa relevantes para o investigador, e as informações que o investigador deveria informar ao paciente em cada visita. Segue abaixo, a descrição mais detalhada dos instrumentos de avaliação utilizados no estudo.

#### **4.3.1 Dados Clínicos e Sócio-Demográficos**

Consta no caderno de avaliação uma entrevista estruturada padronizada para investigação detalhada dos dados clínicos e sócio-demográficos relevantes para a pesquisa, incluindo: dados pessoais do paciente, história médica e psiquiátrica, problemas médicos, experiências adversas, tratamentos medicamentosos e/ou não medicamentosos concomitantes.

#### 4.3.2 Exames Clínicos e Laboratoriais

Os exames clínicos consistiram do exame físico e neurológico de rotina, avaliação de sinais vitais, peso, ECG e EEG. A avaliação laboratorial envolveu exames de hematologia, bioquímica, avaliação de urina, mensuração de níveis plasmáticos da droga (CBZ) e da presença de álcool na urina.

Na hematologia foi realizada contagem de eritrócitos, hemoglobina, hematócritos, leucócitos, plaquetas e diferencial (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos). Na bioquímica foram dosados: glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicérides, potássio, sódio, cálcio, fósforo, magnésio, proteínas totais, bilirrubina total, AST (SGOT), ALT (SGPT), gama-GT, fosfatase alcalina. E no exame de urina foram avaliadas: proteína, glicose, urobilinogênio, sangue, nitrito e pH.

#### 4.3.3 Avaliação do Alcoolismo e do Consumo de Álcool

Para o diagnóstico do alcoolismo e para avaliação das características e padrões do consumo de álcool foram utilizados os seguintes instrumentos:

a) *Composite International Diagnostic Interview – CIDI* (WHO, 1989)

Entrevista clínica estruturada baseada nos critérios diagnósticos do CID-10 (OMS, 1997), empregada para diagnóstico de transtornos mentais. A versão em português foi validada por Miranda (1992). Neste estudo foram utilizadas as seções diagnósticas dos transtornos interesse do estudo, descritos nos critérios de elegibilidade da seleção da amostra.

b) *Short-form of Alcohol Dependence Data - SADD* (RAISTRICK, DUNBAR e DAVIDSON, 1983).

É um questionário autoaplicável composto por 15 itens e pontuação máxima de 45 pontos, com a finalidade de avaliar a gravidade da dependência alcoólica. A pontuação de 0 – 9 pontos indica dependência leve; de 10 – 19 indica uma dependência moderada e acima de 20 indica uma alta dependência. Foi traduzida e validada para a população brasileira (JORGE e MASUR, 1985; JORGE e MASUR, 1986).

c) *Questionário Sobre Uso de Álcool – QSUA*

Questionário estruturado destinado a conhecer aspectos do comportamento de beber do paciente desde a última visita. As perguntas visam obter dados para avaliar a situação de abstinência ou do padrão de consumo de álcool, com informações da frequência, intensidade e efeitos do beber. As perguntas são realizadas para o paciente e para o familiar separadamente.

d) *Brief Alcohol Withdrawal Rating Scale – BAWRS* (BRUNINIG, MUNFORD, KEANEY, 1986).

Versão abreviada da escala de avaliação da intensidade de sintomas de abstinência ao álcool. Composta por 12 itens, com pontuação que varia de 0 a 3 pontos, com escore máximo de 36 pontos.

#### 4.3.4 Avaliação Complementar de Aspectos Psicológicos e Psiquiátricos

a) *The Wang Anxiety Rating Scale – WARS* (WANG e cols., 1976).

Trata-se de uma escala de avaliação da gravidade de sintomas de ansiedade, composta por 12 itens com pontuação que varia de 0 a 3, e com escore máximo de 36 pontos.

b) *Visual Analogic Scale (VAS)*

A Escala Visual Analógica é uma régua de 100 milímetros destinada a avaliar a intensidade da fissura por beber. Possui a referência “nenhuma vontade de beber” em uma extremidade e “vontade incontrolável de beber” na outra, e o paciente é solicitado a marcar com um x na régua, a estimativa da sua vontade de beber. Com uma régua graduada, o avaliador transforma a estimativa em um percentual.

c) *The Psychological General Well-Being – PGWB (DUPUY, 1984)*

É um questionário de qualidade de vida, que avalia dimensões associadas ao bem estar psicológico e saúde geral. Possui subescalas para avaliação de dimensões de estados afetivos, distribuídos em 23 itens com pontuação que varia de 0 a 5 em cada item. O escore final é dado em valores que variam entre 0 (pior qualidade de vida) a 115 (melhor qualidade vida).

d) *Hamilton Depression Rating Scale – HDRS (HAMILTON, 1960)*

Escala de gravidade de sintomas depressivos com validação para língua portuguesa (MENEZES, 1998). Possui 21 itens, pontuação de 0 a 4 pontos para cada item, com escore total de 84 pontos. A avaliação da gravidade dos sintomas é realizada a partir das seguintes pontuações: 7 - 17 (leve), 18 - 24 (moderado), e acima de 25 (grave).

e) *Mini-Mental State Examination* (FOLSTEIN, FOLSTEIN e McHUGH, 1975)

É um questionário breve para utilizado para avaliar prejuízo cognitivo. Possui pontuação máxima de 30 pontos, sendo que qualquer pontuação  $\geq 25$  é indicativo de funcionamento cognitivo normal. Possui tradução e validação para população brasileira (BRUCKI e cols., 2003).

#### **4.4 Procedimentos**

##### 4.4.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

Antes do início da pesquisa, foi realizado um cálculo de tamanho amostral que determinou em 44 o número de pacientes em cada grupo para produzir um poder de estudo de 80%. O cálculo foi baseado nos resultados da meta-análise de Hunt (Hunt et. AL. 1971) que mostrou que 20 a 30% de uma população estável de dependentes de álcool não recaíram após 06 meses pós-tratamento, e nos dados do estudo piloto (De Oliveira e cols. 1993) que mostrou uma relação de remissão de 70% para o tratamento combinado de cabamazepina-buspirona durante 06 meses.

Com uso de um software (GraphPAD InStat by H. J. Motulsky, 1989, version 1.0, University of Colorado) foi estabelecido a margem de segurança de 30 e 60% para cálculo do tamanho da amostra de cada grupo. Consequentemente, considerando  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$ , o tamanho da amostra calculado para cada grupo (teste bicaudal) foi  $n = 44$ . Entretanto, durante o período de 54 semanas de recrutamento dos sujeitos para o estudo, apenas 36 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade.

#### 4.4.2 Randomização

Os procedimentos de randomização foram realizados por uma equipe independente formada por profissionais da Novartis, que não tinham acesso nem aos investigadores nem aos pacientes do estudo. A lista de randomização foi gerada por um computador que forneceu blocos de randomização para os 04 grupos de tratamento, utilizando a alocação na razão 1:1.

Foram adotados procedimentos para garantir o sigilo da lista de alocação<sup>10</sup> e a cegueira, assegurando a qualidade do estudo. Os investigadores responsáveis pela inclusão dos pacientes desconheciam para qual grupo de tratamento o próximo paciente seria alocado. Ademais, os investigadores e os pacientes não tiveram acesso à informação de qual o grupo de tratamento determinado paciente estava alocado.

Com o intuito de certificar a cegueira e o sigilo da lista de alocação, os pacientes receberam um número de identificação temporário sequencial, iniciando em 901, durante o período de seleção do estudo (visita 01). Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão receberam uma nova série de números sequenciais iniciando com 001 na Visita 02. Um diário do investigador, com pacientes selecionados em ordem de entrada, foi mantido e utilizado para designar o correspondente número de inclusão do paciente na fase do tratamento ativo. O diário do investigador foi também utilizado para localizar e documentar pacientes excluídos, assim como para identificar dados laboratoriais dos pacientes admitidos. Procedimentos adicionais para controle da cegueira estão descritas na Seção 4.5.1 Cegueira.

#### 4.4.3 Intervenções

---

<sup>10</sup> Do inglês: *Allocation Concealment*.



O estudo foi dividido em 03 segmentos, com a duração total de 26 semanas e de 23 visitas de avaliação (Figura 01). Os 03 segmentos da pesquisa correspondem respectivamente aos períodos de seleção, hospitalização e ambulatorial, conforme ilustrado na Figura 01.

**Figura 01. Diagrama esquemático do desenho do estudo.**

<b>SEGMENTO 01</b>	<b>SEGMENTO 02</b>	<b>SEGMENTO 03</b>	
<i>Período de Seleção</i>	<i>Período de hospitalização</i>	<i>Período ambulatorial</i>	
01 semana	02 semanas	24 semanas	
Recrutamento Seleção Avaliações Alocação dos grupos	Diazepam (semana 01) + Titulação da dose do tratamento ativo  Avaliações	Carbamazepina200mg + Buspirona100mg t.i.d Carbamazepina200mg + placebo t.i.d Buspirona 100mg + placebo t.i.d Placebo + placebo t.i.d  Avaliações	Grupo 01 Grupo 02 Grupo 03 Grupo 04

O período de seleção correspondeu ao primeiro segmento da pesquisa e consistiu do recrutamento, seleção, obtenção do consentimento e as avaliações iniciais. Na primeira semana foi realizada a primeira visita de avaliação dos pacientes recrutados, na qual investigadores obtiveram o consentimento informado, checaram os critérios diagnósticos e de gravidade para dependência alcoólica, e avaliaram os critérios de elegibilidade para a pesquisa. Também foram realizados os exames físico, neurológico e laboratorial, entrevista clínica completa e aplicados os instrumentos de avaliação psicológica e psiquiátrica de acordo com o fluxograma de avaliações do ensaio clínico (Figura 02). Os participantes receberam informação completa sobre o tratamento, riscos e procedimentos a serem adotados, bem como a descontinuação do tratamento e da entrega de medicamentos após o término da pesquisa. Na primeira visita foi também identificado o membro da família ou pessoa responsável disponível como fonte de informação complementar.

No segundo segmento, o período de hospitalização, o paciente era admitido para internação hospitalar por 02 semanas para desintoxicação e titulação da dose do

tratamento ativo. Durante essa etapa foram realizadas as visitas de número 02 a 08, e em todas elas foram realizadas as avaliações de eficácia e tolerabilidade, além da aplicação dos instrumentos de avaliação psicológica e psiquiátrica de acordo com o fluxograma de avaliações para (Figura 02).

Nesse período foi iniciado o fornecimento dos medicamentos. Todos os participantes foram tratados com doses variáveis de diazepam em comprimidos de 05 ou 10mg, ou em ampolas de 10mg para o tratamento de desintoxicação e proteger os pacientes dos sintomas de abstinência. Também foram fornecidos os medicamentos do tratamento ativo, os comprimidos de CBZ, BSP e placebo, a depender da alocação do paciente nos grupos de intervenção.

A administração dos medicamentos do estudo foi realizada em doses variáveis seguindo um esquema de titulação da dose, até atingir um regime fixo de 03 tomadas ao dia de 200 mg CBZ e/ou 10 mg BSP na 3ª semana. O esquema de titulação proposto foi de 01 comprimido/dia no 1º e 2º dias, 02 comprimidos/dia do 3º ao 6º dias e 03 comprimidos/dia a partir do 7º dia.



O último segmento da pesquisa teve início após a alta da internação hospitalar e correspondeu ao período ambulatorial para o tratamento ativo, dose fixa, duplo cego, controlado por placebo durante 24 semanas. Durante as visitas 09 a 22, os pacientes receberam CBZ e/ou BSP 03 vezes ao dia nas doses de 200mg e 10mg respectivamente. Os pacientes foram instruídos a respeito do regime de tratamento, da necessidade de adesão ao tratamento e do preenchimento do diário com os dados de consumo de medicamentos e de álcool. Também foram disponibilizados os números de telefones em caso de emergência e agendadas as visitas subsequentes. Foram propostas recomendações com horários específicos para uso dos medicamentos. Entretanto, nos dias de avaliação laboratorial, era obrigatório que a dose da manhã fosse tomada somente após a coleta de sangue.

A data e horário da última ingestão do medicamento foram registrados na ficha clínica e no prontuário do paciente. Diazepam e outras drogas psicotrópicas não foram permitidas durante o período ambulatorial. Em cada visita, os pacientes foram orientados a devolverem o medicamento não utilizado, que foi devolvido à Novartis no término do estudo. Foram conduzidas avaliações de acordo com o fluxograma de avaliações (Figura 02).

A visita 23 foi a de terminação, na qual os participantes realizaram avaliação completa das variáveis de eficácia do tratamento seguindo o fluxograma de avaliações (Figura 02). Nessa visita foi interrompida a entrega dos medicamentos do estudo e encerrada a pesquisa. Os pacientes receberam orientação e foram encaminhados para continuidade do seu tratamento de acordo com a necessidade individual de cada um. Todos os medicamentos foram fornecidos pela NOVARTIS. A figura 03 detalha as procedimentos de fornecimento dos medicamentos do estudo.

**Figura 03.** Fornecimento dos Medicamentos do Estudo.

Visita	<b>Quantidade por paciente</b>			
	Unidade de Embalagem	Quantidade (forma)	Medicamento (dose)	Prescrição
<b>Período de hospitalização</b>				
2-8	Blister / ampolas	20 comprimidos	Diazepam 5mg, 10mg, 10mg ampolas	Dose variável
<b>2-8</b> <b>(1 caixa para o período de hospitalização)</b>	4 blisters	40 comprimidos	Carbamazepina 200mg ou placebo	Titular a dose durante 2 semanas até um esquema ideal de 3 tomadas ao dia de cada medicamento.
	E 2 blisters	40 comprimidos	E Buspirona 10mg ou placebo	
<b>Período ambulatorial</b>				
<b>9-12</b> <b>(1 caixa/visita)</b>	3 blisters	30 comprimidos	Carbamazepina 200mg ou placebo	Tomar 1 comprimido de cada blister 3 vezes ao dia (t.i.d.)
	E 2 blisters	40 comprimidos	E	
<b>13-23</b> <b>(1 caixa/visita)</b>	5 blisters	50 comprimidos	Buspirona 10mg ou placebo	
	E 3 blisters	60 comprimidos		

#### 4.4.4 Avaliações Laboratoriais

No início do tratamento e em todas as visitas onde havia a indicação de avaliação laboratorial no fluxograma de avaliações (Figura 02), o paciente era instruído acerca dos procedimentos para coleta de amostra. As recomendações incluíam:

- Encaminhar-se ao serviço de laboratório do Hospital São Rafael em jejum para coleta da amostra nos dias das avaliações laboratoriais;
- Realizar coletas de amostras de sangue, preferivelmente e sempre que possível, pela manhã antes da dose do medicamento da manhã, para obtenção dos níveis de droga (CBZ) no sangue.

No laboratório do hospital havia um profissional responsável pela coleta de amostra, instruído a completar o formulário laboratorial do paciente e identificar a amostra de sangue com a etiqueta correspondente. Após a coleta, a amostra era centrifugada e armazenada em temperatura mínima de -04 C° até a análise.

Em caso de resultados contendo valores anormais clinicamente significantes nos testes laboratoriais, o paciente deveria retornar a avaliação laboratorial até os valores retornarem ao normal ou até uma razão válida, diferente de reação adversa com relação a droga, fosse identificada.

#### 4.4.5 Avaliação de Segurança e Tolerabilidade aos Medicamentos

A segurança e tolerabilidade foram monitoradas em cada visita pelas medidas de pressão sistólica e diastólica, e em tempos específicos por meio de parâmetros clínicos, laboratoriais e níveis plasmáticos da droga (CBZ). A ocorrência de reações adversas e/ou outros problemas médicos poderia noticiada tanto através do relato espontâneo do paciente como pelo questionamento direto ao paciente, e documentada nos registros de pesquisa.

#### **4.5 Eventos Adversos**

Evento adverso é definido como qualquer evento indesejável que ocorra ao paciente durante o estudo clínico, independente de sua relação causal com a droga do estudo. Um evento adverso sério é qualquer evento que represente um dano significativo, contraindicação, efeito colateral, ou precaução. Um evento adverso sério inclui qualquer evento fatal ou que represente risco de vida, que incapacite o paciente, que envolva a hospitalização do paciente, ou em casos de anomalia congênita, câncer, ou superdosagem da droga.

Em caso de ocorrência de eventos adversos, a relação causal do evento com a droga do estudo seria determinada pelo investigador após minuciosa avaliação médica e cuidadosa coleta de informações. O investigador deveria notificar imediatamente a Novartis por meio de ligação telefônica e/ou completar o formulário de relato de Evento Adverso Sério (*Serious Adverse Event* – SAE), anexada à ficha clínica do paciente, dentro do limite de tempo estipulado: 01 dia em caso de morte e 03 dias úteis para outras situações. O formulário SAE deveria ser preenchido sempre que o evento se enquadrasse nos critérios de “sério”, critérios estes que estavam definidos no próprio formulário.

Caso a informação completa estivesse inicialmente disponível, o investigador deveria classificar o relato de SAE como inicial e enviar as informações complementares nas páginas remanescentes do formulário, classificando-as como relato de seguimento. Após a notificação, o investigador deveria assegurar sempre que possível, o acompanhamento do paciente, onde um esquema terapêutico alternativo seria fornecido a ele. Reações adversas não sérias seriam documentadas na seção de problemas médicos, e avaliadas de acordo com a relação causal com a droga, recebendo seguimento apropriado de visita a visita.

#### 4.5.1 Registro de Eventos Adversos

Em cada visita durante o estudo, exceto na visita 01, todos os eventos adversos novos ou que continuam, os quais não estavam presentes na visita inicial (Visita 01) foram registrados. Qualquer estado clínico presente na visita inicial que permanecesse inalterado ou que apresentasse melhora não era documentado como evento adverso em visitas subsequentes. No entanto, se houvesse piora de um estado clínico presente na visita inicial, este era documentado como um novo evento

adverso. Essa informação era obtida através de questionamento do paciente e/ou exame.

A relação causal da droga com cada evento adverso era determinada pelo investigador usando os seguintes critérios:

- a) Não relacionada – A experiência está claramente relacionada a outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenções terapêuticas ou drogas concomitantes administradas ao paciente;
- b) Improvável – A experiência está, mais provavelmente, relacionada a outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenções terapêuticas ou drogas concomitantes administradas ao paciente, e não segue qualquer padrão de resposta conhecido da droga em estudo;
- c) Possível – A experiência segue uma sequencia temporal desde a hora da administração da droga, segue um padrão de resposta conhecido da droga em estudo, não pode ser explicada por outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenções terapêuticas ou drogas concomitantes administradas ao paciente;
- d) Altamente provável – A experiência segue uma sequencia temporal desde a hora da administração da droga, segue um padrão de resposta conhecida da droga em estudo, não pode ser explicada por outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenções terapêuticas ou drogas concomitantes administradas ao paciente, ocorre imediatamente após administração da droga, ou melhora após suspensão da droga, ou reaparece após reintrodução, ou existe uma reação positiva no local da aplicação.



A gravidade da reação adversa foi definida por uma avaliação qualitativa do grau de intensidade de um evento adverso, determinado pelo investigador ou relatado a ele pelo paciente. A avaliação foi feita independentemente da relação causal da droga com o evento ou com a gravidade do mesmo e deve ser realizada de acordo com a escala: (1) Leve, (2) Moderado e (3) Grave.

O procedimento incluiu a que qualquer evento adverso sério (SAE), inclusive resultados laboratoriais anormais, deveriam ser imediatamente notificada à Novartis por telefone e relatado de acordo com os procedimentos e tempos. Nesse caso, o paciente seria cuidadosamente acompanhado até que a condição desaparecesse e/ou a etiologia da mesma fosse identificada.

## **4.6 Controle de Qualidade**

### **4.6.1 Cegueira**

Os medicamentos tiveram a cegueira garantida segundo a técnica *double-dummy*. As embalagens continha comprimidos de CBZ (200mg) ou placebo, e comprimidos de BSP (10mg) ou placebo. Todos comprimidos foram fornecidos pela Novartis e eram similares na cor, gosto e forma. Os investigadores também foram cegos aos códigos do medicamento em estudo, que foram disponíveis somente após o término do estudo e revisão final dos dados. Códigos abertos do medicamento eram disponíveis somente à pessoa do laboratório responsável pela determinação dos níveis plasmáticos, provido de consentimento por escrito para não abrir qualquer código para terceiros.

Cada vez que o medicamento do estudo era dispensado ao paciente, uma porção da etiqueta autocolante da embalagem era colada no campo específico da ficha clínica para verificar se o paciente recebeu a embalagem da visita correta.

Procedimentos específicos foram estabelecidos em caso da necessidade da quebra de códigos. Cada recipiente do medicamento possuía um código individual contendo uma identificação de emergência do conteúdo da embalagem. Estes códigos não poderiam ser abertos a menos que ocorresse uma emergência. O investigador deveria anotar cuidadosamente a data, horário de abertura e a razão.

Ao término do estudo, os medicamentos não utilizados e os códigos foram devolvidos à Novartis e examinados. Funcionários da Novartis determinaram se houve casos de violações do protocolo. Os códigos do medicamento foram abertos e disponíveis para análise dos dados.

#### 4.6.2 Monitoramento e Segurança dos Dados

Para validação dos auto-relatos dos pacientes de interesse do estudo, os dados eram confrontados pelas informações fornecidas por um familiar. Em caso de discordância entre os relatos, assumiu-se uma postura mais conservadora de acatar o relato de apresentava o pior cenário.

A adesão ao tratamento e ao esquema posológico foi verificada pelos relatos dos pacientes e dos familiares, e também por meio de contabilidade do medicamento de cada visita. Calculava-se a quantidade de medicamento fornecida ao paciente menos a quantidade devolvida, comparando com a quantidade estimada para ser ingerida durante o intervalo da visita. Foram também examinados os níveis plasmáticos da droga (CBZ) e de álcool na urina.

#### 4.6.3 Programa de Garantia de Qualidade da Novartis

Esse estudo foi acompanhado pelo programa de garantia de qualidade em pesquisa clínica da Novartis Biociências S.A (QA – Quality Assurance). O programa

inclui a realização de verificações regulares de qualidade e auditorias quando necessárias, de acordo com as diretrizes da “Good Clinical Practice” (ICH, 2002).

O investigador principal concordou que tanto a Novartis Biociências S.A por meio de seus funcionários, bem como as de autoridades sanitárias nacionais ou internacionais, poderiam efetuar auditorias periódicas para a revisão de documentos pertinentes ao estudo. Também foi garantido que toda documentação pertinente aos pacientes do estudo permaneceria guardada por no mínimo 15 anos após o término ou descontinuação do estudo, ou pelo tempo máximo permitido pela instituição, mas não por menos de 10 anos, cumprindo assim os requisitos internacionais de registro.

Cada participante também documentou por escrito, que permitia o acesso às referidas informações por pessoas autorizadas pela Novartis Biociências S.A, e/ou Autoridades Sanitárias locais.

Antes do início do estudo (primeiro paciente e primeira visita), foram revisados pela Novartis Biociências S.A, os protocolos, brochura do investigador, ficha clínica, procedimentos para obtenção de consentimento livre e esclarecido e os procedimentos para eventos adversos.

## **4.7 Resultados Esperados**

### **4.7.1 Resultado Primário**

O principal parâmetro adotado para avaliar a eficácia do tratamento foi a ocorrência ou não de remissão completa após os 06 meses de tratamento. As intervenções medicamentosas seriam consideradas eficazes se o número de pacientes abstêmios nos grupos de intervenção fossem superiores, com significância estatística, ao do grupo placebo ao final do estudo. O estudo foi desenhado para verificar esse resultado por meio de três observações:

1. Número de pacientes abstêmios nos grupos ao final do estudo.
2. Análise de sobrevida do tempo para o 1º episódio de consumo de álcool.
3. Análise de sobrevida do tempo para o 1º episódio de detecção de álcool na urina.

#### 4.7.2 Resultados Secundários

Levando-se em consideração que nem todos os pacientes alcançam e/ou desejam alcançar a abstinência enquanto meta terapêutica, foram considerados como resultados secundários, as variáveis associadas ao controle sobre o consumo moderado de álcool beber, a saber:

- a. Número de dias de consumo de álcool nas duas últimas semanas;
- b. Número de pacientes que consumiram álcool por 05 dias consecutivos nas duas últimas semanas;
- c. Análise de sobrevida do tempo para o 1º episódio de consumo de álcool por 05 dias consecutivos;
- d. Quantidade de álcool ingerida nos dias de consumo de álcool;
- e. Número de pacientes com episódios de consumo pesado de álcool nas duas últimas semanas;
- f. Análise de sobrevida do tempo para o 1º episódio de consumo pesado de álcool;
- g. Número de pacientes que se intoxicaram nas duas últimas semanas;
- h. Análise de sobrevida do tempo para o 1º episódio de intoxicação;
- i. Intensidade da gravidade da dependência de álcool.

Os resultados secundários também incluíram as observações de outras variáveis que embora não estejam diretamente relacionadas à dependência de álcool, são usualmente associadas a efetividade do tratamento do alcoolismo. Essas variáveis são:

- j. Número de pacientes que abandonaram o tratamento;
- k. Análise de sobrevivência do tempo para o abandono do tratamento;
- l. Intensidade da fissura ao álcool;
- m. Intensidade de sintomas de abstinência ao álcool;
- n. Intensidade de sintomas depressivos;
- o. Intensidade de sintomas de ansiedade;
- p. Avaliação da qualidade de vida.

#### **4.8 Análise Estatística**

Os dados foram analisados pela análise de intenção do tratamento de todos os pacientes que: (1) completaram toda a avaliação pré-tratamento no início do estudo, (2) foram randomizados para o tratamento, (3) receberam ao menos uma dose do tratamento, e (4) retornaram para pelo menos uma visita de avaliação no período ambulatorial após as duas semanas de internamento.

Assim como em estudos anteriores envolvendo alcoolistas (FULLER, 1991; FAWCETT e cols., 2000; MUELLER e cols., 1997), não foram excluídos das análises os pacientes que descontinuaram o tratamento antes do final do estudo. Os dados dos pacientes que cumpriram as exigências da análise de intenção do tratamento foram analisados pelo método *Last Observation Carried Forward*<sup>11</sup> (LOCF), com

---

<sup>11</sup> Termo inglês sem tradução específica para o português, que se refere ao método de análise de dados na qual é considerada a última avaliação realizada como avaliação final.

exceção para as situações nas quais o abandono ocorreu antes do período da segunda aferição. Nesses casos, as análises foram realizadas somente com os pacientes que realizaram pelo menos duas observações, sendo a última durante o período ambulatorial.

Foram considerados abstinentes todos os pacientes que não consumiram álcool durante o tempo em que permaneceram no estudo, inclusive aqueles que saíram do estudo antes do final do tratamento. Alguns investigadores consideraram os pacientes abstêmios que descontinuaram o estudo como falha do tratamento (DORUS e cols., 1989; O'MALLEY e cols., 1996), e assumiram o pior cenário no qual a data de abandono é considerada como a data do primeiro episódio de consumo de álcool. Assim como Fawcett e colaboradores (2000), nós consideramos essa opção como muito conservadora.

Os dados foram analisados por meio de procedimentos tanto da estatística descritiva como da inferencial. A estatística descritiva foi utilizada para descrever e caracterizar a amostra, e também para sumarizar e comparar os resultados. Os procedimentos empregados incluíram dados de prevalência, porcentagem, média, mediana, desvio padrão, valor máximo e mínimo.

Nos procedimentos de estatística inferencial, foi assumido nível de significância estatística o valor de  $p \leq 0,05$ . Os dados sócio-demográficos e as variáveis clínicas foram comparados na linha de base nos três grupos de tratamento utilizando  $\chi^2$  e teste de Fisher para as variáveis categóricas, análise de variância (ANOVA) para as variáveis contínuas e testes não-paramétricos para variáveis contínuas com distribuição anormal.

Os efeitos do tratamento sobre o tempo para ocorrência do primeiro episódio de recaída nas variáveis de interesse do estudo foram analisados utilizando métodos

de análise de sobrevivência. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para determinar as potenciais diferenças entre os grupos, dos tempos (em semanas) para as primeiras ocorrências dos seguintes eventos: abandono do tratamento, ingestão de álcool, 05 dias consecutivos de consumo de álcool, consumo pesado de álcool, intoxicação e detecção de álcool na urina.

Os desempenhos dos grupos foram apresentados por meio de curvas de sobrevivência, e as diferenças dos tempos entre os grupos foram comparadas estatisticamente através do teste de Log Rank (Mantel-Cox). Os riscos de recaída foram estimados por meio do Hazard Ratio (HR) calculado no teste de regressão de Cox, que comparou o desempenho do grupo placebo com cada um dos grupos de intervenção.

A Análise Multivariada de Variância (MANOVA) de medidas repetidas foi utilizada para avaliar as possíveis diferenças do efeito do tratamento nos grupos de comparação. A MANOVA foi conduzida com um fator de tratamento dentro participantes (pré e pós-tratamento) e um fator de tratamento dentro participantes (CBZ, BSP ou placebo) como fator entre participantes. As variáveis dependentes foram os escores de qualidade de vida, fissura ao álcool, e de sintomas depressivos, ansiosos e de abstinência.

A Análise de Variância (ANOVA) foi empregada para comparar a diferença das médias dos três grupos de intervenção, nos escores pós-tratamento das seguintes variáveis: número de dias de consumo de álcool, número de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos, intensidade no consumo de álcool, número de episódios de consumo pesado de álcool e número de episódios de intoxicação. O período de análise para determinação desses índices foi as duas semanas anteriores à avaliação. A intensidade no consumo de álcool foi determinada calculando a média

da quantidade de unidades padrões de etanol (SEU)<sup>12</sup> nos dias de consumo de álcool. Um SEU equivale a 360 ml de cerveja, a 150ml de vinho ou a 44 ml de destilados. Para essas variáveis foi utilizada apenas a observação pós-tratamento, porque a observação pré-tratamento ocorreu após o período de internação hospitalar, quando todos os pacientes estavam igualmente abstinentes garantida pela internação.

#### **4.9 Retirada dos Pacientes do Estudo**

Foi acordado com os participantes da pesquisa, que por justa causa, tanto o investigador quanto a Novartis, poderiam encerrar o estudo fornecendo uma notificação de encerramento pretendido. Os seguintes eventos foram estabelecidos como critérios para retirada do paciente do estudo:

- a. Quando o paciente decidir que é do seu maior interesse;
- b. Quando o investigador considerar que é para o bem do paciente;
- c. Quando da presença de reações adversas intoleráveis;
- d. Na falta de resposta terapêutica resultando em sintomas intoleráveis;
- e. Em caso de violação do protocolo de pesquisa;
- f. Na falta de aderência ao tratamento;
- g. Em caso de desenvolvimento de qualquer critério de exclusão.

Os investigadores foram orientados a fazer o esforço máximo para identificar as razões pelas quais o paciente não compareceu a visita ou descontinuou o estudo, e registrá-las na ficha clínica e na folha de descontinuação.

---

<sup>12</sup> Do inglês: standard ethanol unit.



#### **4.10 Questões Éticas e Reguladoras**

O estudo seguiu a orientação da Declaração de Helsinque (1996) e da Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores e investigadores expressaram sua concordância em conduzir o estudo de acordo com a Declaração de Helsinque, através de suas assinaturas no protocolo de pesquisa.

O projeto de pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como todos os protocolos e formulários foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Osvaldo Cruz - FIOCRUZ, e aprovados por esse Comitê e pelo Conselho Nacional de Saúde com o Parecer CONEP N° 217/97. Nenhum material foi fornecido pela Novartis Biociências S.A até o recebimento do documento de aprovação do comitê de ética.

As recomendações da Declaração de Helsinque acerca do TCLE foram devidamente atendidas, nas quais o consentimento é obtido somente após a prévia explicação dos objetivos, riscos e efeitos colaterais da pesquisa. Foi também informado o caráter voluntário da participação, dos direitos de não participar e de abandonar o estudo a qualquer hora. Todos os participantes da pesquisa assinaram o TCLE em duas vias, antes do início de qualquer procedimento do estudo. Uma cópia foi fornecida para cada paciente e outra cópia assinada permanece junto à ficha clínica e prontuário do paciente.

Este estudo ofereceu o risco de ocorrência de eventos adversos pelo uso dos medicamentos. Foram adotadas medidas de precaução, monitoramento e acompanhamento de eventos adversos, descritas detalhadamente na Seção 4.4 (Eventos Adversos). Ademais, os pacientes eram submetidos a avaliações médicas

regulares para avaliação de segurança e tolerabilidade aos medicamentos (Ver Seção 4.3.6), nas quais as possíveis alterações clínicas ou laboratoriais poderiam ser identificadas, e daí, conduzir os procedimentos adequados para restabelecer a saúde do paciente. Nesses casos, o protocolo previa que o paciente seria cuidadosamente acompanhado até que a condição desapareça e/ou a etiologia da mesma fosse identificada.

O paciente foi também previamente informado que após o término do estudo (06 meses de tratamento), ele não receberia mais os medicamentos do estudo, e seria instruído a como continuar o tratamento de acordo com suas necessidades individuais.

## **RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

O diagrama de fluxos (Figura 04) ilustra a distribuição dos pacientes ao longo do curso da pesquisa. Durante as 54 semanas de recrutamento, 41 pacientes aceitaram participar da pesquisa, dentre os quais 36 preencheram os critérios de elegibilidade e foram randomizados para um dos quatro grupos de intervenção. Dois pacientes abandonaram o estudo durante as duas semanas de internação hospitalar para desintoxicação (CBZ+BSP=01; PLAC=01), e 34 pacientes seguiram para o período de reabilitação fora do hospital.

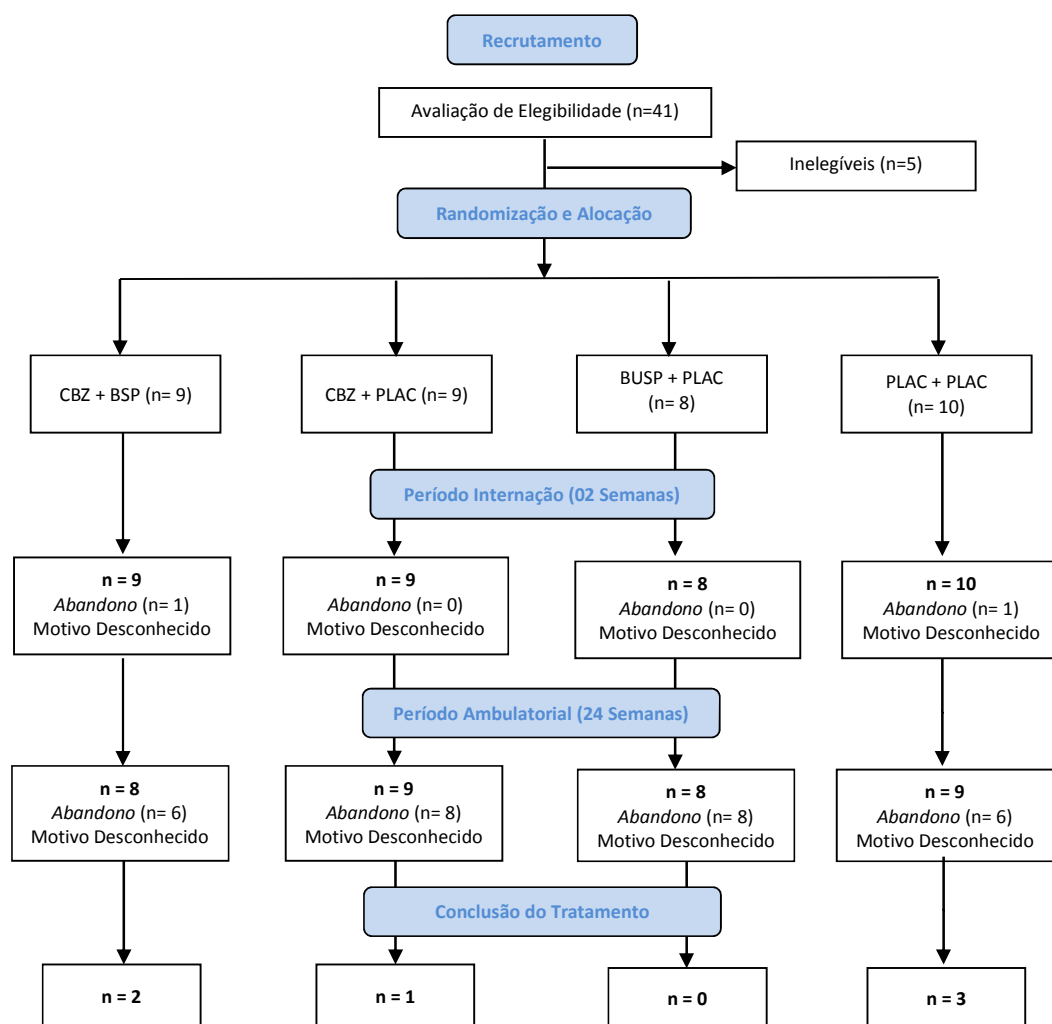
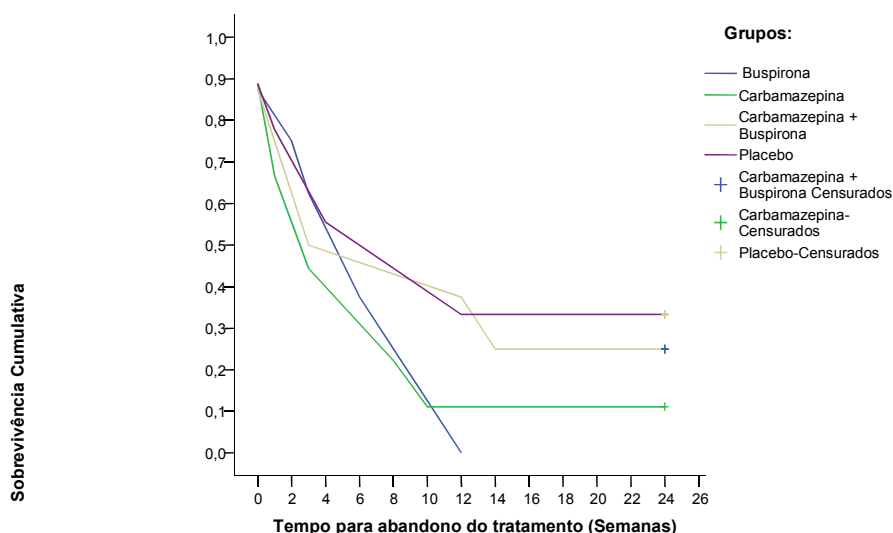


Figura 4. Diagrama de fluxos com as fases da pesquisa.

Dez pacientes abandonaram a pesquisa ainda durante a primeira semana de reabilitação (CBZ+BSP=02; CBZ=04; BSP=02; PLAC=02). O número de pacientes que descontinuaram o tratamento durante as 24 semanas do período ambulatorial foi maior no grupo BSP (n=08; 100%) e menor no grupo placebo (n=06; 66,7%). Os grupos CBZ e CBZ+BSP tiveram respectivamente 08 (88,9%) e 06 (75,0%) pacientes que abandonaram o tratamento neste período, e apenas 06 participantes completaram as 24 semanas de tratamento ambulatorial (CBZ+BSP=02; CBZ=1; BSP=0; PLAC=03). O número de pacientes no grupo placebo que não completou o estudo não diferiu estatisticamente dos grupos de intervenção ( $\chi^2 = 1,14$ ; gl=3; p= 0,78).

O tempo médio de permanência dos pacientes no estudo foi de 8,4 semanas (dp=8,32), com o grupo placebo com o maior tempo em semanas (média=11,2; dp=10,21), seguidos pelos grupos CBZ+BSP (média=10,1; dp=9,93), CBZ (média=6,3; dp=7,57) e BSP (média=5,9; dp=4,09). A figura 05 mostra a curva de sobrevida do tempo para abandono do estudo.

No intuito de conhecer as razões do abandono do tratamento, foram realizadas tentativas de contato por telefone com todos os pacientes que descontinuaram e com seus familiares, que malograram na maioria das tentativas. Exceto por um paciente do grupo BSP que alegou motivos de viagem para interrupção do tratamento, nenhum outro participante justificou motivo do abandono do estudo.



**Figura 05.** Análise de sobrevida do tempo para o abandono do tratamento de reabilitação do alcoolismo em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

Dentre todos os pacientes que abandonaram o estudo antes das 24 semanas previstas (n=28), somente 35,7% fizeram ingestão de álcool até a última visita antes do abandono. Os demais permaneceram abstêmios até a ocasião do abandono da pesquisa (CBZ+BSP= 66,7%, CBZ=50%, BSP=75%, PLAC= 66,7%). Exceto por um paciente do grupo CBZ+BSP, todos os pacientes que concluíram o estudo permaneceram abstêmios.

Vinte e três pacientes relataram pelos menos um efeito adverso em algum momento ao longo do estudo. O placebo foi o grupo com maior número de pacientes com queixa (n=7; 77,8%), seguidos pela CBZ (n=6; 66,7%), CBZ+BSP e BSP, as duas últimas com 05 pacientes (62,5%) em cada. Quarenta e seis diferentes eventos adversos foram registrados ao longo da pesquisa, as três mais frequentes foram cefaleia (CBZ+BSP= 2; CBZ=3; BSP=2; PLAC= 2), sonolência (CBZ+BSP=4; CBZ=3;

BSP=1; PLAC=1) e tontura (CBZ+BSP=3; CBZ=1; BSP=1; PLAC=1). Não foi relatado nenhum efeito adverso grave.

**Tabela 01.** Características clínicas e sócio-demográficas na linha de base dos pacientes com dependência de álcool tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona ou placebo, na cidade de Salvador (Bahia), entre 1998 e 1999.

	CBZ+BSP	CBZ	BSP	PLAC	<i>p</i>
Idade em anos, Média ± DP				41,89 ± 6,58	
Gênero, n (%)					
Masculino	8 (100%)	9 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	
Estado Civil, n (%)					
Solteiro	2 (28,6%)	2 (22,2%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	0,77
Casado	1 (14,3%)	3 (33,3%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	
Divorciado	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Separado	1 (14,3%)	1 (11,1%)	2 (25,0%)	3 (33,3%)	
União Estável	2 (28,6%)	3 (33,3%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Escolaridade, n (%)					
Fundamental Incompleto	3 (42,9%)	6 (66,6%)	3 (37,5%)	4 (44,4%)	0,34
Fundamental Completo	1 (14,3%)	0 (0%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	
Ensino Médio Incompleto	0 (0%)	2 (22,2%)	0 (0%)	2 (22,2%)	
Ensino Médio Completo	3 (42,9%)	1 (11,1%)	2 (25,0%)	1 (11,1%)	
Renda					
≤ 1 Salário Mínimo	1 (14,3%)	3 (33,3%)	1 (12,5)	1 (11,1%)	0,37
1-2 Salários Mínimos	3 (42,9%)	1 (11,1%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	
2-5 Salários Mínimos	1 (14,3%)	4 (44,4%)	0 (0%)	3 (33,3%)	
5-10 Salários Mínimos	1 (14,3%)	1 (11,1%)	3 (37,5%)	3 (33,3%)	
10-20 Salários Mínimos	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
≥ 20 Salários Mínimos	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5)	0 (0%)	
Raça					
Branco	1 (14,3%)	2 (25,0%)	0 (0%)	3 (33,3%)	0,50
Negro	2 (28,6%)	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (11,1%)	
Pardo	4 (57,1%)	3 (37,5%)	4 (50%)	5 (55,6%)	
Religião					
Nenhuma	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,53
Católica	4 (57,1%)	7 (77,5%)	6 (75,0%)	8 (88,9%)	
Protestante	2 (28,6%)	1 (11,1%)	2 (25,0%)	1 (11,1%)	
Espírita	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Situação de trabalho					
Trabalhando	2 (28,6%)	3 (33,3%)	2 (25,0%)	0 (0%)	0,57
Afastado	2 (28,6%)	1 (11,1%)	1 (12,5)	1 (11,1%)	
Aposentado	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	2 (22,2%)	
Desempregado	2 (42,9%)	4 (44,4%)	5 (62,5%)	6 (66,7%)	
Tratamentos anteriores para alcoolismo					
Sim	5 (71,4%)	8 (88,9%)	6 (75,0%)	9 (100%)	0,35
Não	2 (28,6%)	1 (11,1%)	2 (25,0%)	0 (0%)	
Gravidade da Dependência do Alcoolismo, Média ± DP	25,00±11,22	33,50 ± 7,85	24,33 ±11,68	25,89 ± 7,47	0,19
Gravidade de Sintomas de Abstinência, Média ± DP	1,25±1,04	2,33±2,12	1,50±1,85	2,56 ± 2,40	0,46
Gravidade de Sintomas de Ansiedade, Média ± DP	1,25±1,39	3,44±3,74	4,12±4,25	2,67 ±3,43	0,09
Gravidade de Sintomas de Depressão, Média ± DP	1,50±2,00	6,67±4,64	5,75±4,71	7,00 ± 6,34	0,38



## **5.1 Características da Amostra**

As características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes na fase pré-tratamento estão descritas na tabela 01. Potenciais fatores de grupo que poderiam influenciar o padrão de consumo de álcool durante o tratamento ou enviesar os resultados foram analisadas com ANOVA de Kruskal-Wallis ou  $\chi^2$ . Os três grupos de tratamento não diferiram significativamente em nenhuma das características sócio-demográficas, clínicas ou de alcoolismo avaliadas.

A amostra foi composta completamente por homens, com idade média de 41,05 anos (dp=7,56; min=26; máx= 57), com predominância por indivíduos de baixo nível de escolaridade e de baixo poder aquisitivo. Na ocasião do estudo, somente 22,5% dos participantes estavam exercendo atividade profissional, e 82,5% já haviam procurado tratamento para alcoolismo anteriormente. Os pacientes também exibiram baixos índices de sintomas de abstinência (não estavam abstêmios na ocasião da primeira visita), de sintomas depressivos ou de ansiedade (Tabela 01). Entretanto, mostraram altos escores de gravidade de dependência de álcool, com média de 28,00 pontos no SADD (dp = 8,14) que indica alta dependência alcoólica.

## **5.2 Eficácia do Tratamento: Manutenção da Situação de Abstinência**

Os tratamentos com a associação CBZ+BSP, com CBZ ou com BSP não produziram benefícios superiores ao placebo em resultados relacionados à manutenção da abstinência em pacientes dependentes de álcool. Nas duas medidas do estudo que avaliaram a eficácia sobre a situação de abstinência que foram o tempo para o primeiro consumo de álcool e proporção de abstêmios ao final do estudo, o placebo obteve melhor desempenho que os grupos de intervenção farmacológicos.

Os tempos médios em que os pacientes permaneceram abstêmios durante o tratamento foram de 18,0 semanas (mediana=24,0) para o placebo; na CBZ+BSP foram 14,6 semanas (mediana=14,8); na CBZ foram 12,4 semanas (mediana=7,2) e 9,4 semanas (mediana=12,0) na BSP. A figura 06 apresenta as curvas de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool nos quatro grupos. Os tempos para recaída dos grupos foram comparados com o teste de Log Rank (Mantel-Cox) que não encontrou diferença estatística (Log rank  $\chi^2=1,60$ ; gl=3; p=0,66).

Resultados do teste da regressão de Cox apontam na direção de que neste estudo, o tratamento com placebo pode ter diminuído o risco de recaída do consumo de álcool na comparação com CBZ+BSP (HR=1,15; p=0,81), com CBZ (HR=1,96; p=0,22) ou com BSP (HR=2,03; p=0,20). Esses dados devem ser observados como indicativos, já que os valores de Hazard Ratio não foram estatisticamente significativos.

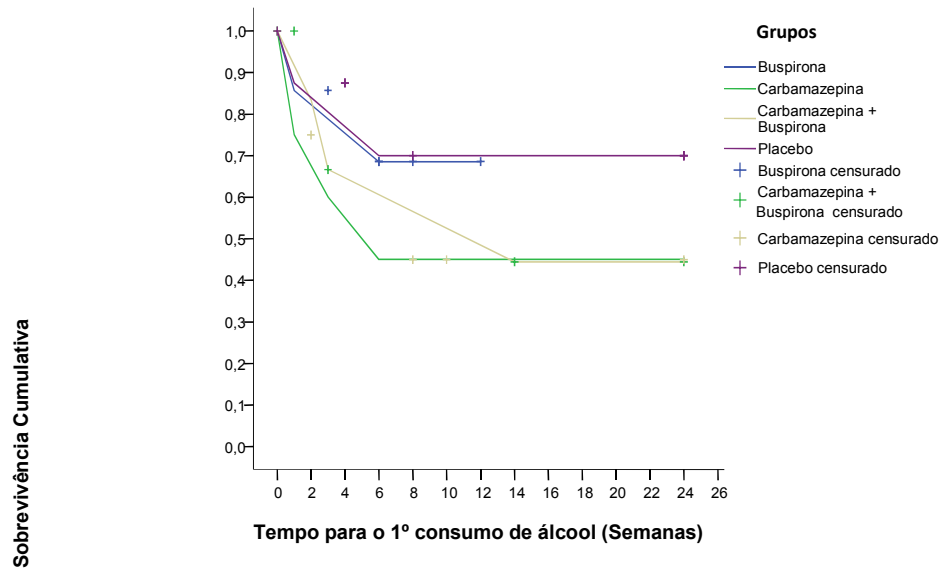
Os intervalos mensais com a proporção de pacientes abstêmios nos três grupos de intervenção estão representados na tabela de sobrevida (Tabela 02). Na avaliação por análise por intenção de tratamento (LOCF), o placebo teve a maior proporção cumulativa de abstêmios (74%) que os demais grupos (BSP=64%; CBZ=47%; CBZ+BSP=42%), o teste de Wilcoxon não encontrou diferença significativa entre os grupos (Wilcoxon Gehan  $\chi^2= 1,56$ ; gl=3; p=0,67).

Na avaliação mais conservadora que contabiliza como abstinentes apenas aqueles que completaram o estudo, a maior proporção de abstêmios continua no grupo placebo (n=03; 33,3%), seguida agora pela CBZ+BSP (n=01; 12,5%), CBZ (n=01; 11,1%) e BSP (n=0; 0%) (Wilcoxon Gehan  $\chi^2= 2,92$ ; gl=3; p=0,40). Esta medida de avaliação da proporção de abstinentes parece refletir melhor o desempenho da amostra que a anterior, e está em consonância com as outras medidas apresentadas.

Outra medida originalmente prevista no estudo incluiria a avaliação laboratorial em todas as visitas do período ambulatorial (Figura 02), para mensuração de marcadores na urina. Deste modo, haveria outra fonte de dados para avaliação de abstinência através da análise de sobriedade para tempo necessário para a primeira detecção de álcool na urina. Embora esse tenha sido um dos objetivos do estudo, esse resultado não pôde ser analisado porque somente 03 pacientes, em uma ocasião cada um, compareceram ao laboratório para realizar os exames.

**Tabela 02.** Tabela de Sobrevida: Tempo para recaída de consumo de álcool em pacientes com dependência de álcool tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona ou placebo, na cidade de Salvador (Bahia), entre 1998 e 1999.

	CBZ+BSP			CBZ			BSP			PLAC		
	Sujeitos Ativos	Recaídas	%Cumulativa abstinência	Sujeitos Ativos	Recaídas	%Cumulativa abstinência	Sujeitos Ativos	Recaídas	%Cumulativa abstinência	Sujeitos Ativos	Recaídas	%Cumulativa abstinência
Semana 0	8	2	69%	9	3	63%	8	1	86%	9	1	88%
Semana 04	3	0	69%	4	1	47%	5	1	64%	7	1	74%
Semana 08	3	0	69%	3	0	47%	2	0	64%	4	0	74%
Semana 12	3	1	42%	1	0	47%	1	0	64%	3	0	74%
Semana 16	1	0	42%	1	0	47%	0	-	-	3	0	74%
Semana 20	1	0	42%	1	0	47%	0	-	-	3	0	74%
Semana 24	1	0	42%	1	0	47%	0	-	-	3	0	74%



**Figura 06.** Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

### 5.3 Eficácia do Tratamento: Controle do Consumo Moderado de Álcool

Este estudo também produziu como resultados secundários, dados indicativos sobre o controle para o consumo moderado de álcool, que é a meta do tratamento desejada quando a situação de abstinência não é possível ou alcançada. As variáveis de interesse foram delineadas para avaliar a frequência, intensidade e duração dos episódios de consumo de álcool de duas formas distintas: análise de sobrevida e comparação das médias dos grupos pós-intervenção.

A comparação das médias foram aferidas somente na observação pós-tratamento. A aferição pré-tratamento não foi necessária porque coincidiria com o momento da alta hospitalar de desintoxicação, na qual todos os pacientes estavam igualmente abstêmios, portanto, com escore igual a 0 em todas as medidas. Pelo mesmo motivo, as medidas de sobrevida consideram como tempo 0 a alta hospitalar.

A tabela 03 apresenta os resultados do efeito do tratamento com CBZ e BSP nos padrões de consumo de álcool após a intervenção. Em seguida as apresentações dos resultados de cada uma das medidas relacionadas ao controle do consumo moderado de álcool.

**Tabela 03.** Medidas de Resultado: Padrões de consumo de álcool em pacientes com dependência de álcool após o tratamento com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona ou placebo, na cidade de Salvador (Bahia), entre 1998 e 1999.

VARIÁVEIS*	CBZ+BSP	CBZ	BSP	PLAC	p <sup>†</sup>
Dias de Consumo de Álcool	2,13 ±4,85	2,78±4,97	1,88±3,72	1,89±4,96	0,82
Número de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos	1,13±3,19	1,44±3,28	0,50±1,07	1,11±3,33	0,71
Intensidade no consumo de álcool	1,25±1,91	2,78±3,63	1,50±2,83	1,33±3,32	0,72
Número de episódios de consumo pesado de álcool	1,88±4,91	2,22±3,49	1,63±3,54	1,78±4,97	0,78
Número de episódios de intoxicação	1,75±4,95	2,78±4,97	1,63±3,54	1,67±5,00	0,44

\* Valores das médias e desvios padrões.

† Valor de p da ANOVA de Teste Kruskal-Wallis.

### 5.3.1 Dias de Consumo de Álcool

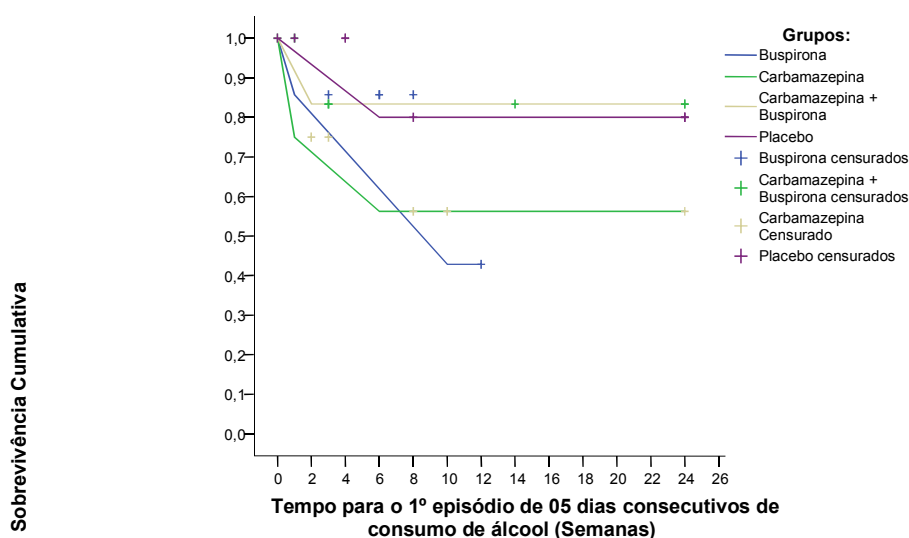
Os pacientes foram avaliados no número de dias em que houve consumo de álcool no período de duas últimas semanas que antecederam a avaliação pós-tratamento. As médias e desvios padrões para o número de dias de consumo de álcool nos três grupos de comparação estão apresentados na tabela 03. O consumo médio dos grupos BSP e placebo foram semelhantes, ambos com média de 1,9 dias de consumo, e modestamente superiores aos grupos CBZ+PLAC e CBZ (2,1 e 2,8 dias de consumo respectivamente). A ANOVA de Kruskal-Wallis não revelou diferença estatística entre os grupos ( $\chi^2= 0,94$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,82$ ).

### 5.3.2 Consumo de álcool por 05 dias consecutivos

O consumo de álcool por 05 dias consecutivos foi avaliado por meio de duas medidas. A primeira foi à análise de sobrevivência para o tempo necessário para o primeiro episódio de beber por 05 dias consecutivos, e a segunda foi a comparação do número de episódios de 05 dias consecutivos de consumo de álcool nos 04 grupos de intervenção.

A figura 07 mostra as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para o primeiro episódio de consumo por 05 dias consecutivos de álcool. Em relação aos tempos médios para ocorrência desse evento, os grupos placebo e CBZ+BSP obtiveram resultados muito próximos (PLAC=20,4 dias; CBZ+BSP=20,3 dias), e superiores à CBZ (14,9 dias) e à BSP (9,6 dias). O teste de logrank não encontrou significância estatística na diferença entre as médias dos grupos (Logrank  $\chi^2= 1,80$ ;  $gl= 3$ ;  $p=0,61$ ). Também não foram significativos os resultados das HR's no teste de regressão de Cox entre placebo e os demais grupos (CBZ+BSP=1,23,  $p=0,88$ ; CBZ=3,46,  $p=0,28$ ; BSP=2,29,  $p=0,50$ ).

Com respeito a média de episódios de consumo por 05 dias consecutivos de álcool nas duas últimas semanas, o tratamento com BSP se mostrou superior aos demais grupos, com média de episódios pelo menos duas vezes menor que os demais (Tabela 03). Não houve significância estatística na diferença entre as médias dos grupos na ANOVA de Kruskal-Wallis ( $\chi^2= 1,34$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,71$ ).



**Figura 07.** Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de 05 dias consecutivos de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

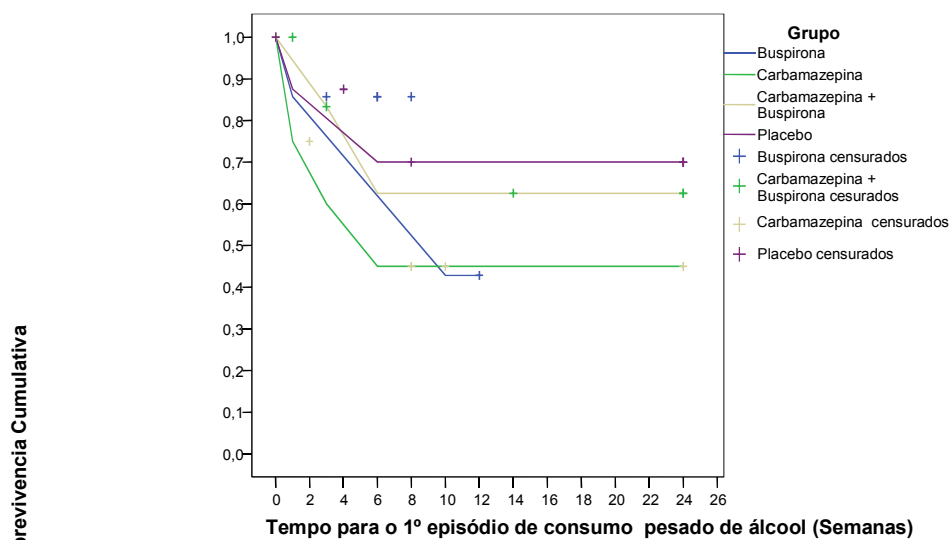
### 5.3.3 Consumo Pesado de Álcool

O consumo pesado de álcool também foi aferido de duas formas diferentes, com o número de episódios de beber pesado nas duas últimas semanas e o tempo necessário para o primeiro episódio de beber pesado.

A figura 08 apresenta as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para o tempo do primeiro consumo pesado de álcool nos 04 grupos de intervenção. O tratamento com placebo foi o que prorrogou por maior tempo o retorno ao beber pesado, e a BSP obteve o menor tempo. As médias dos tempos para recaídas foram de 18,0 semanas

para o placebo, de 16,8 semanas para CBZ+BSP, de 12,4 semanas para CBZ e de 9,57 semanas para BSP. A diferença entre as médias entre os grupos não alcançou significância estatística no teste de logrank (Logrank  $\chi^2= 1,69$ ; gl= 3;  $p=0,64$ ).

Por outro lado, o grupo BSP obteve a menor média de episódios de consumo pesado, entre os grupos de tratamento (Tabela 03). A ANOVA de Kruskal-Wallis também não encontrou diferenças entre as médias de consumo pesado de álcool nos quatro grupos pós-tratamento (CBZ+BSP=  $1,88 \pm 4,91$ ; CBZ=  $2,22 \pm 3,49$ ; BSP=  $1,63 \pm 3,54$ ; PLAC=  $1,78 \pm 4,97$ ;  $\chi^2= 1,10$ ; gl=3;  $p=0,78$ ).



**Figura 08.** Análise de sobrevivência do tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

#### 5.3.4 Intensidade no consumo de Álcool

A intensidade no consumo de álcool foi verificada pela mensuração da quantidade de SEU nos dias de consumo de consumo de álcool. Todos os grupos apresentaram baixos valores médios de intensidade de consumo de álcool após o tratamento, considerando que trata-se de uma amostra com alto grau de gravidade de



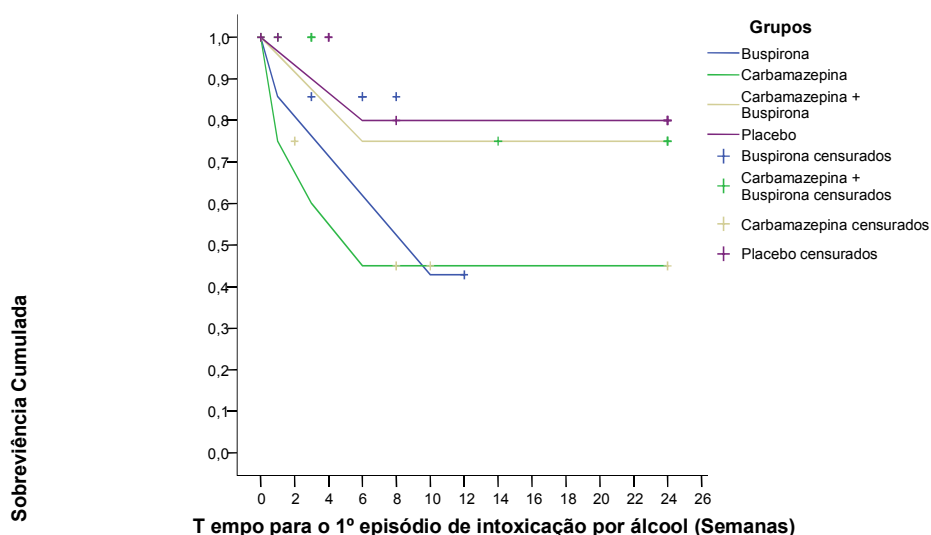
dependência de álcool. O melhor desempenho foi alcançado pela associação CBZ+BSP ( $1,25 \pm 1,91$ ), seguida pelo placebo ( $1,33 \pm 3,32$ ) e pela BSP ( $1,50 \pm 2,83$ ). A CBZ apresentou pior desempenho com intensidade do beber quase duas vezes maior que os outros grupos ( $2,78 \pm 3,63$ ). Não foi detectada diferença estatística entre as médias dos grupos na ANOVA de Kruskal-Wallis ( $\chi^2 = 1,34$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,72$ ).

### 5.3.5 Intoxicação Alcoólica

A avaliação da intoxicação alcoólica foi verificada pelo número de episódios de intoxicação nas duas semanas anteriores a avaliação e pelo tempo necessário para o primeiro episódio de intoxicação.

A figura 09 apresenta a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para o tempo do primeiro episódio de intoxicação. Os tempos médios nos grupos de tratamento foram de 19,5 semanas para CBZ+BSP, de 12,4 semanas para CBZ; 9,8 semanas para BSP e 20,4 semanas para PLAC. O teste de logrank não encontrou diferenças significativas entre os grupos (Logrank  $\chi^2 = 3,80$ ;  $gl = 3$ ;  $p = 0,28$ ).

As diferenças das médias das quantidades de episódios de intoxicação após o tratamento não alcançou significância estatística entre os grupos nos procedimentos de ANOVA ANOVA de Kruskal-Wallis ( $\chi^2 = 2,70$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,44$ ).



**Figura 09.** Análise de sobrevivência do tempo para o primeiro episódio de intoxicação por álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.

#### 5.4 Medidas Adicionais de Eficácia do Tratamento

Esta pesquisa também avaliou outras variáveis que são usualmente empregadas como medidas adicionais da eficácia do tratamento de prevenção de recaídas, pela sua relação preditiva ou resultante do comportamento de beber. São elas: a fissura por álcool, a gravidade da dependência de álcool, a qualidade de vida, e a intensidade dos sintomas de abstinência, de depressão e de ansiedade.

Essas medidas foram aferidas antes e depois do tratamento, considerando a observação pré-tratamento o dado coletado na primeira visita (antes da internação hospitalar) e pós-tratamento a última observação da variável após durante o período ambulatorial, após a alta hospitalar. A tabela 04 apresenta os dados dos resultados dos três grupos de tratamento. Abaixo segue a descrição mais detalhada dos resultados.

**Tabela 04.** Medidas de Resultado: Dados adicionais de efeito do tratamento com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona ou placebo, em pacientes com dependência de álcool na cidade de Salvador (Bahia), entre 1998 e 1999.

	<b>CBZ +BSP</b> Média ± DP [n]		<b>CBZ</b> Média ± DP [n]		<b>BUSP</b> Média ± DP [n]		<b>PLAC</b> Média ± DP [n]		<i>P</i>
	<i>Pré- tratamento</i>	<i>Pós- tratamento</i>	<i>Pré-tratamento</i>	<i>Pós- tratamento</i>	<i>Pré-tratamento</i>	<i>Pós- tratamento</i>	<i>Pré-tratamento</i>	<i>Pós- tratamento</i>	
Gravidade da Dependência de Álcool (SADD)	25,00±11,22 [4]	10,75 ± 14,50 [4]	33,50 ± 7,85 [4]	10,50 ± 14,89 [4]	24,33 ±11,68 [3]	20,67 ± 12,50 [3]	23,00 ± 3,22 [6]	19,00 ± 14,00 [6]	0,10
Fissura pelo Álcool (VAS)	14,88±24,00 [8]	3,25 ± 4,74 [8]	14,62 ± 33,41 [8]	6,87 ± 15,86 [8]	15,88 ± 34,06 [8]	3,88 ± 5,79 [8]	27,33 ± 35,23 [9]	5,11 ± 9,05 [9]	0,81
Gravidade de Sintomas de Abstinência (BAWRS)	1,25± 1,04 [8]	1,38 ± 1,06 [8]	2,33 ± 2,12 [9]	1,56 ± 2,07 [9]	1,14 ± 1,68 [7]	1,14 ± 1,68 [7]	2,56 ± 2,40 [9]	1,89 ± 2,31 [9]	0,43
Gravidade de Sintomas de Depressão (HDRS)	1,57± 2,15 [7]	1,57± 2,37 [7]	6,67 ± 4,64 [9]	3,44 ± 5,32 [9]	5,14 ± 4,74 [7]	1,71± 3,68 [7]	7,00 ± 6,34 [9]	2,44 ± 5,27 [9]	0,31
Gravidade de Sintomas de Ansiedade (WARS)	1,25±1,39 [8]	2,12± 2,53 [8]	3,44 ± 3,75[9]	4,44±6,00 [9]	4,13±4,26 [8]	3,75±4,46 [8]	2,67 ± 3,43 [9]	1,55 ± 0,73 [9]	0,77
Qualidade de Vida	75,75±16,64 [4]	89,75±19,31 [4]	50,60±17,69 [5]	72,20± 18,70 [5]	54,00±15,87 [3]	76,33± 16,44[3]	71,20 ± 22,84 [5]	98,20± 19,38 [5]	0,92

#### 5.4.1 Gravidade da Dependência de Álcool

Uma MANOVA de medidas repetidas com um fator de tratamento dentre participantes (pré e pós) foi conduzida com os escores da SADD. Todos os grupos apresentaram diminuição nos valores médios da gravidade da dependência quando comparados os períodos pré e pós-tratamento, com nível de significância estatística ( $p < 0,01$ ). As reduções foram mais pronunciadas nos grupos CBZ+BSP (-14,5 pontos) e CBZ (-10,5 pontos), e mais modestas nos grupos placebo (-4,0 pontos) e BSP (-3,7 pontos). A MANOVA de medidas repetidas confirmou a diferença do efeito da intervenção entre os grupos ( $F(3,13) = 2,60$ ;  $p = 0,09$ ;  $\lambda$  de Wilks = 0,63), no nível de tendência a significância, que ocorre quando  $0,05 > p \geq 0,1$ .

#### 5.4.2 Fissura por Álcool

Todos os grupos de tratamento diminuíram significativamente as médias dentre participantes da fissura do álcool nos índices do VAS após o tratamento ( $p = 0,02$ ), com a maior redução observada no grupo placebo (-22,2 pontos), seguida pelos grupos BSP (-12,0 pontos), CBZ+BSP (-11,6 pontos) e CBZ (-7,75 pontos). A MANOVA de medidas repetidas não encontrou significância estatística na comparação entre os grupos ( $F(3,29) = 0,32$ ;  $p = 0,81$ ;  $\lambda$  de Wilks = 0,97).

#### 5.4.3 Gravidade dos Sintomas de Abstinência

Todos os quatro grupos exibiram baixa gravidade de sintomas de abstinência no período pré-tratamento (Tabela 04). Esse dado era esperado uma vez que os pacientes ainda não haviam sido submetidos ao tratamento e, portanto, não estavam abstinentes. O A média geral da amostra foi de 1,81 ( $dp = 1,81$ ) na escala BAWRS, cuja pontuação varia de 0-36 pontos. O efeito desejável do tratamento para essa

variável é principalmente a manutenção desses sintomas em baixa gravidade durante o período em que o sujeito permanecesse abstinente. Esse objetivo foi alcançado em todos os grupos de intervenção, com discreta redução dos sintomas nos grupos CBZ (-0,77 pontos) e placebo (-0,67 pontos), estabilização do grupo BSP (0 ponto), e leve aumento no grupo CBZ+BSP (0,13 pontos). A MANOVA de medidas repetidas não identificou diferenças significativas nas médias dos escores tanto dentro grupos (avaliação pré e pós-tratamento,  $p=0,17$ ), como entre os 04 grupos de intervenção ( $p=0,43$ ).

#### 5.4.4 Gravidade de Sintomas de Depressão

Embora os índices de gravidade de sintomas depressivos estivessem baixos no período pré-tratamento (Tabela 04), a MANOVA de medidas repetidas mostrou que o tratamento diminuiu ainda mais a gravidade de sintomas depressivos nos grupos placebo (-4,7 pontos), BSP (-3,4 pontos) e CBZ (-2,0 pontos), MANOVA ( $F(1,28)=10,76$ ;  $p<0,01$ ;  $\lambda$  de Wilks= 0,72). A associação CBZ+BSP foi o único grupo que manteve a mesma média pré e pós-tratamento, e mesmo não tendo produzido redução da gravidade, esse dado pode ser considerado satisfatório, já que a média pré-tratamento nesse grupo foi inferior à média pós-tratamento dos demais grupos (Tabela 04). A MANOVA de medidas repetidas não conseguiu mostrar diferença significativa do efeito do tratamento entre os grupos de intervenção ( $F(3,28)=1,25$ ;  $p=0,31$ ;  $\lambda$  de Wilks= 0,88).

#### 5.4.5 Gravidade dos Sintomas de Ansiedade

O tratamento com CBZ+BSP e CBZ produziu discreto aumento na média dos índices de sintomas de ansiedade (CBZ+BSP=+0,9; CBZ=+1,0), ao passo que a BSP

e placebo produziram redução discreta dos referidos índices (BSP=-0,4: PLAC= -1,1). O procedimento de MANOVA de medidas repetidas também não encontrou diferenças do efeito do tratamento entre os grupos de intervenção ( $p=0,77$ ), nem dentre os grupos, na medida pré e pós-tratamento ( $p=0,91$ ).

#### 5.4.6 Qualidade de Vida

Todos os grupos apresentaram aumento significativo nos índices de qualidade de vida quando avaliados individualmente ( $F(1,13) = 9,6$ ;  $p<0,01$ ;  $\lambda$  de Wilks= 0,58). Esses dados sugerem que todos os tratamentos produziram melhoria da saúde e do bem-estar dos pacientes.

A amplitude do aumento foi mais pronunciada no grupo placebo (+27 pontos) e menor na associação CBZ+BSP (+ 14 pontos). Os grupos CBZ e BSP produziram aumento respectivamente de +21,6 e +22,3 pontos. Procedimentos de MANOVA de medidas repetidas não detectaram diferença significativa do tratamento entre os grupos ( $p=0,92$ ).

**DISCUSSÃO**

## **6. DISCUSSÃO**

Nossa hipótese inicial era que o tratamento da prevenção de recaídas do alcoolismo, a associação CBZ+BSP seria superior à CBZ ou à BSP em monoterapia, e que ambas as drogas seriam superiores ao placebo, tanto para manter o paciente abstinência como no controle do consumo moderado de álcool. Entretanto, em nossos resultados o placebo obteve os melhores resultados, seguida pela CBZ+BSP, CBZ e a BSP com os resultados mais modestos.

Esses resultados devem ser avaliados com o devido cuidado. A amostra selecionada foi bem menor que a inicialmente calculada e os índices de abandono foram elevados, alterando o poder estatístico para qual o estudo foi projetado. Por este motivo, embora os resultados tenham sido apresentados e analisados com ambos os procedimentos estatísticos descritivos e inferenciais, a discussão desses achados não priorizará necessariamente as implicações relacionadas à significância estatística. Segue abaixo, a análise e discussão dos resultados deste estudo.

### **6.1 Efeito do Tratamento sobre a Manutenção da Situação de Abstinência**

O placebo obteve os melhores resultados para manutenção da abstinência em ambas as medidas adotadas que foram a análise de sobrevivência e a proporção de abstinências ao final do estudo.

O tratamento com placebo prolongou o tempo médio de retorno ao consumo do álcool em quase o dobro do tempo verificado com a BSP, e em quase 04 e 06 semanas que o tratamento com CBZ+BSP e CBZ, respectivamente. Na comparação entre os fármacos, a associação CBZ+BSP manteve o paciente abstinência por tempo maior que a CBZ ou a BSP isoladamente.



Também foram favoráveis ao placebo os resultados do teste de regressão de Cox, que foram sugestivos da possibilidade do tratamento com placebo ter aumentado a probabilidade de manter o paciente abstêmio neste estudo, quando comparado com os outros grupos de intervenção.

Na avaliação da proporção de abstêmios ao final do estudo, considerando o pior cenário no qual a data de abandono coincide com a data de recaída ao beber, a hierarquia no desempenho dos grupos permanece inalterada. O placebo continua com o melhor desempenho com a maior proporção de abstêmios, seguidos da CBZ+BSP, CBZ e BSP, que mostrou o pior desempenho com 100% de recaídas.

Se utilizado o método LOCF para análise dessa variável, o placebo continua com a maior proporção de sujeitos abstêmios que os demais grupos. Entretanto, entre as intervenções farmacológicas, a BSP passa a ter maior proporção de abstêmios que a CBZ, que exibe melhor resultado que a CBZ+BSP. Esse resultado deve ser analisado com cautela devido à opção metodológica de não considerar como falha do tratamento (recaída), aqueles pacientes que abandonaram o tratamento.

A adoção desse método foi cuidadosamente ponderada e respaldada por estudos pregressos (ex. FAWCETT e cols., 2000), mas pode produzir um viés nos resultados dessa variável específica. É possível que os pacientes que abandonaram o estudo pudessem estar em consumo de álcool ao final das 24 semanas do estudo, e ainda assim seriam contabilizados como abstêmios. Embora tenhamos optado pelo método LOCF para análise dos resultados do estudo, acreditamos que a avaliação mais conservadora para esta medida reflete com mais acurácia o desempenho dos grupos.

Assim como em nossa pesquisa, estudos prévios também falharam em mostrar da superioridade da CBZ ou da BSP em relação ao placebo em produzir ou manter a

abstinência. No estudo de Mueller e colaboradores (1997), o placebo foi superior à CBZ na análise de sobrevida para o primeiro episódio de consumo de álcool. Também não foram favoráveis à BSP na comparação ao placebo, os resultados dos estudos que avaliaram o tratamento com BSP para tornar o paciente abstêmio (MALEC e cols., 1996), para em manter o paciente abstêmio até o final do tratamento (MALCOLM e cols., 1992; GEORG e cols., 1999; FAWCETT e cols., 2000), ou em ampliar o tempo de recaída para o primeiro consumo de álcool nas análise de sobrevida (MALCOLM e cols., 1992; KRANZLER e cols., 1994; GEORG e cols., 1999; FAWCETT e cols., 2000).

## **6.2 Efeito do Tratamento para Alcançar o Controle sobre o Consumo Moderado de Álcool**

Esta pesquisa não conseguiu também produzir evidências robustas favoráveis às drogas do estudo em diminuir os padrões de consumo de álcool para alcançar o controle sobre o consumo moderado.

Os resultados da análise de sobrevida apontaram que o placebo foi mais bem sucedido que os demais tratamentos, tanto em diminuir o risco de recaídas como em prolongar o tempo sem recaídas das medidas de consumo pesado de álcool (>2 SEU's), da ingestão de álcool por 05 dias consecutivos e de intoxicação. Entre as intervenções farmacológicas, a associação CBZ+BSP teve melhor desempenho que as drogas isoladas nessas variáveis.

Nas medidas de avaliação pós-intervenção, os tratamentos farmacológicos do estudo também não mostraram benefícios superiores ao placebo em diminuir o número médio de dias de consumo de álcool e a intensidade no consumo de álcool.

Entretanto, a BSP apresentou desempenho modestamente superior no número médio de episódios de consumo pesado de álcool e de intoxicações. E na comparação do número médio de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos, a diferença a favor da BSP foi mais expressiva.

Parecem incongruentes os resultados da análise de sobrevida e da comparação das médias pós-tratamento favoráveis à BSP. Mesmo que fosse considerado que a BSP apresenta maior latência para produzir seus efeitos terapêuticos, e somente ao final do tratamento obtém os melhores índices de eficácia, ainda assim, essa inferência seria inconsistente com os achados da HR que apontam para superioridade do placebo e da CBZ+BSP em diminuir o risco de recaídas que a BSP.

A nossa interpretação para explicar o melhor desempenho da BSP nos dados de eficácia pós-tratamento, leva em consideração o fato de que todos os participantes do grupo BSP abandonaram o tratamento até a 12ª semana. Por conseguinte, a avaliação desses índices de consumo compreendeu períodos que iniciaram até a 10ª semana de tratamento. Nos demais grupos, a avaliação envolveu medidas de pacientes entre a 22ª e 24ª de tratamento, cujas probabilidades de ocorrência do uso nocivo de álcool podem ter sido alteradas por conta de outros fatores, como por exemplo, o tempo decorrido sem uso de álcool. Deste modo, entendemos que esse achado não é um dado confiável, devido às possíveis interferências produzidas pelo abandono precoce de todos os participantes do grupo BSP.

Diferente do nosso trabalho, outros estudos que investigaram o tratamento da prevenção de recaídas no alcoolismo encontraram alguns indícios favoráveis à CBZ e à BSP para a meta de alcançar o controle do beber (KRANZLER e cols., 1994; KRANZLER e cols., 1995; MUELLER e cols., 1997; FAWCETT e cols., 2000). O

tratamento com CBZ no ensaio clínico de Mueller e colaboradores (1997) produziu a diminuição da intensidade no consumo de álcool e do número máximo de dias de consumo pesado de álcool, e estendeu o tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool.

Os efeitos benéficos da CBZ no estudo de Kranzler (1995) só foram observados após 03 meses da conclusão das 12 semanas de tratamento, no qual os pacientes tratados com CBZ exibiram menor quantidade de dias de consumo de álcool. Assim como em nosso estudo, não foram observadas diferenças pós-tratamento entre os grupos nas duas únicas medidas avaliadas pelos pesquisadores, que foram intensidade e número de dias de consumo de álcool (KRANZLER e cols., 1995).

Em relação ao tratamento com BSP, três outros estudos também obtiveram resultados negativos em todas as medidas de controle sobre o consumo de álcool (MALCOLM e cols., 1992; MALEC e cols., 1996; GEORG e cols., 1999). Malcolm e colaboradores (1992) compararam os grupos na análise de sobrevivência dos tempos para consumo, consumo pesado por 05 dias consecutivos e intoxicação por álcool, além da proporção de abstêmios, e em nenhuma foram encontradas evidências favoráveis a BSP. As variáveis avaliadas por Malec e colaboradores (1996) foram diferentes, mas também com resultados negativos na quantidade de dias e intensidade de consumo de álcool (MALEC e cols., 1996). Georg e colaboradores (1999) se limitaram a avaliar somente o tempo para primeiro consumo de álcool, e também não encontrou diferença em relação ao placebo.

Outros trabalhos apresentaram alguns resultados favoráveis à BSP para o controle do consumo moderado, com superioridade ao placebo em prolongar o tempo para o retorno do consumo pesado (KRANZLER e cols., 1994), em reduzir a

quantidade de dias de consumo (KRANZLER e cols., 1994) e a intensidade no consumo de álcool (FAWCETT e cols., 2000).

Foram também incluídas na pesquisa as análises de outras variáveis geralmente associadas à eficácia do tratamento do alcoolismo, pelas suas frequentes relações de contiguidade com o comportamento de beber. Admite-se que essas variáveis influenciam e/ou são influenciadas pelo beber, e incluem a fissura por álcool, a gravidade da dependência de álcool, a qualidade de vida, e a intensidade dos sintomas de abstinência, de depressão e de ansiedade.

De modo geral, todos os grupos foram beneficiados pelos tratamentos nessas medidas, com melhora marcante na comparação dos índices pré e pós-tratamento em cada um dos grupos. Entretanto, exceto pela observação da gravidade da dependência de álcool, não foram verificadas diferenças marcantes entre os grupos de tratamento com fármacos e placebo.

Os tratamentos farmacológicos com uso de CBZ foram superiores ao placebo em reduzir os índices da gravidade da dependência de álcool. O tratamento combinado CBZ+BSP produziu maior redução nos escores pré e pós-tratamento que a CBZ, e esta foi mais eficaz que o placebo. A BSP obteve os resultados menos favoráveis nessa medida, e a diferença entre as médias alcançou o nível de tendência à significância estatística ( $p=0,1$ ).

A diminuição nos índices da gravidade da dependência de álcool nos grupos com tratamento com CBZ poderia indicar uma maior probabilidade desses grupos em controlar o comportamento de beber, uma vez que essa variável é um construto concebido para ser associado com os efeitos precursores e/ou resultantes do consumo de álcool. Contudo, o benefício produzido pela CBZ+BSP e pela CBZ na diminuição da gravidade da dependência ao álcool na nossa amostra, não foi

acompanhada pelo melhor desempenho desses grupos nos índices que avaliaram os padrões de consumo de álcool. Como nenhum dos dois estudos progressos que investigaram o uso de CBZ avaliaram a gravidade da dependência de álcool em suas amostras (KRANZLER e cols., 1995; MUELLER e cols., 1997), não foi possível a comparação desses resultados. No trabalho de Tollefson e colaboradores (1992) a BSP produziu diminuição da gravidade da dependência em relação ao placebo, mas não alcançou significância estatística no estudo de Malec e colaboradores (1996).

Em relação a intensidade da fissura pelo álcool, todos os grupos em nosso estudo diminuíram escores da escala VAS após o tratamento, e novamente o placebo apresentou a maior redução. Mesmo com a diminuição de quase 8 pontos na VAS, a CBZ obteve o desempenho menos favorável entre os grupos, com índices distantes dos apresentados pelo placebo. Trata-se de um resultado inesperado, embora não disponhamos de outros dados do tratamento com CBZ na intensidade da fissura de álcool na prevenção de recaídas. Mas no tratamento da desintoxicação, a CBZ tem robustas evidências a seu favor em diminuir a fissura pelo álcool (BARRONS e NOBERTS, 2010; EYER e cols., 2011).

Como esperado, todos os grupos apresentaram baixas médias de gravidade de sintomas de abstinência no período pré-tratamento, já que eles estavam em consumo ativo de álcool quando ingressaram no estudo. Todas as intervenções conseguiram manter essas baixas médias, porém os tratamentos com uso de CBZ (CBZ e CBZ+BSP), obtiveram desempenhos discretamente inferiores ao placebo e à BSP. Esses dados são divergentes com os da literatura, na qual as evidências dão suporte ao uso da CBZ no tratamento da desintoxicação alcoólica pelos seus reconhecidos efeitos em diminuir os sintomas de abstinência (MALCOLM e cols., 2001; AIT-DAOUD E COLS., 2006; BARRONS e NOBERTS, 2010; EYER e cols.,

2011). Enquanto o placebo e a BSP em nosso estudo diminuíram essas médias após a intervenção, a gravidade da abstinência permaneceu com os mesmos valores na CBZ e teve um leve aumento na combinação CBZ+BSP. Uma possível explicação é que ainda os valores pré-tratamento estivessem baixos em todos os grupos, esses valores estavam ainda mais baixos nos grupos CBZ e CBZ+BSP, de modo que as diminuições produzidas pelos tratamentos com os outros grupos foram insuficientes para alcançar índices pré-tratamento da CBZ.

Caso seja considerado que esses dados descrevem acuradamente a situação da nossa amostra, é possível supor a presença de sintomas de abstinência não pareceu ser um importante fator preditivo para o retorno ao consumo de álcool. Uma das argumentações aceitas para explicar possíveis motivos para o impulso de beber baseia-se na observação de que a abstinência prolongada produz os indesejáveis sintomas de abstinência, e o retorno ao beber diminui esses sintomas (ALBANESE, 2012). Como a gravidade dos sintomas da abstinência na amostra permaneceu em níveis muito baixos durante todo o tratamento, o retorno ao consumo de álcool não parece ser melhor explicada pelo impulso produzido pela abstinência.

Todas as intervenções também foram beneficiadas com a redução dos sintomas depressivos. A depressão é uma comorbidade prevalente no alcoolismo (REGIER e cols., 1990; KESSLER e cols., 1997), mas devido à exclusão de pacientes com depressão na seleção da amostra, os escores do índice de gravidade de sintomas depressivos estavam com valores baixos na linha de base.

A melhora dos sintomas depressivos em uma amostra composta por indivíduos com baixa gravidade de sintomas depressivos pode ser explicada pela possível associação causal entre o alcoolismo e a depressão (FERGUSON e cols., 2009; BODEN e FERGUSON, 2011). Em consonância com esta perspectiva encontra-se

o fato que o grupo placebo foi o grupo com a mais pronunciada melhora dos índices de consumo de álcool e dos sintomas depressivos. Embora não seja consenso, os estudos apontam que a direção dessa relação é melhor explicada por problemas com álcool aumentando o risco da depressão, que a depressão aumentando o risco de alcoolismo (FERGUSON e cols., 2009; BODEN e FERGUSON, 2011). Deste modo, é possível que a melhora dos sintomas de depressão foi produzida pela melhora do alcoolismo.

E finalmente, os benefícios dos efeitos das intervenções também se refletiram nas medidas de qualidade de vida, que é um construto que se refere à condição global da saúde e do bem-estar. Todos os grupos exibiram aumento das médias nessa variável, com o placebo com o maior aumento. Esse achado tem consonância com o melhor desempenho desse grupo nas medidas relacionadas ao uso de álcool, abstinência, depressão e ansiedade. Provavelmente, a melhora da qualidade de vida dos pacientes é resultante da melhora dos índices nessas variáveis.

Observa-se então que as intervenções do estudo parecem ter produzido benefícios em variáveis que geralmente antecedem e/ou sucedem o beber. Exceto pela gravidade da dependência de álcool, as diferenças entre os grupos não alcançou significância estatística. E as variações produzidas nessas variáveis pelos tratamentos do estudo não foi acompanhada da melhora nos índices indicativos de eficácia do tratamento para situação de abstinência ou de controle do consumo moderado de álcool.

### **6.3 Abandono do Tratamento**

Ocorreram no estudo perdas expressivas de seguimento que podem ter comprometido a direção dos resultados. As proporções de pacientes que



descontinuaram o período ambulatorial foram superiores a 50% em todos os grupos de tratamento, e o tempo médio de permanência dos pacientes no tratamento previsto para 24 semanas foi de aproximadamente 08 semanas. As descontinuações não ocorreram de forma uniforme entre os grupos, sendo foi maior nos grupos com fármacos que no placebo.

O placebo sofreu 67% de perdas durante o tratamento ambulatorial, o tempo médio permanência no tratamento foi de aproximadamente 11 semanas, e 33% dos participantes completaram as 24 semanas de intervenção. A BSP foi o grupo que experimentou a maior taxa de abandonos, com tempo médio de permanência no tratamento de 06 semanas, e nenhum paciente completou a metade do tempo de tratamento, com 100% de abandono até a 12<sup>a</sup> semana. Ambos são índices bastante elevados de perda, mas observa-se uma diferença muito acentuada entre os grupos.

Em estudos anteriores, as taxas de abandono também foram mais expressivas na CBZ que no placebo. Apenas 8% dos participantes em uso de CBZ completaram os 12 meses de tratamento no ensaio de Mueller e colaboradores (1997), enquanto no placebo a quantidade foi de 50%. Em Kranzler e colaboradores (1995) a diferença foi menos pronunciada, mas também favorável ao placebo com 65% pacientes que concluíram o tratamento, contra 55% na CBZ.

A BSP apresentou menor taxa de abandono que o placebo em ensaios clínicos prévios (BRUNO, 1989; MALCOLM e cols., 1992; TOLEFFSON e cols., 1992; KRANZLER e cols., 1994; MALEC e cols., 1996; FAWCETT e cols., 2000). As taxas de abandono variaram de 71% placebo e 70% BSP de perdas em 12 semanas de tratamento (KRANZLER e cols., 1994) a 64% placebo e 20% BSP de perdas em 08 semanas de intervenção.

Algumas razões para a alta taxa de descontinuação observado na amostra podem estar associadas às características da própria amostra. Os pacientes do estudo eram alcoolistas graves (SADD= 28,00; dp=8,14)<sup>15</sup> e de difícil tratamento. Como mais de 80% deles já haviam realizado tratamento anteriormente, presume-se que não obtiveram os benefícios desejados com os tratamentos convencionais, e que são mais prováveis em descontinuar o tratamento em vigência.

A motivação para tornar-se abstinente tem sido apontada como um importante fator preditivo para o sucesso do tratamento (MOORE e AUBIN, 2012). Diferente de outros estudos (BRUNO, 1989; KRANZLER e cols., 1994; MALEC e cols., 1996) não foi adotada como critério de seleção da nossa amostra, a exigência da manifestação expressa por parte do paciente em tornar-se abstinente. Deste modo, é possível que a motivação para continuar o tratamento não tenha sido alta. Corroboram para esta hipótese, o fato de que quase 30% dos pacientes da amostra, abandonaram antes de completar a primeira semana, e o fracasso em estabelecer contato com os desistentes para investigar o motivo da descontinuação.

Também não foi adotado o tratamento psicossocial juntamente com as intervenções do estudo como em outros ensaios (KRANZLER e cols., 1994; KRANZLER e cols., 1995; GEORGE e cols., 1999; FAWCETT e cols., 2000). Embora permitido, nenhum participante da amostra estava em acompanhamento com abordagem psicossocial durante a pesquisa. O tratamento psicossocial é associado com maior retenção no tratamento medicamentoso de prevenção de recaídas (CORRÊA-FILHO e BALTIERI, 2012).

---

<sup>15</sup> A pontuação do SADD varia entre 0 a 45 pontos. Escores acima de 20 indicam alta gravidade de dependência de álcool.

É razoável supor que a assimetria na proporção de desistentes nos grupos seja atribuída aos efeitos colaterais das drogas do estudo. Contrariamente a esta suspeita, encontra-se o fato de que o grupo placebo foi o que relatou a maior quantidade de eventos adversos e a BSP, o grupo com a menor quantidade. Por outro lado, dentre as queixas mais prevalentes, os grupos com uso de CBZ foram os mais queixosos, e a BSP obteve proporções similares ao placebo. Se tomado como referência a gravidade da queixa, nenhum grupo de tratamento relatou a existência de eventos adversos sérios. Porém, a maior quantidade das queixas no grupo placebo se referiu a eventos leves, enquanto que os mais incômodos foram mais frequentes nos grupos com CBZ. É possível que a maior retenção no placebo seja explicada pela natureza das queixas que foram muito heterogêneas, não prevalentes e com pouca relevância clínica. Mas o pior desempenho da BSP em reter o paciente em tratamento permanece incógnito.

As implicações dessas altas taxas de abandono resultam principalmente no favorecimento da formação de vieses. Como os grupos estiveram expostos a períodos distintos de tratamento, é possível a ocorrência de uma situação de desigualdade entre as intervenções, na intensidade de tratamento em que cada grupo esteve exposto. Outro problema é a possibilidade do melhor resultado do grupo placebo estar associado a um viés, no qual os grupos farmacológicos tenham aumentado a probabilidade de abandono da amostra. Nesse caso, os pacientes que permaneceram no tratamento com placebo, poderiam ser também os mais prováveis à boa resposta terapêutica, devido a alguma outra razão não controlada no estudo.

#### **6.4 O Efeito Placebo na Prevenção de Recaídas**

Neste estudo, o grupo placebo mostrou efeito semelhante ou superior aos fármacos no tratamento de prevenção de recaídas, produzindo a manutenção da abstinência, prorrogando o retorno e reduzindo a gravidade do uso nocivo de álcool, além de melhorar índices de sintomas de depressão, ansiedade e qualidade de vida. Como outros estudos envolvendo o tratamento com CBZ e BSP encontraram achados diferentes, é possível que o melhor desempenho do placebo seja proveniente de vieses que o estudo não conseguiu controlar, especialmente àqueles relacionados aos prejuízos advindos do pequeno tamanho amostral e das altas taxas de abandono.

Por outro lado, outros ensaios clínicos para prevenção de recaídas no alcoolismo têm encontrado resultados próximos às das intervenções com tratamento ativo (LITTEN e cols., 2013), e com taxas de respostas da intervenção com placebo maiores que às observadas em outros transtornos psiquiátricos, como por exemplo, a depressão e a esquizofrenia (KHAN e cols., 2003; ANTON e cols., 2006; MALLINCKRODT e cols., 2010; LITTEN e cols., 2013). O estudo de metanálise conduzido por Moore e Aubin (2012) avaliando uma amostra de 2082 participantes tratados com placebo, mostrou que 18% desses pacientes estavam abstêmios ao final da intervenção. Quando comparados com o tratamento com acamprosato e naltrexona, o acamprosato produziu abstinência em 23% dos pacientes contra 15% dos tratados com placebo, e a naltrexona alcançou abstinência em 35% dos pacientes, contra 30% dos tratados com placebo. Em nosso trabalho, o placebo foi eficaz em produzir abstinência ao final do tratamento em 33% dos pacientes, índice próximo dos dados apresentados acima.

Outro dado relevante relacionado aos ensaios clínicos de alcoolismo é a correlação negativa entre o tamanho do efeito do tratamento para produzir abstinência e as taxas de respostas ao placebo (LITTEN e cols., 2013). Ou seja, quanto maior a

resposta ao placebo em uma amostra, menor será a diferença entre os resultados positivos dos grupos de tratamento com fármacos e do placebo. Este foi o caso da nossa amostra, que apresentou altas taxas de resposta ao placebo.

O efeito placebo é a denominação utilizada para descrever várias e diferentes respostas produzidas por genuínos eventos psicobiológicos que ocorrem devido ao contexto terapêutico (FINNISS e cols., 2010). Os mecanismos subjacentes ao efeito placebo são variados e envolvem aspectos psicológicos (relacionados ao condicionamento respondente e operante) e neurobiológicos (MILLER e cols., 2008; KAPTCHUK e cols., 2009; FINNISS e cols., 2010). Alguns desses mecanismos presentes no tratamento outras doenças já foram identificados, e envolvem circuitos de receptores que são ativados tanto através das drogas terapêuticas, como por meio de estímulos sociais condicionados disponíveis no contexto terapêutico.

Esses mecanismos ainda não são amplamente compreendidos no tratamento do alcoolismo, mas suspeita-se que a motivação para o tratamento e a supervisão produzem efeitos que modificam os resultados do tratamento (MOORE e AUBIN, 2012).

## **6.5 Limitações do estudo**

Este estudo foi cuidadosamente planejado e desde a concepção do projeto foram adotadas medidas para controlar vieses e efeitos de confusão, de modo a garantir a validade interna e externa dos resultados. Entretanto, esses esforços foram insuficientes para evitar os prejuízos provocados pelas adversidades encontradas ao longo da pesquisa.

O pequeno tamanho amostral uma importante limitação do nosso trabalho, prejudicando o poder do estudo e a precisão de inferências estatísticas. O número de

pacientes calculado em cada grupo para produzir um poder de estudo de 80% foi de 44 participantes, perfazendo o tamanho total da amostra de 176 participantes. Com base no número de usuários que frequentavam os 03 centros de alcoolismo colaboradores da pesquisa, foi estimado que o tempo necessário para inclusão de pacientes para alcançar esse número com certa margem fosse de 54 semanas. Entretanto, durante esse período foram encontrados somente 41 pacientes que consentiram participar do estudo e apenas 36 preencheram os critérios de elegibilidade.

Os outros estudos que avaliaram a BSP ou CBZ na prevenção de recaídas também apontaram o tamanho amostral como limitação de seus respectivos estudos, que variou de 29 (MUELLER e cols., 1997) a 64 participantes (MALCOLM e cols., 1992). A exceção foi o estudo de Fawcett e colaboradores (2000) que avaliou 156 pacientes, entretanto o tempo de recrutamento foi de 05 anos.

Além do pequeno número de participantes no início do estudo, a pesquisa experimentou considerável taxa de abandono em todos os grupos, de forma assimétrica, com perdas mais pronunciadas nos grupos de tratamento ativo. Essas perdas limitaram ainda mais o poder do estudo, e a assimetria das taxas de abandono entre os grupos pode ter alterado a direção dos resultados.

É razoável suspeitar que o tamanho amostral e as perdas de seguimento também tenham contribuído para o aparecimento de possíveis erros  $\beta$ , ou falsos negativos. Quando comparados com a literatura, observamos que alguns resultados do estudo divergem dos dados de relativa robustez encontrados na literatura, como por exemplo, os resultados contrários à CBZ na fissura e sintomas de abstinência. Dada as fragilidades dos achados do estudo anteriormente discutidas, é plausível a

desconfiança da interferência de vieses e efeitos de confusão alterando o efeito dos resultados acima citados e de outros achados do estudo.

E por fim, as limitações apresentadas comprometem a validade externa da pesquisa. Embora tenhamos utilizados procedimentos de estatística inferencial não-paramétrica, o tamanho reduzido da amostra compromete o poder e precisão da análise e não é possível assegurar que os achados do estudo representam o perfil da população de origem. É recomendável que os resultados desse trabalho sejam examinados cuidadosamente antes de generalizar para outros grupos.

## **6.6 Considerações Finais**

O presente trabalho não conseguiu produzir dados indicativos de que o tratamento com CBZ, BSP ou combinado CBZ+BSP possam auxiliar o paciente dependente de álcool a manter a abstinência ou a alcançar o controle sobre o consumo moderado de álcool.

Os tratamentos farmacológicos também não produziram benefícios superiores ao placebo nas outras medidas indiretas de eficácia do tratamento que foram avaliadas, à exceção da gravidade da dependência do álcool. As intervenções com uso de CBZ foram superiores ao placebo e à BSP em diminuir a gravidade da dependência de álcool, no nível de tendência a significância estatística. Entretanto, esse resultado não correspondeu ao melhor desempenho da CBZ ou da CBZ+BSP nos índices de consumo de álcool em relação ao placebo.

Devido às limitações do estudo impostas principalmente pelo reduzido tamanho amostral, também não é possível inferir a ineficácia das drogas da pesquisa, e a ausência de efeitos positivos no tratamento pode ser relacionada a outros fatores causais. Deste modo, este estudo não contribuiu para esclarecer se os tratamentos

com esses fármacos produzem efeitos no tratamento do alcoolismo, quais são esses efeitos e qual a direção deles.

Com o propósito de ampliar as evidências disponíveis e contribuir na identificação desses possíveis efeitos, decidimos realizar uma metanálise ensaios clínicos que investigaram o uso da CBZ e da BSP tratamento de prevenção de recaídas no alcoolismo. Os dados do nosso estudo também foram incluídos na metanálise.



## **ESTUDO 02**

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DOS ESTUDOS  
ENVOLVENDO O USO DA BUSPIRONA E DA  
CARBAMAZEPINA NO TRATAMENTO DE PREVENÇÃO DE  
RECAÍDAS EM PACIENTES COM DEPENDÊNCIA  
ALCOÓLICA.

## **OBJETIVOS**

## **7 OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo Principal**

Realizar revisão sistemática e metanálise dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do uso da BSP e da CBZ no tratamento da prevenção de recaídas em alcoolistas, em comparação com uso de placebo.

### **7.2 Objetivos Secundários**

Avaliar eficácia do uso da CBZ e da BSP no tratamento de prevenção de recaídas em alcoolistas nos ensaios clínicos publicados, comparando essas drogas com placebo, nas medidas de eficácia do tratamento do alcoolismo relacionadas às metas terapêuticas de: (a) situação de abstinência, e (b) controle do consumo moderado de álcool.



## **8 MÉTODOS**

### **8.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do uso da BSP e da CBZ no tratamento da prevenção de recaídas em alcoolistas, em comparação com uso de placebo.

### **8.2 Busca da Literatura**

A literatura relevante foi identificada mediante busca nas plataformas eletrônicas MedLine (1966 a junho de 2013), SCOPUS (última busca em junho de 2013) e Cochrane Library. Os termos de busca incluíram as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: (“carbamazepine” OR “buspirone”) AND (“alcohol” OR “alcoholism” OR “drinking”) AND (“treatment” or “relapse prevention”). Também foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos, na procura de literatura não identificada eletronicamente.

### **8.3 Seleção dos Artigos**

Dois revisores independentes realizaram os procedimentos de seleção dos artigos. Inicialmente foi realizada a busca da literatura relevante como descrito anteriormente. O resultado dessa busca foi triado com base na avaliação dos títulos e resumos das publicações para identificar artigos sugestivos de inclusão. Na etapa seguinte foram examinados os textos completos e selecionados os estudos que preenchem os seguintes critérios de inclusão:

- a. Tipo de estudo - ensaios clínicos randomizados, com duração mínima de 02 meses, desenhados para avaliar o tratamento da prevenção de recaídas do alcoolismo;

- b. Tipo de participantes - pacientes de ambos os sexos, adultos, com diagnóstico de dependência de álcool ou histórico de abuso de álcool;
- c. Grupos de intervenção – tratamento farmacológico com carbamazepina ou buspirona. Não foram excluídos os estudos que também empregaram tratamento psicossocial em adjunto ao farmacológico;
- d. Grupo de comparação – placebo. Não foram excluídos os estudos que também compararam outros fármacos além do placebo;
- e. Tipos de resultados - qualquer dado de eficácia ou análise de sobrevida referente aos resultados do tratamento de prevenção de recaídas do alcoolismo.

A avaliação de elegibilidade foi guiada por uma ficha clínica padronizada. Quando excluídos, as razões para exclusão foram registradas. Não foram impostas restrições de linguagem ou data de publicação. Os autores dos estudos não foram contatados para buscar informações sobre dados não publicados devido restrições de viabilidade (ex: tempo remoto de publicação dos artigos).

#### **8.4 Seleção e Extração dos Dados**

Os pesquisadores independentes extraíram os dados de interesse dos estudos utilizando um protocolo padronizado. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores após reavaliação dos estudos, e persistindo a discordância, a decisão foi submetida à análise de outro pesquisador experiente.

Os dados extraídos foram:

- a. Referência bibliográfica do artigo – nome do primeiro autor, ano de publicação;
- b. Detalhes do desenho do estudo – critérios de inclusão e exclusão, tempo de tratamento, metodologia empregada;

- c. Informação da população do estudo – número de pacientes nos grupos de intervenção e controles;
- d. Informações da droga utilizada e comparação – drogas usadas, quantidades, dosagens e cegueira;
- e. Resultados – dados primários e secundários dos estudos em medidas de eficácia e análise de sobrevida.

Muitos dados de interesse foram apresentados somente em forma de gráficos sem a representação numérica. Para que esses resultados fossem incluídos na metanálise, foi empregado o método de extração descrito e validado por Oliveira e colaboradores (2003). Os gráficos foram identificados, digitalizados e ampliados em 1600% para aumentar a precisão da aferição. O software utilizado foi o Adobe Photoshop CS5.1 (Adobe Systems Incorporated, USA), que também possibilitou a identificação das coordenadas de cada ponto no gráfico através da projeção do cursor nos eixos X e Y. Os valores das coordenadas foram importados para o Excel® (Microsoft Corporation) e realizados os cálculos necessários para transformação em dados numéricos.

### **8.5 Análise da qualidade metodológica e evidência científica dos estudos**

Os avaliadores independentes analisaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão utilizando a Escala de Jadad (JADAD E COLS., 1996), que avalia três aspectos considerados críticos para um estudo bem desenhado e executado, que são: (i) o estudo foi randomizado? (ii) o estudo foi descrito como duplo cego? (iii) foram descritas as retiradas e abandonos do estudo? A pontuação foi feita da seguinte forma: um ponto para uma resposta positiva e um ponto foi deduzido se

a randomização ou os procedimentos de cegueira foram inadequados. Foi considerado o ponto de corte de dois pontos.

## **8.6 Síntese e Análise dos Dados**

Para síntese dos dados, foram identificados todos os resultados disponíveis nos estudos e padronizadas as variáveis e unidades de medida, devido à grande heterogeneidade da natureza dos dados.

A análise dos dados foi feita inicialmente com a análise descritiva das características dos estudos, pacientes, procedimentos, das intervenções e os desfechos encontrados. Devido à diversidade do tipo e da quantidade de variáveis aferidas em cada estudo, foi estabelecido que a análise estatística fosse realizada somente com as variáveis disponíveis em pelo menos 03 estudos. Esse procedimento foi adotado para garantir o poder do estudo e qualidade dos resultados.

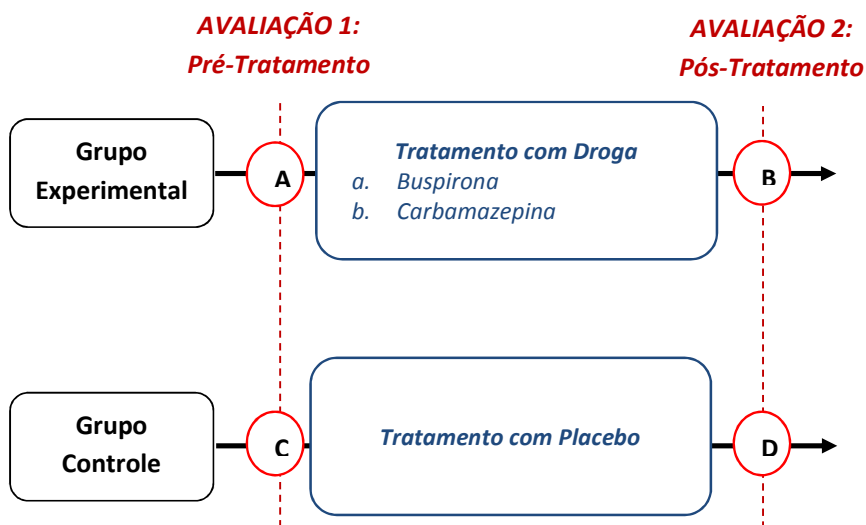
Quanto ao momento das coletas de dados nos ensaios clínicos, as observações tomadas para análise obedeceram a critérios pré-estabelecidos. A figura 09 representa os momentos de aferições coletados nos dados. Os dados foram extraídos dos artigos em duas aferições, pré e pós-tratamento (AC e BD). O ponto AC correspondeu ao momento de entrada do paciente no estudo, antes de qualquer tipo de tratamento. A exceção é em casos de variáveis de análise de sobrevida, na qual o momento AC coincidiu com o momento de início do tratamento ativo com a droga, após o tratamento de desintoxicação (quando houve).

A aferição pós-tratamento BD correspondeu à última observação durante o tratamento ativo. As observações de seguimento pós-tratamento não foram consideradas neste estudo. Quando o estudo disponibilizou somente a observação pós-tratamento (BD), esta aferição foi incluída na análise estatística caso a variável



estivesse relacionada ao consumo de álcool e o estudo garantisse período de abstinência antes do tratamento ativo.

**Figura 09.** Momentos de aferição das variáveis nos estudos da metanálise.



Os desfechos categóricos foram mensurados e analisados considerando o número de eventos em cada grupo. A magnitude do efeito foi determinada pelo risco relativo (RR) com o intervalo de confiança de 95%. O RR refere-se ao risco de ocorrência de um evento no grupo de intervenção dividido pelo correspondente risco no grupo controle. Os desfechos contínuos foram computados utilizando as médias e desvios padrões dos grupos, e analisados as diferenças médias padronizadas (DMP), que é a diferença em média dividida pelo desvio padrão.

Os tamanhos de efeito foram combinados simultaneamente para diferentes resultados e tratamentos. O modelo estatístico de integração foi escolhido de acordo com a heterogeneidade estatística dos tamanhos de efeito. O modelo de efeito fixo foi usado para efeitos homogêneos e o modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para

dados heterogêneos. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de heterogeneidade ( $\alpha=0,05$ ) e a inconsistência entre os estudos foi quantificada usando o teste  $I^2$  de Higgins (Higgins e colaboradores, 2003). Esse teste descreve a proporção da variância entre os estudos que não é devida a chance;  $I^2 < 25,0\%$  e  $I^2 > 50\%$  refletem respectivamente, baixa e alta inconsistência.

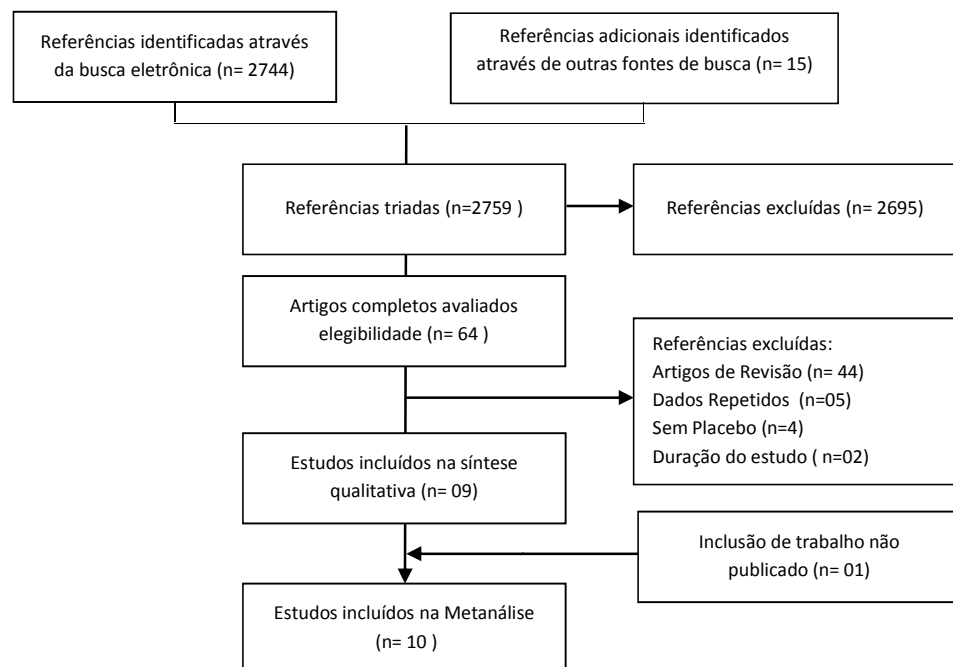
A análise de dados estatísticos foi realizada pelos softwares *WinPEPI* (ABRAMSON, 2004), *Comprehensive Meta-análisis* versão 2 (BORENSTEIN e cols., 2005) e RevMan (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011).

## **RESULTADOS**

### **9 RESULTADOS**

#### **9.1 Seleção dos Estudos**

Dez estudos foram identificados e incluídos nesta revisão. A busca nas bases de dados Medline, Scopus e Cochrane encontrou um total de 2744 referências, que foram acrescentadas de mais 15 referências identificadas através da busca manual das listas das referências de artigos relevantes. Desses, 2695 trabalhos foram excluídos após revisão dos resumos porque claramente não preenchiam os critérios de elegibilidade. Os artigos completos dos 64 estudos remanescentes foram examinados mais detalhadamente e 55 não preencheram os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos: artigos de revisão (n= 44), referências duplicadas (n=05), sem comparação com placebo (n=4) e duração do estudo insuficiente (n=02). Dos 09 estudos restantes, foi acrescentado o nosso ensaio clínico não publicado descrito anteriormente.



**Figura 10.** Diagrama de fluxos da seleção dos artigos da metanálise.

## 9.2 Características dos Estudos

A tabela 05 apresenta um resumo das principais características dos artigos incluídos na metanálise. Os artigos selecionados foram publicados entre 1989 e 2000, todos escritos em língua inglesa. Um artigo não publicado foi incluído na amostra (#10). Dois artigos avaliavam o efeito da CBZ, 07 estudos o da BSP e 01 utilizou ambos os medicamentos. Deste modo, as análises de BSP envolveram 08 estudos, enquanto que 03 foram utilizados nas análises de CBZ.

Os estudos relataram dados de um total de 557 pacientes, sendo 58 tratados com CBZ, 237 tratados com BSP e os demais com placebo ou outros fármacos. Em todos os estudos o tratamento foi realizado em regime ambulatorial, sendo precedido de internação hospitalar para desintoxicação em metade dos estudos (#2, 7, 8, 9,10). Os principais critérios de seleção envolviam: *diagnóstico de alcoolismo* (dependência (40%), dependência ou abuso álcool (50%), dependência excluída (10%)); *situação de abstinência no início do tratamento ativo* (consumo ativo (30%), abstinência (70%)); *sexo* (homens (60%), não exigido (40%)); e *presença de outros diagnósticos* (transtorno ansiedade (20%), dependência de cocaína (10%), TAG (10%)). Todos os participantes dos estudos eram adultos.

As intervenções psicossociais em adjunto com o tratamento farmacológico foram empregadas em 04 estudos, ausente em outros 04, permitido em 01 e controlado em também 01. À exceção de 01 estudo que também envolveu lítio (#9), todas as comparações de tratamento envolveram CBZ e/ou BSP com placebo. A duração média do tratamento foi de 5,9 meses (dp=3,57; amplitude= 2-12).

De modo geral, os resultados primários envolveram as medidas diretas de consumo de álcool. Os secundários incluíram avaliações relacionadas à gravidade do alcoolismo e à adesão ao tratamento, além de observações adicionais de aspectos de

psicologia e psicopatologia. Os resultados avaliados em cada um dos artigos selecionados podem ser consultados na tabela 05.

Nem todas as medidas do resultado do tratamento do alcoolismo foram relatadas por todos os estudos incluídos na metanálise. A quantidade variou de 03 a 19 (#5 e #10, respectivamente), o número de variáveis apresentadas em cada estudo. Desses, somente 02 variáveis foram incluídas na análise da CBZ, devido a exigência do número mínimo de estudos para inclusão de cada variável. Como apenas 03 estudos fizeram intervenção com CBZ, as variáveis que presentes em todos esses estudos foram *intensidade no consumo de álcool e proporção de pacientes que não abandonaram o estudo*.

Na análise da BSP foram incluídas 08 variáveis, a saber: *proporção de pacientes abstêmios ao final do estudo, proporção de pacientes que não abandonaram o tratamento, número de dias de consumo de álcool, intensidade no consumo de álcool, gravidade da dependência de álcool, intensidade da fissura pelo álcool, intensidade dos sintomas ansiedade e intensidade dos sintomas de depressão*.

Alguns estudos disponibilizaram apenas parte dos resultados das variáveis aferidas, e alguns dados necessários para o cálculo estatístico foram omitidos. Isso prejudicou a inclusão de um número maior de participantes nas análises e conseqüentemente, o poder das análises. Pelo mesmo motivo, não foi possível incluir na metanálise as variáveis de análise de sobrevivência *tempo para o primeiro consumo de álcool e tempo para abandono no estudo*. As variáveis com dados incompletos fornecidos pelos estudos estão identificadas na tabela 06.

**Tabela 05.** Resumo das Características dos Ensaio Clínicos incluídos que avaliaram o tratamento da CBZ ou BSP na prevenção de recaídas do alcoolismo.

#	Autor e Ano	País	Droga Ativa (dosagem mg/dia)	Amostra	Duração (Meses)	Consumo de álcool no início da intervenção	Tratamento psicossocial concomitante	Resultados Relacionados a Medidas de Álcool
1	Bruno e cols., 1989	Itália	BSP (Variável: 5-40mg tid)	45 adultos (BSP=24; placebo=21), diagnóstico de abuso ou dependência de álcool	02 meses	Consumo ativo	Não	Tratamento com BSP aumentou probabilidade de permanência no tratamento e diminuiu a fissura. Dentre os pacientes que diminuíram o consumo de álcool, a taxa de resposta foi significativamente maior na BSP (62,5%) que no placebo (19,0%).
2	Malcolm e cols., 1992	EUA	BSP (20mg tid)	64 pacientes masculinos e adultos (BSP=33; placebo=31), diagnóstico de dependência de álcool + transtorno de ansiedade.	06 meses	Abstinência	Não	Não houve diferença entre os grupos.
3	Tollefson e cols., 1992	EUA	BSP (20mg tid)	51 pacientes masculinos e adultos (BSP=26; placebo=25), diagnóstico de abuso ou dependência de álcool + TAG.	06 meses	Triados os pacientes em abstinência > 30 dias e < 90 dias.	Controlada frequência no AA para minimizar possíveis efeitos psicoterapêuticos.	A BSP foi superior em manter os pacientes no tratamento e em diminuir a gravidade da dependência ao álcool.
4	Kranzler e cols., 1994	EUA	BSP (20mg tid)	61 pacientes adultos (BSP=31; placebo=30), diagnóstico de abuso ou dependência de álcool + transtorno de ansiedade.	03 meses	Solicitado abstinência durante 07 dias anteriores a randomização	Terapia Cognitivo-comportamental	Grupo BSP foi mais provável em permanecer no estudo, maior tempo para o 1º episódio de consumo pesado de álcool e menor número de dias de consumo de álcool. Tratamento com BSP apresentou menor frequência e intensidade no consumo de álcool (tendência significância).
5	Kranzler e cols., 1995	EUA	CBZ (200mg tid)	40 pacientes masculinos adultos (CBZ=20; placebo=20), diagnóstico de dependência de cocaína e abuso de álcool. Dependentes de álcool excluídos da amostra.	03 meses	Consumo ativo	Psicoterapia para prevenção de recaídas.	Frequência do consumo de álcool menor no grupo CBZ após 03 meses de conclusão do tratamento.

6	Malec e cols., 1996	Canadá	BSP (20mg 2x/dia)	57 pacientes adultos (BSP=28; placebo=29), diagnóstico de abuso ou dependência de álcool.	03 meses	Consumo ativo	Permitido	Não houve diferença entre os grupos.
7	Mueller e cols., 1997	EUA	CBZ (200mg tid)	29 pacientes adultos (CBZ=13; placebo=16), diagnóstico de abuso ou dependência de álcool	12 meses	Abstinência	Não	Redução da intensidade no consumo de álcool e do número de dias de consumo pesado de álcool no grupo CBZ. A CBZ também ampliou o tempo para o primeiro episódio de consumo e consumo pesado de álcool.
8	Georg e cols., 1999	EUA	BSP (20mg tid)	49 pacientes masculinos e adultos (BSP= 25; placebo=24), diagnóstico de dependência de álcool	12 meses	Abstinência	Psicoeducação, terapia de grupo, encontros AA, aconselhamento familiar.	Não houve diferença entre os grupos no tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool.
9	Fawcett e cols., 2000	EUA	BSP (20mg 2x/dia); Lítio (600mg 2x/dia)	156 pacientes masculinos e adultos (BSP=48; lítio= 56; placebo=42), diagnóstico de dependência de álcool	06 meses	Abstinência	Terapia individual para prevenção de recaídas.	BSP diminui a intensidade no consumo de álcool em relação ao placebo.
10	Iego e cols., 2013	Brasil	BSP (20mg tid) e CBZ (200mg tid)	34 pacientes masculinos e adultos (CBZ+BSP= 08; CBZ=09; BSP= 08; placebo=09), diagnóstico de dependência de álcool.	06 meses	Abstinência	Não	Os tratamentos com fármacos não foram superiores ao placebo em nenhuma medida de consumo de álcool. Os grupos CBZ e CBZ+BSP foram superiores ao placebo e a BSP em reduzir os índices da gravidade da dependência do álcool, ao nível de tendência à significância estatística (p = 0,09).



**Tabela 06.** Variáveis identificadas nos estudos selecionados, efeito do tratamento da BSP e CBZ.

VARIÁVEIS	ESTUDOS									
	Bruno* (1989)	Malcolm* (1992)	Kranzler* (1994)	Malec* (1996)	George* (1999)	Fawcett* (2000)	Tollefson* (1992)	Iego**† (2013)	Kranzler† (1995)	Mueller† (1997)
<i>Avaliação de Abstinência</i>										
Proporção de pacientes abstêmios ao final do tratamento	-	X	-	X	I	X	-	X	-	X
Tempo para o 1º episódio de consumo de álcool	-	X	X	-	X	I	-	X	-	X
Deteção de álcool na urina	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
<i>Avaliação do Beber Controladamente</i>										
Nº de dias de consumo de álcool	-	-	X	X	-	X	-	X	X	-
Nº de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos	-	-	-	-	-	I	-	X	-	X
Tempo para o 1º episódio de consumo de álcool por 05 dias consecutivos	-	I	-	-	-	-	-	X	-	-
Intensidade no consumo de álcool	I	X	X	X	-	X	-	X	X	X
Nº de episódios de consumo pesado de álcool	-	-	-	-	-	I	-	X	-	X
Tempo para o 1º episódio de consumo pesado de álcool	-	I	I	-	-	-	-	X	-	X
Nº de episódios de intoxicação	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Tempo para o episódio de intoxicação	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-
Gravidade da dependência de álcool	I	-	-	X	-	-	X	X	X	-
<i>Medidas adicionais relacionadas à efetividade do tratamento</i>										
Proporção dos pacientes que não abandonaram o tratamento	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X
Tempo para abandono do tratamento	I	-	I	-	-	I	I	X	-	I
Intensidade da fissura pelo álcool	X	-	-	X	-	-	-	X	-	-
Intensidade dos sintomas de abstinência do álcool	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-

\*Estudos com uso de Buspirona.

† Estudos com uso de Carbamazepina.

I = Incompleto.

Índice de qualidade de vida	I	-	-	-	-	-	X	X	X	-
Intensidade dos sintomas de depressão	I	-	-	X	-	-	X	X	X	-
Intensidade dos sintomas ansiedade	I	-	X	X	-	-	X	X	X	-

**Tabela 07.** Tamanhos de efeito dos estudos com carbamazepina e buspirona.

Medida	k	N (Ativo/placebo)	RR-MH/DMP (IC 95%)	Z (p)	Teste de Homogeneidade		
					Q	p	I <sup>2</sup>
<i>Carbamazepina</i>							
Intensidade no consumo de álcool	3	87 (42 / 45)	-0,59 (-1,03, -0,16)	<b>-2,67 (0,01)</b>	4,84	0,09	59%
Proporção de pacientes que não abandonaram o estudo	3	87 (42 / 45)	0,57 (0,34, 0,94)	<b>2,18 (0,03)</b>	4,37	0,11	54%
<i>Buspirona</i>							
Proporção de pacientes abstêmios	3	107 (49 / 58)	0,89 (0,55, 1,42)	- 0,49 (0,62)	1,66	0,44	0%
Dias de Consumo de Álcool	4	223 (112 / 111)	-0,23 (-0,50, 0,04)	-1,65 (0,10)	0,49	0,92	0%
Tempo para primeiro episódio de consumo de álcool	4	202 (105 / 97)	-0,00 (-0,28, 0,29)	0,03 (0,98)	1,28	0,73	0%
Intensidade no consumo de álcool	5	277 (137 / 140)	- 0,74 (-1,01, -0,48)	<b>- 5,42 (0,00)</b>	80,31	0,00	95%
Gravidade da dependência de álcool	3	100 (49 / 51)	-0,84 (-1,28, -0,42)	<b>-3,87 (0,00)</b>	7,58	0,02	74%
Intensidade da fissura pelo álcool	3	106 (56 / 50)	- 0,86 (-1,28, -0,44)	<b>-3,98 (0,00)</b>	5,96	0,05	66%
Proporção de pacientes que não abandonaram o tratamento	7	403 (198 / 205)	1,32 (1,05, 1,67)	<b>2,33 (0,02)</b>	13,44	0,04	55%
Intensidade do sintomas de ansiedade	4	173 (89 / 84)	-0,38 (-0,69, -0,07)	<b>-2,41 (0,01)</b>	0,40	0,94	0%
Intensidade dos sintomas de depressão	3	110 (56 / 54)	-1,04 (-1,46, -0,61)	<b>-4,81 (0,00)</b>	10,03	0,01	80%

#### 9.4 Resultados dos Estudos com Uso da Carbamazepina

Devido ao número de estudos e variáveis disponíveis para análise, não foi possível avaliar nenhuma medida referente a eficácia do tratamento com a CBZ em alcançar a situação de abstinência. Em relação a alcançar o controle do consumo moderado de álcool, a única medida elegível para avaliação foi a intensidade de consumo de álcool. Como medida adicional da eficácia do tratamento, também foi analisada a proporção de pacientes que permaneceram no tratamento. Os resultados do efeito do tratamento com CBZ nas duas medidas avaliadas estão apresentadas na tabela 07. Ambas as análises envolveram 03 estudos e 87 pacientes (42 CBZ e 45 placebo).

Os resultados da metanálise mostraram o tratamento com a CBZ produz a redução da intensidade de consumo de álcool, e que essa redução é estatisticamente superior à produzida pelo placebo (DMP= -0,59; IC 95%: -1,03 a -0,16; p=0,01).

Entretanto, em relação ao risco de abandono do tratamento, os resultados mostraram que a probabilidade do paciente permanecer no tratamento são maiores ele se for tratado com placebo que com CBZ (Figura 11). O risco relativo do paciente tratado com CBZ abandonar o tratamento é 57% maior que se o mesmo paciente for tratado com placebo (MH-RR= 0,57; IC 95%: 0,34 a 0,94).

Estudo	Carbamazepina		Placebo		Peso	Razão de Riscos	
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H, Aleatórios, IC 95%	Razão de Riscos M-H, Aleatórios, IC 95%
Kranzler (1995)	11	20	13	20	56,1%	0,85 [0,51, 1,41]	
Mueller (1997)	1	13	8	16	31,0%	0,15 [0,02, 1,08]	
Iego (2013)	1	9	3	9	12,9%	0,33 [0,04, 2,63]	
<b>Total (IC 95% )</b>		<b>42</b>		<b>45</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,57 [0,34, 0,94]</b>	
Total de eventos	13		24				
Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 4,37$ , $\text{df} = 2$ ( $P = 0,11$ ); $I^2 = 54\%$							
Teste para efeito global: $Z = 2,18$ ( $P = 0,03$ )							

## 9.5 Resultados dos Estudos da Buspirona

Os resultados da metanálise das 09 variáveis avaliadas no tratamento da BSP são mostrados na tabela 07. Foram elegíveis para análise estatística, 02 medidas relacionadas à situação de abstinência, outras 02 para avaliação do controle do consumo moderado, e mais 05 medidas adicionais de eficácia do tratamento.

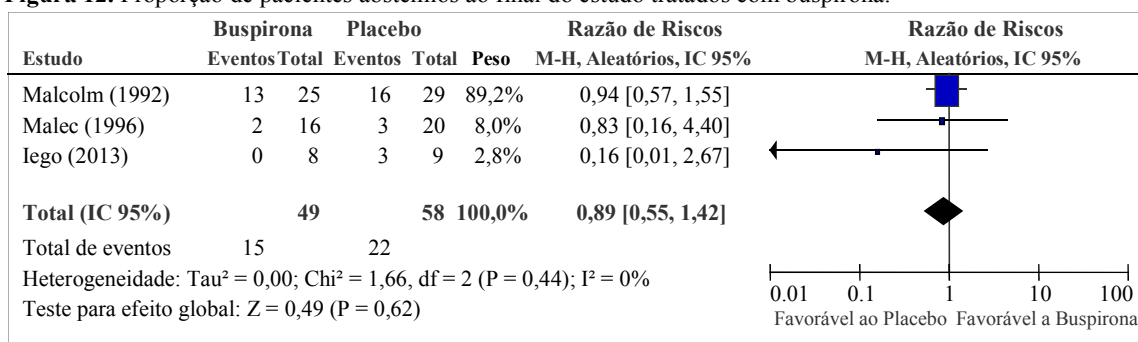
A metanálise não conseguiu produzir dados indicativos de que o tratamento com a BSP possa auxiliar o paciente dependente de álcool a manter a abstinência. As duas variáveis associadas a essa meta terapêutica foram a proporção de abstêmios ao final do tratamento e a diferença do tempo médio para o primeiro episódio de consumo de álcool, e em nenhuma delas os resultados foram favoráveis a BSP.

A proporção de pacientes abstêmios após o tratamento com a BSP não diferiu estatisticamente da tratada com placebo (RR=0,89; IC 95%: 0,55 a 1,42; p=0,62). Ademais, a direção do efeito do tratamento foi mais favorável ao placebo, ainda que sem significância estatística (Figura 12). Em relação ao tempo para o retorno ao beber, os resultados indicam que ambos os grupos de pacientes tratados com BSP ou com placebo exibem o mesmo tempo médio para ocorrência do primeiro episódio de

consumo de álcool, ainda que sem significância estatística (DMP= 0,00; IC 95%: -0,28 a 0,29; p=0,98).

Dos três estudos incluídos para a análise da proporção de abstinências (MALCOLM e cols., 1992; MALEC e cols., 1996; IEGO e cols., 2013) e dos 04 incluídos para o primeiro consumo de álcool (MALCOLM e cols., 1992; KRANZLER e cols., 1994; GEORGE e cols., 1999; IEGO e cols., 2013), somente os participantes do estudo de Malec e colaboradores (1996) não estavam em abstinência no início do estudo. Entretanto, conforme ilustrado na figura 12 esse estudo teve peso reduzido na análise e teve a mesma direção dos demais.

**Figura 12.** Proporção de pacientes abstêmios ao final do estudo tratados com bupiriona.



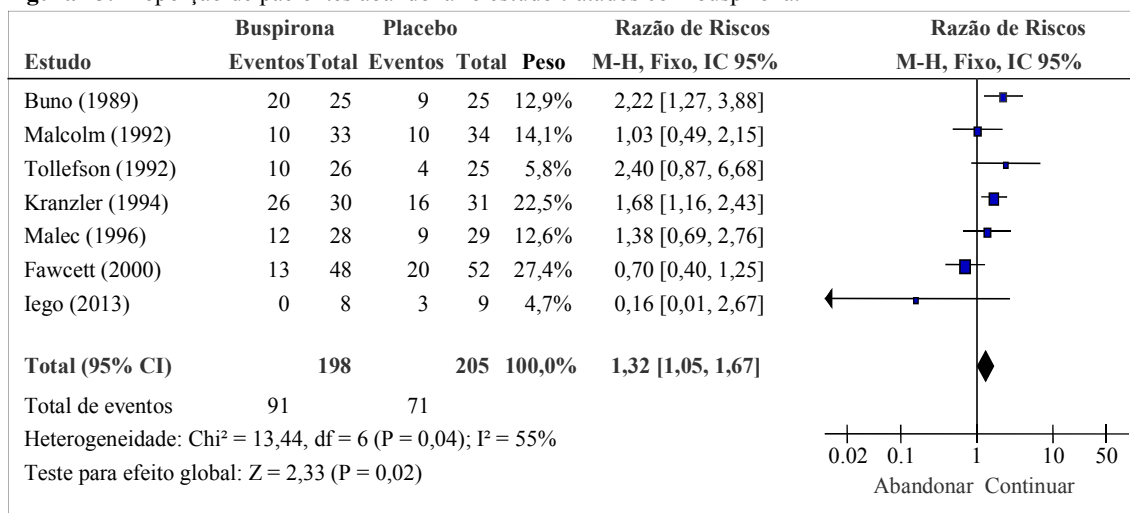
Já para a outra meta terapêutica, os resultados das análises nas medidas do número de dias de consumo de álcool e da intensidade de consumo de álcool, foram sugestivos de que o tratamento com a BSP pode auxiliar o paciente alcançar o controle sobre o consumo moderado de álcool.

A metanálise mostrou que o tratamento com a BSP produziu maior redução no número de dias em que houve ingestão de álcool que o placebo, no nível de tendência à significância estatística (DMP= -0,23; IC 95%: -0,50 a 0,04; p=0,10). E nos dias em que houve consumo de álcool, a quantidade de álcool ingerida por pacientes tratados

com BSP foi menor que a praticada antes da intervenção, e menor também que a quantidade ingerida por pacientes tratados com placebo (DMP= - 0,74; IC 95%: -1,01 a -0,48;  $p<0,01$ ).

O uso da BSP também mostrou benefícios na melhora de todas as variáveis adicionais relacionadas à efetividade do tratamento que foram avaliadas. Na análise da observação pós-tratamento, os pacientes tratados com BSP apresentaram maior redução que o placebo, nos índices de gravidade da dependência de álcool (DMP = - 0,84; IC 95%: -1,28 a -0,42;  $p<0,01$ ), e de desejo de beber produzido pela fissura ao álcool (DMP= - 0,86; IC 95%: -1,28 a -0,44;  $p<0,01$ ). A BSP também foi superior ao placebo em manter o paciente até o final do tratamento (Figura 13). O paciente tratado com BSP tem a probabilidade 32% maior de permanecer no tratamento que se ele for tratado com placebo (RR=1,32; IC 95%: 1,05 a 1,67;  $p=0,02$ ).

**Figura 13.** Proporção de pacientes abandonar o estudo tratados com bupiriona.

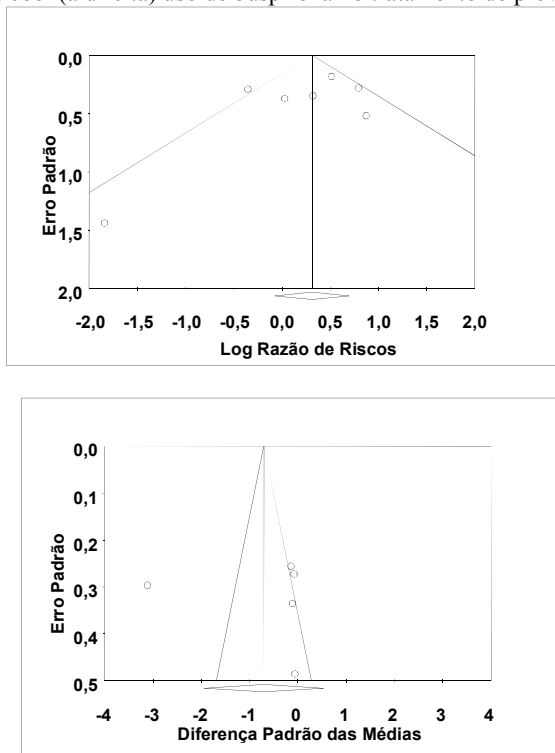


Os sintomas de ansiedade e de depressão comórbidos ao alcoolismo também foram diminuídos após o uso da BSP nos estudos avaliados. A intervenção com BSP para prevenir recaídas em alcoolistas, produziu paralelamente as reduções das

intensidades dos sintomas de ansiedade (DMP=-0,40; IC 95%: -0,71 a -0,10;  $p<0,01$ ) e de depressão (DMP=-1,10; IC 95%: -1,51 a -0,69;  $p<0,01$ ) nesses pacientes.

Evidências de heterogeneidade entre os estudos foram observadas nas medidas de intensidade de consumo de álcool ( $\chi^2= 80,31$ ;  $p<0,01$ ;  $I^2= 95\%$ ), gravidade dependência de álcool ( $\chi^2= 7,58$ ;  $p=0,02$ ;  $I^2= 74\%$ ), intensidade da fissura de por álcool ( $\chi^2= 5,96$ ;  $p=0,05$ ;  $I^2= 66\%$ ), taxa de abandono ( $\chi^2= 13,44$ ;  $p=0,04$ ;  $I^2=66\%$ ) e intensidade de sintomas de depressão ( $\chi^2= 10,03$ ;  $p=0,01$ ;  $I^2= 80\%$ ). Para explorar as heterogeneidades, foram examinados os gráficos de funil dessas variáveis que mostrou assimetria somente para as medidas de intensidade de consumo de álcool e taxa de abandono do tratamento (Figura 14).

**Figura 14.** Gráficos em funil do erro padrão da taxa de abandono (à esquerda) e da intensidade do consumo de álcool (à direita) uso de bupiriona no tratamento de prevenção de recaídas no alcoolismo.







**DISCUSSÃO**

## **10 DISCUSSÃO**

### **10.1 A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Situação de Abstinência**

As duas principais medidas utilizadas para avaliação da eficácia do tratamento do alcoolismo para a meta terapêutica da situação de abstinência foram incluídas na metanálise da BSP. Em nenhuma delas os resultados alcançaram nível de significância estatística ou apresentaram algum indício de que o tratamento com a BSP produz benefício superior ao placebo.

A direção do efeito foi favorável ao placebo em produzir a maior proporção de abstêmios ao final do tratamento, e não houve diferenças no tempo médio para a ocorrência do primeiro episódio de consumo de álcool entre a BSP e o placebo. Essas duas medidas são complementares e quando avaliadas conjuntamente podem ser indicativas da eficácia de uma intervenção para a meta terapêutica de alcançar a situação de abstinência. Os resultados negativos da BSP nessas duas variáveis contribuem para a suposição de que a BSP pode não ser uma escolha apropriada se a meta terapêutica for atingir ou manter a abstinência ao álcool.

Não foi possível avaliar o uso da CBZ para alcançar abstinência, porque dos três artigos selecionados para a metanálise, somente o estudo de Kranzler e colaboradores (1995) não investigou nenhuma medida de abstinência. Por este motivo, as medidas de análise presentes nos outros trabalhos não puderam preencher o critério do número mínimo de 03 estudos para realização da metanálise.

Resultados desses estudos avaliados individualmente não indicaram nenhum dado favorável ao uso da CBZ para tornar o indivíduo abstêmio. Em ambos, a CBZ não produziu resultados melhores que o placebo nas proporções de abstêmios ao final

do estudo, nem no tempo para o primeiro consumo de álcool (MUELLER e cols., 1997; IEGO e cols., 2013).

## **10.2 A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Alcançar o Controle do Consumo Moderado**

Duas variáveis associadas ao controle do beber foram selecionadas para análise: a intensidade de consumo de álcool (CBZ e BSP) e o número de dias de consumo de álcool (BSP). Todas as análises foram favoráveis às drogas do estudo.

Ao nível de tendência a significância, a metanálise mostrou que os pacientes tratados com BSP tiveram uma frequência menor na quantidade de dias em que fizeram uso de álcool que os que usaram placebo. E nos dias em que houve consumo de álcool, a quantidade ingerida pelos tratados com CBZ e BSP foi menor que os que usaram placebo, ou seja, apresentaram menor intensidade no consumo de álcool.

Estes dados são sugestivos de que a CBZ e a BSP podem auxiliar pacientes com dependência de álcool a alcançar o controle sobre o consumo de álcool. O conceito de controle sobre o beber é impreciso e se refere ao uso do álcool com baixa frequência, intensidade e duração para os fins recreativos; e desejável inexistência da frequência, intensidade e duração do consumo nocivo, e dos episódios de intoxicação. As medidas investigadas na metanálise referem-se somente a frequência (BSP) e a intensidade (CBZ e BSP) do consumo de álcool, mas seria leviano concluir o efeito desses fármacos sobre o beber controladamente avaliando apenas essas variáveis.

Para concluir com segurança que a BSP é efetiva em produzir o controle sobre o consumo de álcool, teríamos que também avaliar outras medidas que não foram possíveis de ser incluídas na metanálise. Essas medidas incluem dados de frequência e duração do consumo de intensidade nociva, como a quantidade de episódios e o

tempo necessário para recaídas no beber pesado, no beber por dias consecutivos e na intoxicação.

Algumas dessas medidas estão disponíveis em alguns dos estudos incluídos nesta revisão, mas não foram incluídas na metanálise por estar presente num pequeno número de estudos (>03). Alguns desses resultados também são favoráveis às drogas do estudos, mas devem ser analisados com cautela devido ao pequeno número de evidências, extraídas de amostras de grandeza pouco expressivas.

Por exemplo, a CBZ retardou o tempo para o primeiro episódio de beber pesado em relação ao placebo (MUELLER e cols., 1997), e obteve modesta superioridade em diminuir a quantidade de dias de consumo de álcool, mas sem alcançar significância estatística (KRANZLER e cols., 1995). Em nosso ensaio clínico (IEGO e cols., 2013), os resultados foram desfavoráveis à CBZ nessas duas medidas referidas acima. Por outro lado, foi capaz a CBZ de reduzir a gravidade da dependência de álcool na comparação com o placebo, com resultado melhor que a BSP, no nível de tendência à significância.

No ensaio clínico randomizado conduzido por Kranzler e colaboradores (1994), a BSP ampliou o tempo de recaída dos pacientes para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool. Os tempos para a ocorrência dos primeiros episódios de beber pesado, beber por 05 dias consecutivos e intoxicação foram investigados por Malcolm e colaboradores (1992), e os autores não encontraram diferenças significativas entre a BSP e placebo.

### **10.3 A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Medidas Adicionais de Eficácia do Tratamento**

Nos estudos de eficácia de intervenção medicamentosa na prevenção de recaídas do alcoolismo, é frequente a avaliação de outras variáveis além daquelas

diretamente relacionadas ao consumo de álcool, mas que são consideradas medidas indiretas da eficácia do tratamento com alcoolismo.

Por exemplo, Kravitz e colaboradores (1997) apontam que a taxa de abandono do tratamento é uma importante variável relacionada ao sucesso da intervenção no alcoolismo, porque a permanência do paciente no tratamento é associado com a abstinência, a medida primária de eficácia. Quanto mais tempo o paciente permanece no tratamento, menor o consumo de álcool (KRANZLER e cols., 1994; KRAVITZ e cols., 1999).

A metanálise revelou que o uso da BSP aumentou em mais de 30% a probabilidade do paciente continuar o tratamento em relação ao placebo. Este é um dado relevante e animador, considerando que as taxas de abandono do tratamento são elevadas entre alcoolistas (WHO, 2010), e os medicamentos de primeira escolha para o alcoolismo tem desempenho semelhante ao placebo em manter o paciente no tratamento. No estudo de metanálise envolvendo o uso do acamprosato e da naltrexona no tratamento de dependentes de álcool, ambas as drogas falharam em evitar o abandono do tratamento na comparação com placebo (KRANZLER e cols., 2001).

Por outro lado, nossos resultados indicaram que o uso da CBZ aumenta a probabilidade do paciente abandonar o tratamento do alcoolismo em comparação ao uso de placebo. Uma hipótese para esse achado pode a presença de efeitos colaterais da CBZ. No estudo de Mueller e colaboradores (1997), 03 pacientes com uso CBZ descontinuaram o estudo por conta de efeitos colaterais, enquanto nenhum placebo descontinuou por esse motivo. Em relação as outras razões para descontinuação do tratamento, os dois grupos foram idênticos. Na população avaliada por Kranzler e

colaboradores (1995), os efeitos colaterais foram relatados por 65% CBZ contra 35% placebo ( $p=0,04$ ).

Existem outras medidas adicionais que também são associadas à eficácia do tratamento do alcoolismo, pela possível relação como antecedente e/ou resultante do comportamento de beber. Nenhuma dessas medidas pôde ser incluída na metanálise do tratamento com a CBZ, mas as seguintes medidas foram encontradas elegíveis para investigação dos efeitos do uso da BSP: a intensidade da fissura de álcool, a gravidade da dependência ao álcool, e as intensidades dos sintomas de ansiedade e de depressão.

O resultado das análises dos estudos selecionados indicou que o tratamento com BSP diminuiu a intensidade da fissura de álcool e a gravidade da dependência ao álcool. Tem sido aceito que ambas as medidas se correlacionam negativamente com o controle sobre o beber (APA, 1994; SWIFT, 2007; KOOB e VOLKOW, 2010), e portanto, quanto menor a fissura ou a dependência, maior o controle sobre o beber. Ambas também são construtos que se referem às medidas adotadas nos critérios diagnósticos da dependência de álcool (APA, 1994), e em diversas situações pode figurar entre os fatores causais para o comportamento de beber. Por exemplo, hipóteses sugerem que o estágio de fissura no ciclo do vício, seria o elemento chave para a recaída e define a adicção como um transtorno crônico de recaídas hipóteses (KOOB e VOLKOW, 2010).

As outras medidas adicionais também foram favoráveis à BSP, que mostrou a intervenção na prevenção de recaídas com o fármaco produziu paralelamente a diminuição das intensidades dos sintomas de ansiedade e de depressão. Esses sintomas são muito prevalentes em pacientes alcoolistas (REGIER e cols., 1990; KESSLER e cols., 1997), admite-se possível relação causal com o alcoolismo e são

reconhecidos fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico (FERGUSSON e cols., 2009; BODEN e FERGUSSON, 2011; CORREA-FILHO e BALTIERI, 2012).

É possível benefícios isolados em somente um índices avaliados (fissura ao álcool, gravidade da dependência de álcool, sintomas depressivos e sintomas ansiosos), possam não corresponder a melhora da situação de consumo de álcool, ou ainda, produzir abstinência ou controle do consumo moderado de álcool. Entretanto, a melhora desses índices conjuntamente, associada às reduções das taxas de abandono do tratamento, e dos índices de frequência e intensidade de consumo de álcool, fornecem indícios mais robustos de que a BSP pode beneficiar o paciente a alcançar o controle sobre o consumo de álcool.

#### **10.4 Comparação com outras Drogas**

Estudos de metanálises realizadas avaliando o efeito da naltrexona e acamprosato na prevenção de recaídas deram suporte ao uso desses medicamentos no tratamento do alcoolismo (KRANZLER e cols., 2001; RÖSNER e cols., 2008). O acamprosato demonstrou eficácia em manter a abstinência e prolongar o período para o retorno ao consumo de álcool (KRANZLER e cols., 2001; RÖSNER e cols., 2008), sendo necessário o tratamento de 12 pacientes para evitar 01 episódio de recaída (MOORE e AUBIN, 2012).

Na metanálise mais recente, a naltrexona não conseguiu mostrar eficácia em manter abstinência (MOORE e AUBIN, 2012), mas revisões anteriores a naltrexona já mostrou superioridade na proporção de pacientes abstêmios e de não reincidentes ao consumo pesado de álcool (KRANZLER e cols., 2001), na diminuição do número de dias de consumo de álcool e em adiar o primeiro episódio de consumo de álcool

(RÖSNER e cols., 2008). O número necessário ao tratamento foi de 17 pacientes para evitar um episódio de recaída (RÖSNER e cols., 2008). Entretanto, falhou em diminuir a intensidade no consumo de álcool (KRANZLER e cols., 2001; RÖSNER e cols., 2008) e em evitar o abandono do tratamento (KRANZLER e cols., 2001). Outras medidas de efeito do tratamento desses dois fármacos sobre a de situação de abstinência ou controle do consumo moderado de álcool não foram apresentadas nestes artigos.

Ao contrário do acamprosato e da naltrexona, os dados disponíveis até o momento não apoiam a elegibilidade do uso BSP ou da CBZ para manter o indivíduo abstinência de álcool. Entretanto, para a situação de controle do consumo, parece haver certo equilíbrio nos benefícios oferecidos pela BSP, acamprosato e naltrexona, quando se observa as evidências disponíveis nas metanálises desses fármacos comparados com placebo (Tabela 08).

**Tabela 08.** Comparação entre dados das metanálises do tratamento de prevenção de recaídas com uso de acamprosato, naltrexona, buspirona e carbamazepina.

	ACAMPROSATO	NALTREXONA	BUSPIRONA	CARBAMAZEPINA
<i>Alcançar a abstinência</i>				
% Abstêmios	SIM (1,2,3)	SIM (1,2) NS (3)	NS (4)	N/A
tempo 1º consumo álcool	SIM (1,2)	NS (2)	NS (4)	N/A
<i>Controle Moderado Consumo de Álcool</i>				
Tempo Beber pesado	N/A	SIM (2)	N/A	N/A
Proporção Beber pesado	N/A	SIM (1)	N/A	N/A
Dias de consumo de álcool	SIM (2)	SIM (1,2)	SIM (4)	N/A
Intensidade	SIM (2)	SIM (1) NS (1)	SIM (4)	SIM (4)
Abandono	SIM (1)	NS (3)	SIM (4)	Negativo (4)

**Legendas:** 1= Kranzler; 2= RÖSNER; 3=MOORE; 4= IEGO.

SIM= Favorável à droga; NÃO= Favorável ao placebo; NS= Não significativo; N/A=Não avaliado

Como apresentado na tabela 08, todas as medidas disponíveis para o tratamento com acamprosato foram também avaliados pela BSP, e ambas obtiveram



resultados análogos. Não há resultados de metanálises avaliando a sobrevida e proporção de recaídas ao beber pesado desses fármacos; e ambos mostraram superioridade ao placebo na diminuição da frequência e da intensidade de consumo de álcool, bem como na redução da taxa de abandono do tratamento.

Na comparação com a naltrexona, esta última mostrou eficácia no adiamento do retorno do beber pesado e na proporção de reincidentes do beber pesado. Não houve dados da BSP para essas medidas. A BSP foi eficaz em manter paciente no tratamento, enquanto a naltrexona falhou em evitar o abandono. E embora ambos os fármacos tenham apresentado dados favoráveis na redução da intensidade de consumo de álcool em pelo menos um estudo, a naltrexona não foi bem sucedida na revisão mais recente e com maior tamanho amostral<sup>18</sup>.

Mesmo com esta suposta equivalência entre a BSP e o acamprosato e naltrexona sobre o controle do consumo de álcool, as evidências oriundas da comparação entre nossos dados e as metanálises disponíveis, apoiam a preferência do acamprosato e da naltrexona como primeira escolha no tratamento de recaídas. A justificativa é a superioridade desses fármacos em relação à CBZ e à BSP em promover a situação de abstinência, que é a meta terapêutica prioritária e mais desejável. Ademais, os números dos estudos e dos participantes envolvidos nos estudos da naltrexona e do acamprosato oferecem maior robustez e confiabilidade para os achados.

No entanto, diante do suposto equilíbrio entre o acamprosato e naltrexona no controle sobre o consumo de álcool, é possível ainda que a BSP ainda possa ser uma opção farmacológica útil. Particularmente quando a meta terapêutica for o controle do

---

<sup>18</sup> Para a medida de intensidade de consumo de álcool, o número de estudos (k) e de participantes (n) envolvidas são: Kranzler e cols., (2001; k=5; n=439); Rösner e cols., (2008; k=11; n=1444).

consumo de álcool, e o tratamento convencional se mostrar ineficaz ou inviável. Essa sugestão é validada também pelos efeitos benéficos da BSP na redução da de sintomas depressivos, ansiosos, na gravidade da dependência e na fissura, que não puderam ser comparados com as demais drogas porque não há dados disponíveis. Entretanto, faz-se necessária a realização de estudos para avaliar o efeito do tratamento com a BSP nesses subgrupos.

Devido à carência de estudos e de dados disponíveis até o momento envolvendo o uso da CBZ, torna-se prematuro o julgamento do efeito desta droga na prevenção de recaídas na comparação com outros fármacos. Sugerimos a realização de novos estudos com este propósito.

### **10.5 Diferença entre os estudos e Risco de Vieses**

Os testes de homogeneidade indicaram evidências de heterogeneidade entre os estudos para as medidas de intensidade de consumo, gravidade da dependência do álcool, fissura, taxa de abandono e sintomas de depressão. Foram inspecionados os testes de funil dessas variáveis que revelaram considerável assimetria para as variáveis de intensidade do consumo de álcool e taxa de abandono.

Embora tenham sido adotadas diversas ações para garantir a qualidade dos nossos dados, admitimos a possibilidade da interferência de alguns fatores produzindo assimetria entre os dados dos estudos selecionados. Levantamos algumas possíveis fontes de diferenças entre os estudos e discutiremos a seguir suas prováveis implicações.

Não é possível garantir a inexistência de viés de publicação. Além das evidências de heterogeneidade, é de se estranhar também a existência de apenas 09 estudos elegíveis para a metanálise (07 BSP e 02 CBZ), todos publicados entre 1989

e 2000. Em pelo menos um estudo de revisão, foram incluídos 51 estudos relacionados ao tratamento com acamprosato e naltrexona, publicados entre 1990 e 2013 (LITTEN e cols., 2013). É possível que o pequeno número de estudos publicados com BSP e CBZ tenha decorrido por um desinteresse dos pesquisadores pelo estudo dessas drogas. Mas é ainda mais provável a possível existência de pesquisas realizadas com essas drogas ao longo desse período e que não foram publicadas, seja por questões metodológicas ou pela inexistência de resultados positivos.

É possível também que esta heterogeneidade seja verdadeira e resultante das reais diferenças entre os estudos. Por exemplo, os estudos não foram uniformes em algumas variáveis que reconhecidamente alteram o efeito do tratamento. Por exemplo, alguns estudos também fizeram uso de intervenções psicossociais em todos os grupos de comparação (KRANZLER e cols., 1994; KRANZLER e cols., 1995; GEORGE e cols.1999; FAWCETT e cols., 2000), a duração do tratamento variou consideravelmente entre os estudos (02 a 12 meses) e nem todos os estudos incluíram o desejo expresso do paciente em tornar-se abstinente como critério para seleção da amostra (BRUNO, 1989; KRANZLER e cols., 1994; MALEC e cols., 1996).

Outro possível confundidor poder ser oriundo do fato de que os estudos selecionados utilizaram amostras muito pequenas. Exceto pelo trabalho de Fawcett e colaboradores (2000) que envolveu 156 participantes, as amostras envolveram um número pequeno de participantes (total da amostra entre 29 e 64 participantes) e apresentaram o tamanho amostral como limitação dos estudos. É possível que isto tenha afetado o poder desses estudos, e conseqüentemente, comprometido a validade dos nossos achados. Aliado ao problema do tamanho amostral, foi escasso também o número estudos selecionados para a metanálise (principalmente para a

CBZ), e ainda menor a quantidade de estudos incluídos em cada análise (entre 03 a 07 estudos).

Por essas razões, não é possível assegurar que nosso trabalho esteja isento do risco de vieses ou fatores de confusão que possam ter alterado a direção dos nossos resultados, embora tenhamos cuidado atenciosamente para garantir a validade dos nossos dados.

### **10.7 Considerações Finais**

Os resultados da metanálise mostraram importantes efeitos benéficos tanto da CBZ como da BSP no tratamento de prevenção de recaídas de alcoolistas. Infelizmente, o impacto do benefício do tratamento com essas drogas em alcançar as duas principais metas terapêuticas do tratamento de prevenção de recaídas não pôde ser completamente avaliado por esse estudo.

A impossibilidade de incluir na análise estatística os dados das principais variáveis empregadas para determinação da situação de abstinência (CBZ) ou de controle sobre o consumo moderado de álcool (ambas as drogas) foi uma das limitações deste estudo. Exemplos dessas medidas são as avaliações do risco relativo nas análises de sobrevivência ou das frequências de episódios de consumo de álcool (pesado, por dias consecutivos e intoxicação). Dentre as razões que contribuíram para essa impossibilidade, destacam-se a pequena quantidade de estudos investigando o efeito do tratamento com BSP ou CBZ nessas variáveis, e a ampla variedade metodológica e de resultados apresentados pelos estudos.

Outra limitação importante refere-se à insegurança quanto às validades interna e externa deste trabalho pelos potenciais prejuízos advindos dos tamanhos amostrais. Encontramos uma modesta quantidade de estudos elegíveis para a realização da

metanálise, cujas amostras incluíram número reduzido de participantes e restrita quantidade de variáveis aferidas em seus resultados. Este cenário restringiu as possibilidades de variáveis selecionadas para análise, que foi executada com a inclusão de um número ainda menor de estudos em cada análise, com características heterogêneas entre si. Este conjunto de fatores comprometeu a robustez de nossos achados e o poder do estudo.

Portanto, os resultados e conclusões do nosso trabalho devem ser avaliados com a devida cautela devido às limitações impostas. Ainda assim, acreditamos que este trabalho contribuiu para ampliar as evidências disponíveis, e retomar a discussão que parecia inconclusiva acerca do uso desses fármacos no tratamento de prevenção de recaídas.

Nossos dados não dão suporte ao uso da CBZ ou BSP como intervenções terapêuticas de primeira escolha, mas é possível que possam ser opções farmacológicas disponíveis especialmente para subgrupos de pacientes que não se beneficiaram dos tratamentos de primeira escolha. Para isso é importante que novos estudos sejam conduzidos, com poder estatístico mais robusto, incluindo também a avaliação de subgrupos de pacientes refratários, e incluindo a comparação com tratamentos convencionais. Por mais de uma década não foram publicados estudos investigando o uso desses fármacos na prevenção de recaídas, embora ainda permaneçam lacunas de tratamento do alcoolismo não preenchidas e que esses fármacos poderiam ser candidatos potencialmente elegíveis no elenco das estratégias disponíveis.

Já estão estabelecidas pela literatura, a eficácia e a preferência das intervenções psicossociais como a primeira escolha no tratamento de recaídas no alcoolismo. Para ampliação dos ganhos e benefícios, é recomendado que este

tratamento seja realizado em associação com abordagens farmacológicas, especialmente com o uso do acamprosato, naltrexona ou dissulfiram (SWIFT, 2007; WHO, 2010). Entretanto, esta estratégia não beneficia a todos os pacientes, especialmente àqueles com pronunciados sintomas de abstinência ao álcool e persistentes mesmo após a desintoxicação, presença de *kindling* e de convulsões não relacionadas à síndrome de abstinência, além dos pacientes com comorbidade de depressão ou ansiedade graves (LESCH e WALTER, 1996; AIT-DAOUD e cols., 2006; KRANZLER e cols., 1995; MALCOLM e cols., 2001; MUELLER e cols., 1997). Outras opções farmacológicas falharam em produzir benefício superior ao tratamento convencional e estes subgrupos permanecem desassistidos de um tratamento mais apropriado (NUNES e LEVIN, 2004).

Por outro lado, a CBZ e a BSP já apresentaram indícios que os habilitam para serem avaliados como possíveis candidatos, nas opções de tratamento disponíveis para esses subgrupos. Por exemplo, a CBZ tem o efeito de bloquear a progressão de doenças baseadas no modelo *kindling* (BECKER, 1998). O alcoolismo caracteriza-se pela cronicidade e recorrência de recaídas, na qual os repetidos episódios de abstinência, principalmente em subgrupos não respondedores ao tratamento, induzem alterações neuroquímicas e neuroquímicas no cérebro. Estas alterações repercutem em maior gravidade no retorno ao alcoolismo, expresso no uso cada vez maior do álcool e aumento crescente da piora aos efeitos da abstinência (BECKER, 1998). Caso a CBZ seja realmente capaz de reduzir padrões de consumo de álcool em pacientes que não se tornaram abstêmios, teremos então uma droga que também terá efeito protetor para as complicações advindas para o caso de possíveis recaídas.

Finalizamos com uma proposta de estratégia de uma intervenção para avaliação de investigações futuras, baseada nas recomendações atuais existentes e

ampliada a partir dos nossos resultados. Nos casos em que a meta terapêutica escolhida for o controle do consumo moderado do álcool, e a resposta ao tratamento de primeira escolha for insuficiente ou insatisfatório, avaliar a possibilidade de incluir o uso da BSP ou da CBZ, no gradiente de intervenções possíveis.

Os pacientes com histórico de abandono ao tratamento, comorbidade com depressão ou transtornos de ansiedade, ou com sintomas pronunciados de ansiedade ou depressão não relacionados a abstinência, pode-se avaliar a possibilidade do tratamento com uso de BSP. A CBZ pode ser considerada em pacientes com sucessivas tentativas de desintoxicação, que apresentam convulsões associadas ou não com a abstinência, ou ainda, naqueles com pronunciados sintomas de abstinência persistentes após a desintoxicação, que podem incluir as alterações do sono, ansiedade e instabilidade do humor. Entretanto, é importante garantir que o paciente esteja participando do tratamento psicossocial, para também diminuir a probabilidade de abandono do tratamento.

## **CONCLUSÕES**

### **11 CONCLUSÕES**

#### **11.1 Estudo 01**



- O uso de placebo na amostra produziu maior redução nas medidas de consumo de álcool que o uso dos fármacos do estudo, mas as diferenças entre os grupos não alcançaram significância estatística;
- Os grupos carbamazepina e carbamazepina-buspirona foram superiores ao placebo e à buspirona em reduzir a gravidade da dependência de álcool nos pacientes com dependência de álcool, no nível de tendência à significância.

## **11.2 Estudo 02**

- Não foi possível avaliar nesta metanálise, o efeito do uso de carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas no alcoolismo para a manutenção da situação de abstinência, nem para alcançar o controle sobre o consumo de álcool;
- O uso da carbamazepina diminuiu a intensidade no consumo de álcool, mas aumentou o risco do paciente abandonar o tratamento, nos estudos;
- O uso da buspirona não mostrou ser mais efetivo que o placebo no tratamento de prevenção de recaídas no alcoolismo para a meta terapêutica de manter o paciente abstinente, nem em adiar retorno ao consumo de álcool;
- O tratamento com a BSP produziu maior redução que o placebo no número de dias de ingestão de álcool e na quantidade de álcool ingerida nos dias de consumo, sugerindo que o fármaco pode ser benéfico para os pacientes que desejam alcançar o controle sobre o consumo moderado;
- Não foi possível avaliar o efeito da buspirona sobre outras medidas de frequência de consumo de álcool, utilizadas para aferir o controle sobre o consumo moderado.

- O uso de buspirona reduziu o risco do paciente abandonar o tratamento, e diminuiu também a gravidade da dependência de álcool, e a intensidade dos sintomas de ansiedade e de depressão na comparação com placebo.

## **REFERÊNCIAS**

## 11 REFERÊNCIAS

ABRAMSON, J. H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. **Epidemiol perspect innov**, v. 1, p. 6, 2004.

ACHUNINE, G., TAYLOR, D. M. Drugs for alcohol dependence **Medicine**, v. 40, n. 12, p. 686-687, 2012.

AIT-DAOUD, N.; MALCOLM JR., R, J.; JOHNSON, B. A. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. **Addictive Behaviors**, v. 31, p. 1628-1649, 2006.

ALBANESE, A. P. Management of Alcohol Abuse. **Clinics in Liver Disease**, v. 16, n. 4, p. 737-762, 2012.

ALMEIDA, L. M.; COUTINHO, E. S. F. Prevalência de consumo de bebidas alcoólicas e de alcoolismo em uma região metropolitana do Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 23-9, 1993.

ALMEIDA-FILHO, N.; LESSA, I.; MAGALHÃES, L.; ARAÚJO, M. J.; AQUINO, E; KAWACHI, I. *et al* Alcohol drinking patterns by gender, ethnicity, and social class in Bahia, Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 38, n. 1, p. 45-54, 2004.

AMATO, L.; MINOZZI, S.; DAVOLI, M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, 2011.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; FILHO, D. Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 23, n. 4, p. 233-42, 2001.

ANTON, R. F.; O'MALLEY, S. S.; CIRAULO, D. A.; CISLER, R. A.; COUPER, D.; DONOVAN, D. M.; GASTFRIEND, D. R.; HOSKING, J. D.; JOHNSON, B. A.; LOCASTRO, J. S.; LONGABAUGH, R.; MASON, B. J.; MATTSON, M. E.; MILLER, W. R.; PETTINATI, H. M.; RANDALL, C. L.; SWIFT, R.; WEISS, R. D.; WILLIAMS, L. D.; ZWEBEN, A. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. **JAMA** 295:2003–2017, 2006.

APA - **American Psychiatric Association**. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. Ed. Washington DC: American Psychiatric. Association, 1994.

ATIGARI, O. V.; KELLY, A. M.; JABEEN, Q.; HEALY, D. New onset alcohol dependence linked to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. **Int J Risk Saf Med**, v. 25, n. 2, p. 105-9, 2013.

ANTON, R. F.; O'MALLEY, S. S.; CIRAULO, D. A. *et al.* Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence: the Combine study: a randomized controlled trial. **J Am Med Assoc**, v. 295, n. 17, p. 2003-17, 2006.

AZRIN, N. H.; SISSONS, R. W.; MEYER, R. J. *et al.* Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. **J Behav Ther Exp Psychiatry**, v. 13, n. 2, p. 105-112, 1982.

BALTIERI, D. A.; DARÓ, F. R.; RIBEIRO, P. L.; DE ANDRADE, A. G. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. **Addiction**. 103 (12):2035-44, 2008.

BODEN, J. M. AND FERGUSSON, D. M. Alcohol and depression. **Addiction**, 106: 906–914, 2011.

BRADY, K. T.; MYRICK, H.; HENDERSON, S.; COFFEY, S. F. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: A pilot study. **Drug and Alcohol Dependence**, 67, 323 – 330, 2002.

BARRONS, R.; ROBERTS, N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, p. 153–167, 2010.

BARROS, Marilisa Berti de Azevedo et al. Prevalence of alcohol abuse and associated factors in a population-based study. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 4, 2007.

BECKER, H. C. Kindling in Alcohol Withdrawal. **Alcohol Health & Research World**, v. 22, n. 1, 1998.

BERGLUND, M.; THELANDER, S.; SALASPURO, M.; FRANCK, J.; ANDRÉASSON, S.; ÖJEHAGEN, A. Treatment of Alcohol Abuse: An Evidence-Based Review. **Alcoholism: Clinical And Experimental Research**, v. 27, n. 10, 2003.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L.; HIGGINS, J.; ROTHSTEIN, H. **Comprehensive Meta-analysis Version 2**. Englewood: Biostat, 2005.

BOUCHER, Y. E. E.; HARWOOD, J.; SACKS, J. J. *et al.* Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006. **Am J Prev Med**, v. 41, n. 5, p. 546–7, 2011.

BOUZA, C.; ANGELES, M.; MAGRO, A.; MUÑOZ, A.; AMATE, J. M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. **Addiction**, v. 99, n. 7, 811–28, 2004.

BRASIL. Estados. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ba#>. Acessado em 28 de jul de 2013.

BREWER, C. Supervised disulfiram is more effective in alcoholism than naltrexone or acamprosate or even psychotherapy: how it works and why it matters. **Addiction**, v. 17, n. 4, p. 222–233, 2005.

BREWER, R. D.; SWAHN, M. H. Binge drinking and violence. **JAMA** 294 (5) 616-618, 2005.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 61, 3B, p. 777-81, 2003.

BRUNNING, J.; MUMFORD, J. P.; KEANEY, F. P. Lofexidine in alcohol withdrawal states. **Alcohol Alcohol**.v21, n. 2, p. 167-70, 1986.

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

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3, p. 777-781, 2003.

BUCK, H. J, HARRIS, R. A. Neuroadaptive responses to chronic ethanol. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 15, p. 460-470, 1991.

BUTLER, D.; MESSIHA, F. S. Alcohol Withdrawal and carbamazepine. **Alcohol Int Biomed J**, v. 3, p. 113-129, 1986.

CARBENITE, L. O alcoolismo no Brasil e as dificuldades na área – epidemiologia e prevenção. **J Bras Psiq**, v., 31, p. 89-112, 1982.

CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A. I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas no Brasil – 2001. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de

Medicina e SENAD – Secretaria Nacional Antidrogas, Presidência da República, Gabinete de Segurança Nacional, 2002.

CASSWELL, S.; THAMARANGSI, T. Reducing harm from alcohol: call to action. **Lancet**, 373: 2247–57, 2009.

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

CHILD III, C. G. **The liver and portal hypertension**. W. B. Saunders, Philadelphia, 1964.

CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. **JAMA**, v. 267, p. 1244-1252, 1992.

CORRÊA-FILHO, J. M.; BALTIERI, D. A. Psychosocial and clinical predictors of retention in outpatient alcoholism treatment. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 34, p. 413-421, 2012.

DEITRICH, R. A, DUNWIEDDIE, T. V.; HARRIS, R. A.; ERWIN, V. G. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. **Pharmacological Reviews** v. 41, p. 489-536, 1989.

DE OLIVEIRA, I. R.; DA ROCHA, F. P.; LEDO-PEREIRA, E. A., AQUINO, A. M; RIBEIRO, M. G.; MELO, A. combined carbamazepine-buspirone treatment of alcohol dependence. **J Clin Psychiatry**, v. 54, p. 488, 1993.

DE SOUSA, A.; DE SOUSA, A. Naltrexone versus disulfiram: a one year follow up of alcohol dependence treatment. **Alcohol Alcohol**, 39:p528–531, 2004.



DE SOUSA A, DE SOUSA A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. **Alcohol Alcohol**. 40:p545–548, 2005.

DE SOUSA, A.; DE SOUSA, J.A.; KAPOOR, H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. **J Subs Abuse Treatment**. 34:p460–463, 2008.

DE SOUSA, A. An open randomized trial comparing disulfiram and naltrexone in the management of adolescents with alcohol dependence. **J Substance Use**. 13(6):p382–388, 2008.

DE SOUSA, A. The Pharmacotherapy of Alcohol Dependence: A State of the Art Review. In: SINGH, A. R.; SINGH, S. A. (org.). **Psychopharmacology Today: Some Issues**, MSM, 2010.

DORUS, W.; OSTROW, D. G.; ANTON, R.; CUSHMAN, P.; COLLINS, J. F.; SCHAEFER, M.; CHARLES, H .L.; DESAI, P.; HAYASHIDA, M., MALKERNEKER, U.; WILLENBRING, M.; FISCELLA, R.; SATHER, M. R.; Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. **JAMA**, v. 262, p. 1646–1652, 1989.

DRANITSARIS, G.; SELBY, P.; NEGRETE, J. Meta-analyses of placebo-controlled trials of acamprosate for the treatment of alcohol dependence: impact of the combined pharmacotherapies and behavior interventions. **J Addict Med**, v. 3, n. 2, p. 74–82, 2009.

EYER, F.; SCHRECKENBERG, M.; HECHT, D.; ADORJAN, K.; SCHUSTER, T.; FELGENHAUER, N.; PFAB, R.; STRUBEL, T.; ZILKER, T. Carbamazepine and Valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. **Alcohol Alcohol**, 46:177-84, 2011.

FABRE, L. F. Buspirone in the management of major depression. **J Clin Psychol** 27:455-456, 1990.

FAWCETT, J.; KRAVITZ, H.M.; MC GUIRE, M.; EASTON, M.; ROSS, J.; PISANI, V.; FOGG, L. F; CLARK, D. WHITNEY, M.; KRAVITZ, G.; JAVAID, J.; TEAS, G. Pharmacological treatments for alcoholism: revisiting lithium and considering buspirone. **Alcohol Clin Exp Res.** 24(5):666-74, 2000.

FEENEY, G.; YOUNG, R.; CONNOR, J.; TUCKER, J.; MCPHERSON, A., Cognitive behavioural therapy combined with the relapse-prevention medication acamprosate: are short-term treatment outcomes for alcohol dependence improved? **Austr NZ J Psychiatry**, v. 36, p. 622–628, 2002.

FEENEY, G. F. X.; CONNOR, J. P.; YOUNG, M. C. D.; TUCKER, J.; MCPHERSON, A. Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioral therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: A single centre's experience with pharma-cotherapy. **Alcohol Alcoholism**, v. 41, p. 321-327, 2006.

FERGUSON, D. M.; BODEN, J. M.; HORWOOD, L. J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. **Arch Gen Psychiatry**, 66(3):260-6, 2009.

FERREIRA, P. B.; SANTOS, I, M. S.; FREITAS, R. M. Aspectos farmacológicos, efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores da buspirona. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 33, n. 2, p. 171-179, 2012.

FERRI, M.; AMATO, L.; DAVOLI, M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3. 2006.

FILHO, J. M. C.; BALTIERI, D. A. Psychosocial and Clinical Predictors of Retention in Outpatient Alcoholism Treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 34(4), 413–421,2012.

FLÓREZ, G.; GARCÍA-PORTILLA, P.; ALVAREZ, S.; SAIZ, P. A.; NOGUEIRAS, L.; BOBES, J. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. **Alcohol Clin Exp Res.** 32(7):1251-9, 2008.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini Mental State: A practical method for grading cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatric Res** v. 12, p. 189-198, 1975.

FULLER, R. K. Assessment of treatment outcome. **Alcohol Alcohol**, Suppl 1:519–522, 1991.

GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, (Supl I), p. 3-6, 2004.

GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; CARLINI, E.A. Uso De Drogas Psicotrópicas No Brasil: Pesquisa Domiciliar Envolvendo As 107 Maiores Cidades Do País – 2001. **Rev Latino-am Enfermagem**, 2005, v. 13, numero especial, p. 888-95, 2005.

GEORGE, D. T.; RAWLINGS, R.; ECKARDT, M. J.; PHILLIPS, M. J.; SHOAF, S. E.; LINNOILA, M. Buspirone Treatment of Alcoholism: Age of Onset, and Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxyindolacetic Acid and Homovanillic Acid Concentrations, But Not Medication Treatment, Predict Return to Drinking. **Alcohol Clin Exp Res.** 23(2):272-8, 1999.

GOA, K.L.; WARD, A.; BUSPIRONE, A. preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. **Drugs.** 32(2) 114-129,1986.

GRAEFF, F. G. Medicamentos ansiolíticos. In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia.** São Paulo: Atheneu, 1999.

GRANT, B. F.; STINSON, F. S.; DAWSON, D. A *et al.* Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. **Arch Gen Psychiatr** v. 61, p. 807–16, 2004.

HAMILTON, M. A Rating Scale for Depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, 1960.

HEILIG, M.; GOLDMAN, D.; BERRETTINI, W. *et al.* Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. **Nature**, v. 12, p. 670–84, 2011.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEK, J. J.; ALTMAN, D. G.; Measuring inconsistency in metaanalyses. **Br Med J**, v. 327, p. 557-560, 2003.

HOUGH, C.J.; IRWIN, R. P.; GAO, X. M.; CHUANG, D. M. Carbamazepine inhibition of N-methyl-D-aspartate-evoked calcium influx in rat cerebellar granule cells. **Journal of Pharmacology**, v. 276, p. 143–149, 1996.

HUNT, W. A.; BURNETT, L. W.; BRANCH, L. G. Relapse rates in addiction programas. **J Clin Psychol**, v. 27, p. 455-456, 1971.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. **Guideline for good clinical practice**. 2002

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.J.; GAVAGHAN, D.J.; MCQUAY, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin.Trials**, v. 17, p. 1–12, 1996.

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

JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N.; BOWDEN, C. L.; DICLEMENTE, C. C.; ROACHE, J. D.; LAWSON, K. et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. **Lancet** , 361, 1677 – 1685, 2003.

JOHNSON, BA.; ROSENTHAL, N; CAPECE, J. A. et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A Multi-site randomized con-trolled trial. **J Am Med Assoc** 298:1641-1651. 2007.

JOHNSON, B. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. **Biochemical pharmacology**, v. 75, p., 34-56, 2008.

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.

JORGE, M. R.; MASUR, J. The Use of the Short-Form Alcohol Dependence Data Questionnaire (SADD) in Brazilian Alcoholic Patients. **British Journal of Addiction**, v. 80, n. 3, p. 301-305, 1985.

JØRGENSEN, C. H.; PEDERSEN, B.; TØNNESEN, H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. **Alcohol Clin Exp Res.** 35(10):1749-58, 2011.

KALYONCU, O. A.; BEYAZYUREK, M.; KURU, L.; YAZMAN, U. Double-blind comparative trial with carbamazepine vs. diazepam treatment of alcohol withdrawal. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, 6( 3), 1–2, 1996.

KANDEL, E.; SCHWARTZ, J.; JESSELL, T. **Principles of Neural Science** – 4th Edition. New York : McGraw Hill, 2000.

KAPTCHUK, T. J.; SHAW, J.; KERR, C. E. et al. "Maybe I made up the whole thing": placebos and patients' experiences in a randomized controlled trial. **Cult Med Psychiatry**, 33: 382–411, 2009.

KESSLER, R. C.; CRUM, R. M.; WARNER, L. A.; NELSON, C. B.; SCHULENBERG, J.; ANTHONY, J. C. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**. 54:313-321, 1997.

KHAN, A.; DETKE, M.; KHAN, S. R.; MALLINCKRODT, C. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. **J Nerv Ment Dis** 191:211–218, 2003.

KIEFER, F.; JAHN, H.; TARNASKE, T. *et al.* Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 92-9. 2003.

KOETER, M. W. J.; VAN DEN BRINK, W.; LEHERT, P. Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. **J Subst Abuse Treat**, v. 39, n. 3, p. 218–26, 2010.

KOOB, G. F. **Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways**. V. 231, Tips, 1992.

KOOB, G. F. The neurocircuitry of addiction: implications for treatment. **Clin Neurosci Res**, v. 5, p. 89–101, 2005.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. - Neurocircuitry of Addiction. **Neuropsychopharmacology reviews**, v. 35, p. 217–238, 2010.

KOOB, G.F. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. **Curr. Top. Behav. Neurosci**, v. 13, p. 3-30, 2013.

KRANZLER, H.R.; BURLESON, J.A.; DEL BOCA, F.K.; BABOR, T.F.; KORNER, P.; BROWN J; BOHN, M. J. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. **Arch Gen Psychiatry**. 51(9):720-31, 1994.

KRANZLER, H. R.; VAN KIRK, J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. **Alcohol Clin Exp Res**. 25(9):1335-41, 2001.

KRANZLER, H. R.; Evidence based treatments for alcohol dependence: new results and new questions, **JAMA**, v. 295, p. 2075-2076, 2006.

KRANZLER, H. R.; GAGE, A. Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients: summary of results from three pivotal trials. **Am J Addict**, v. 17, n. 1, p. 70-6, 2008.

KRAVITZ, H. M.; FAWCETT, J.; MCGUIRE, M.; KRAVITZ, G. S.; WHITNEY, M. Treatment attrition among alcohol-dependent men: is it related to novelty seeking personality traits? **Journal of clinical psychopharmacology**, 19(1):51-6, 1999.

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

LESCH, O.; WALTER, H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. **Alcohol & Alcoholism**, v. 31, p. 63-67, 1996.

LIMA, C. T.; FREIRE, A. C. C. SILVA, A. P. B.; TEIXEIRA, R. M.; FARREL, M. PRINCE, M. Concurrent and construct validity of the AUDIT in an urban Brazilian sample. **Alcohol Alcohol**, v. 40, n. 6, p. 584-9, 2005

LINGFORD-HUGHES, A.; WELCH, S. J.; NUTT, D. J. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity:

recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **J Psychopharmacol**, v. 18, p. 293–335, 2004.

LINGFORD-HUGHES, A. R.; WELCH, S.; PETERS, L.; Nutt, D. J. British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. **J Psychopharmacol**; v. 26, 899-952, 2012.

LITTEN, R.; CASTLE, I.; JEN, P.; FALK, D.; RYAN, M.; FERTIG, J.; CHEN, C. M.; YI, H. Y. The Placebo Effect in Clinical Trials for Alcohol Dependence: An Exploratory Analysis of 51 Naltrexone and Acamprosate Studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, p. 1–10, 2013., 2013.

LIU, X.; WEISS, F. Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotrophin-releasing factor and opioid mechanisms. **J Neurosci**, v. 22, p. 7856–61, 2002.

LOANE, C.; POLITIS, M. Buspirone: What is it all about? **Brain Res**, v. 1461, p. 111-118, 2012.

LONGO, L. P.; CAMPBELL, T.; HUBATCH, S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. **Journal of Addictive Diseases**, 21, 55 – 64, 2002.

LUTY, J. What works in alcohol use disorders?. **Advances in Psychiatric Treatment**, , v. 12, p. 13-22, 2006.

MALCOLM, R.; BALLINGER, J. C.; STURGES, E. T. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. **Am J Psychiatry**, v. 146, p. 617-621, 1989.



MALCOLM, R.; ANTON, R. F.; RANDALL, C. L.; JOHNSTON, A.; BRADY, K.; THEVOS, A. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatients alcoholics. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 16, p. 1007-1013, 1992.

MALCOLM, R.; MYRICK, H.; BRADY, K. T.; BALLENGER, J. C. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. **The American Journal on Addictions**, v. 10, (Suppl.), p. 16-23, 2001.

MALCOLM, R.; MYRICK, H.; ROBERTS, J.; WANG, W.; ANTON, R. F.; BALLENGER, J. C. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. **Journal of General Internal Medicine**, v. 17, p. 349-355, 2002.

MALEC, E.; MALEC, T.; GAGNÉ, M. A.; DONGIER, M. Buspirone in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. **Alcohol Clin Exp Res**. 20(2):307-12, 1996.

MALLAT-TOSTES, L. R. Alcoolismo: rápida indução do “beber controlado” pela associação carbamazepina-buspirona. **J Bras Psiq**, v. 39, p. 285-292, 1990.

MALLINCKRODT, C. H.; ZHANG, L.; PRUCKA, W. R.; MILLEN, B. A. Signal detection and placebo response in schizophrenia: parallels with depression. **Psychopharmacol Bull** 43:53 –72, 2010.

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

MANN, K.; LEHERT, P.; MORGAN, M. Y. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 28, n. 1, p. 51–63, 2004.

MARTIN, G. W.; REHM, J. The Effectiveness of Psychosocial Modalities in the Treatment of Alcohol Problems in Adults: A Review of the Evidence. **Can J Psychiatry**, v. 57, n. 6, p. 350-358, 2012.

MASON, B. J.; LEHERT, P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 3, n. 3, p. 497–508, 2012.

MASON, B. J.; Rationale for combining acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, **J Stud Alcohol**, v. 15, p. 148-156, 2005.

MAYO-SMITH, M. F. Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal: A Meta-analyses and Evidence Based Practice Guideline. **JAMA**, v. 278, n. 2, 1997.

MCBRIDE, W. J.; MURPHY, J. M.; LUMENG, L.; LI, T. K. Serotonin and ethanol preference. In: Galanter, M. (ed) **Recent Developments in Alcoholism: Treatment Research**, v. 7. New York: Plenum Press, p. 187-209, 1989.

MENDOZA-SASSI, R. A.; BERIA, J. U. Prevalence of alcohol use disorders and associated factors: a population-based study using AUDIT in Southern Brazil. **Addiction**, v. 98, n. 6, p. 799-804, 2003.

MENEZES, P. R. Validade e confiabilidade das escalas de avaliação em psiquiatria. **Rev Psiq Clin**, v. 25, n. 5, p. 26-37, 1998.

MILLER, W. R.; WILBOURNE, P. L. A methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. **Addiction**, v. 97, p. 265 – 277, 2002.

MILLER, F. G.; KAPTCHUK, T. J. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. **J R Soc Med**, 101: 222–25, 2008.

MIRANDA C. **Composite international diagnostic interview (CIDI) - versão para o português**. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1992.

MONTEIRO, M. G.; MONTEIRO, M. A.; SANTOS, B. R. Detenção do alcoolismo na população geral através do questionário CAGE: o que mudou em cinco anos? **Revista ABP-APAL**, v. 13, p. 45-48, 1991.

MOORE, R. A.; AUBIN, H.J. Do placebo response rates from cessation trials inform on strength of addictions? **Int J Environ Res Public Health**, 9:192–211, 2012.

MOREIRA, E. C. Farmacoterapia do Alcoolismo e dos Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias Psicoativas. *In*: SENA, E. P.; MIRANDA-SCIPPA, A.; QUARANTINI, L. C. OLIVEIRA, I. R. **Irismar: Psicofarmacologia Clínica**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011.

MUELLER, T.I.; STOUT, R.L.; RUDDEN, S.; BROWN, R.A.; GORDON, A.; SOLOMON, D.A.; RECUPERO, P.R. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. **Alcohol Clin Exp Res**. 21(1):86-92, 1997.

NARANJO, C. A; SELLERS, E. M. Serotonin uptake attenuate ethanol intake in problem drinkers. *In*: Galanter M (ed.) **Recent Developments in Alcoholism: Treatment Research**. V. 7. New York: Plenum Press, p. 255-266, 1990.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Alcohol Use and Alcohol Use Disorders in the United States, A 3-Year Follow-Up: Main Findings from the 2004–2005 Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). **Alcohol Epidemiologic Data Reference Manual**, v. 8, n. 2, 2010.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Alcohol and development in youth: a multi-disciplinary overview. **Alcohol Res Health**. 28(3):175, 2005.

NUNES, E.; LEVIN, F. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence. **JAMA: the journal of the American Medical**, 291(15), 1887–1896, 2004.

O'MALLEY, S. S.; JAFFE, A. J.; CHANG, G.; RODE, S.; SCHOTTENFELD, R.; MEYER, R. E.; ROUNSAVILLE, B. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. **Arch Gen Psychiatry**, v. 53, p. 217–224, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. (CID-10)**. São Paulo: Universidade de São Paulo; v. 1, 1997.

PEREIRA, M. O. Transtorno de ansiedade, dependência a álcool e benzodiazepínicos: comorbidade e aspectos clínicos em comum. **J Bras Psiq** v. 40, (sup. 1), p. 28S-31S, 1991.

POST, R. M. Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illness. In MELTZER, H. Y. (ed.) **Psychopharmacology: The third generation of progress**. New York: Raven Press, 1987.

DUPUY, H. J. The psychological general well-being (PGWB) index. In: WENGER, N. K.; MATTSON, M. E.; FURBERG, C. D.; ELINSON, J. (org) **Assessment of Quality of Life in Clinical Trials**. New York : **Le Jacq Publishing**, p. 170–183, 353–356, 1984.

RAISTRICK, D.; DUNBAR, G.; DAVIDSON, R. Development of a questionnaire to measure alcohol dependence. **British Journal of the Addiction**, v. 78, p. 89-95, 1983.

RAMOS, S. P.; WOITOWITZ, A. B. From one beer with friends to alcohol dependence: a synthesis about our knowledge of this path. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, (supl. I), p. 18-22, 2004.

REGIER, D. A.; FARMER, M. E.; RAE, D. S.; LOCKE, B.Z.; KEITH, S. J.; JUDD, L. L.; GOODWIN, F. K. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**. 264:2511-2518, 1990.

RICKELS, K.; SCHWEIZER, E. Current pharmacotherapy of anxiety and panic. In: MELTZER, H. Y. (ed.) **Psychopharmacology: The third generation of progress**. New York: Raven Press, 1987.

ROSENTHAL R. N.; GAGE, A.; PERHACH, J. L.; GOODMAN, A. M. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence. **J Addict Med**; v. 2, n. 1, p. 40–50, 2008.

RÖSNER, S.; HACKL-HERRWERTH, A.; LEUCHT, S.; LEHERT. P.; VECCHI, S.; SOYKA, M. Acamprosate for alcohol dependence. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 9, p. 1–118, 2010.

RUBY, C. L.; ADAMS, C. A.; KNIGHT, E. J.; NAM, H. W.; CHOI, D. S. An essential role for adenosine signaling in alcohol abuse. **Curr Drug Abuse Rev.**, v. 3, n. 3, p. 163-74, 2010.

SANTANA, V. S.; ALMEIDA-FILHO, N. Aspectos epidemiológicos do alcoolismo. In: RAMOS, S. P.; BERTOLOTE, J. M. (eds.) **Alcoolismo Hoje**, Porto Alegre: Porto Alegre, 1990.

SARI, Y.; JOHNSON, V. R.; WEEDMAN, J. M. Chapter 10 -Role of the Serotonergic System in Alcohol Dependence: From Animal Models to Clinics. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 98, p. 401-443, 2011.

SELVAGE, D. Roles of the locus coeruleus and adrenergic receptors in brain-mediated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to intracerebroventricular alcohol. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 36, n. 6, p. 1084-90, 2012.

SCHUCKIT, M. A. Alcohol-use disorders. **Lancet**, v. 373, n. 9662, p.492-501, 2009.

SOYKA, M.; KRANZLER, H. R.; BERGLUND, M.; GORELICK, D.; HESSELBROCK, V.; JOHNSON, B. A.; MOLLER, H. J.; The WFSBP task force on treatment guidelines for substance use disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 6-23, 2008.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

STRAHLENDORF, H. K.; STRAHLENDORF, J. C. Ethanol supression of lócus coeruleus neurons: relevancy to the fetal alcohol syndrome. **Neurobehav Toxicol Teratol**, v. 5, p. 221-224, 1983.

SWIFT, R. Emerging approaches to managing alcohol dependence. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 6, n.5, (suplem 3), p. s12-22, 2007.

THE COCHRANE COLLABORATION. **Review Manager (Revman). v5.1 for Windows**. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, 2011.

TOLLEFSON, G. D. The association of buspirone and its metabolite 1-pyrimidinylpiperazine in the remission of comorbid anxiety with depressive features and alcohol dependency. **Psychopharmacol Bull**, v. 27, p. 163-170, 1990.

TUNNICLIFF, G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. **Pharmacol Toxicol**, v. 69, p. 149-156, 1991.

VENGELIENE, V.; BILBAO, A.; MOLANDER, A.; SPANAGEL, R. Neuropharmacology of alcohol addiction. **British Journal of Pharmacology**, v. 154, p. 299–315, 2008.

WANG, R. I. H.; WIESEN, R. L.; TREUL, S.; STOCKDALE, S. A Brief Anxiety Rating Scale in Evaluating Anxiolytics. **Journal of Clinical Pharma**, v. 16, p. 99–105, 1976.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Geneva; WHO, 1989.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Geneva, 2010.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Brazil socioeconomic context alcohol consumption, data source United Nations, data range: 1990 - 2006. Geneva, 2011.

YAHN, S. L.; WATTERSON, L. R.; OLIVE, M. F. Safety and Efficacy of Acamprostate for the Treatment of Alcohol Dependence. **Substance Abuse: Research and Treatment**, v. 6, p. 1–12, 2013.