

UNDERGRADUATE RESEARCH

Tratamento Farmacológico da Dependência do Álcool com os Medicamentos Dissulfiram, Naltrexona e Acamprosato

ANA LUCIA SIMÕES DA SILVA

ELIANE NAYARA SALINOS DE SOUSA

GUIDIANE GUEDES DOS SANTOS

LORRANA CARVALHO MUSSURI

MACLYNE STEFFANY MENDONÇA ARAÚJO

SEBASTIANA THAYZ DA SILVA FERREIRA

Acadêmicas de Farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas

Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

PAULO HENRIQUE FREITAS DA SILVA

Docente e orientador do departamento de farmácia

Faculdade Estácio do Amazonas

Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

Abstract

Alcoholism is a problem that is increasingly highlighted and stimulates several changes that can trigger various diseases that can even lead to the death of the individual. Pharmacotherapy is an effective alternative for the treatment of alcohol dependence. Nowadays the best-known drugs are disulfiram, naltrexone, and acamprosate. Thus, this study aimed to present and describe the main pharmacological protocols used in the treatment of alcoholism, more specifically addressing the mechanisms of action of the drugs studied, analyzing the interactions and adverse effects of these drugs and clarifying, the guidelines for use directed to the drugs studied. For this, a literature review was carried out based on data collected in the main scientific data bases such as Scielo - Scientific Electronic Library on Line, Medline - Online Medical Literature Search and Analysis System, PubMed and Google Scholar where based on inclusion and exclusion criteria 17 articles were selected. As a result, it was observed that each drug has a different action and, in some cases, may be complementary, with disulfiram being an alcohol

sensitizer, opioid antagonist naltrexone, and glutamate receptor co-agonist acamprosate. It was concluded that acamprosate and naltrexone are important drugs in the treatment of alcoholism dependence and in some circumstances, disulfiram can also be effective and that pharmacological treatment can be an adjunct in the treatment scenario against alcoholism.

Keywords: Alcoholism, Treatment, Pharmacotherapy

Resumo

Nos dias atuais o alcoolismo é um problema que cada vez mais vem se destacando e estimula diversas alterações podendo desencadear diversas doenças que podem até levar ao óbito do indivíduo. A farmacoterapia trata-se de uma alternativa eficaz para o tratamento da dependência do álcool. Hoje os fármacos mais conhecidos são o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato. Assim este estudo teve como objetivo apresentar e descrever os principais protocolos farmacológicos utilizados no tratamento do alcoolismo mais especificamente abordando os mecanismos de ação dos fármacos estudados, analisando as interações e efeitos adversos destes fármacos e esclarecendo as orientações de utilização direcionadas aos fármacos estudados. Para isto realizou-se uma revisão de literatura com base em dados coletados nas principais bases científicas de dados tais como Scielo – Scientific Electronic Library On Line, Medline – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, PubMed e Google Acadêmico onde com base nos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos. Como resultados observou-se que cada fármaco tem uma ação diferente e em alguns casos podem ser complementares, sendo o dissulfiram um sensibilizante ao álcool, a even lead to the death of the individual naltrexona antagonista de opioides e o acamprosato co-agonista de receptores de glutamato. Concluiu-se que o acamprosato e a naltrexona são fármacos importantes no tratamento da dependência do alcoolismo e em algumas circunstâncias o dissulfiram também pode ser eficaz e que o tratamento farmacológico pode coadjuvante no cenário de tratamento contra o alcoolismo.

Palavras-Chave: Alcoolismo; Tratamento do alcoolismo; Farmacoterapia

1 INTRODUÇÃO

A longo prazo o alcoolismo estimula as alterações em diversos sistemas de neurotransmissores, dentre eles ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), dopamina e norepinefrina. Desta forma verificou-se que pesquisadores buscam opções de farmacoterapias alternativas para tratar estas alterações, com o intuito de reduzir a ansia e compulsões para a ingestão de álcool (CALLADO, 2014).

Além desses efeitos ainda é conhecido que o consumo abusivo de álcool promove o desenvolvimento da chamada síndrome de Wernicke-Korsakoff, ocasionada pela inibição da absorção de tiamina (vitamina B1). Essa síndrome ocorre em decorrência da interferência do álcool no processo de transporte ativo que leva a absorção de tiamina, e por ocasionar lesões hepáticas que prejudicam o armazenamento e fosforilação da mesma, assim, a falta de vitamina B1 propicia o desenvolvimento de distúrbios neurológicos levando a lesões de nível psíquico, sensitivo e motor (THOMAZ *et al*, 2014).

Para o sucesso do tratamento do alcoolismo é necessário que as intervenções realizadas possibilitem que o indivíduo compreenda pelo que está passando, além das ações realizadas para que os problemas relacionados ao seu comportamento sejam resolvidos. Dentre os tratamentos relacionados estão as entrevistas motivacionais que têm o objetivo de estimular que o indivíduo, realizar intervenções instantâneas para motivar comportamentos mais saudáveis, desintoxicação para os sintomas de abstinência e dentre outros (MASTERS, 2014).

Utiliza-se a farmacoterapia como um método que tem como principal objetivo o tratamento de pacientes alcoólatras, com o intuito de reintegrá-lo à sua vida social, entretanto a eficácia do tratamento depende, ainda, da sua autoestima e dedicação. Trata-se a Síndrome de Abstinência Alcoólica - SAA por meio de medicamentos que podem ser

associados a grupos de apoio chamado de Alcoólicos Anônimos, por exemplo. Dentre os medicamentos que se destacam estão o dissulfiram, o acamprosato e a naltrexona (VARELLA; JARDIM, 2009). Na década de 1950 foi aprovado o Dissulfiram (DSF) pela *Food and Drug Administration* (FDA), como medicamento pioneiro no tratamento da dependência do álcool, na década de 1950. (CORDIOLI, 2011)

Considerando o que já foi exposto esta pesquisa buscará revisar a literatura no intuito de entender como esses fármacos são utilizados no tratamento do alcoolismo, detalhando os seus mecanismos, contraindicações e efeitos colaterais.

Assim verifica-se uma clara percepção por parte dos profissionais da saúde pública da necessidade de diretrizes para abordar pessoas com problemas pela dependência de álcool em sua prática cotidiana.

Assim esta pesquisa justifica-se pela necessidade de levantar dados que possam auxiliar no esclarecimento à área de farmacologia sobre a eficácia do tratamento de pessoas que possuem problemas relacionados a dependência do álcool com o uso do dissulfiram, naltrexona e acamprosato.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Apresentar e descrever os principais protocolos farmacológicos utilizados no tratamento do alcoolismo.

2.2 Objetivos Específicos

- Abordar os mecanismos de ação dos fármacos estudados;
- Analisar as interações e efeitos adversos destes fármacos;
- Esclarecer as orientações de utilização direcionadas aos fármacos estudados.

3 METODOLOGIA

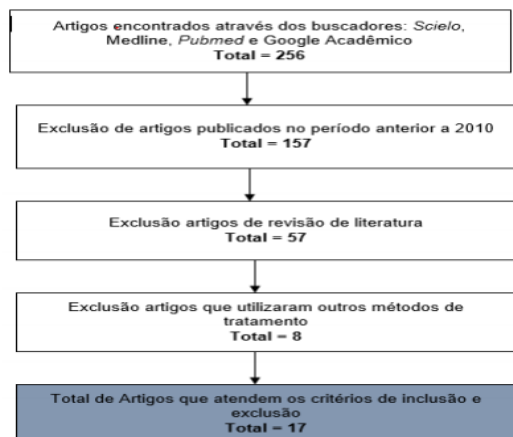
A presente pesquisa tratou-se de uma revisão bibliográfica sistemática, que buscará observar de forma retrospectiva a literatura, com o intuito

de responder a questão norteadora: “De que forma os fármacos Dissulfiram, Acamprosato e Naltrexona podem auxiliar no tratamento do alcoolismo?”, e atender os objetivos gerais e específicos da pesquisa. Os dados foram coletados através das principais bases de dados científicos tais como Scielo – *Scientific Electronic Library On Line*, Medline – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, PubMed e Google Acadêmico, respeitando os critérios de inclusão e exclusão. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores na língua portuguesa: alcoolismo, tratamento do alcoolismo, dissulfiram, naltrexona e acamprosato e as combinações entre os termos e na língua inglesa *alcoholism, pharmacotherapeutic treatment, disulfiram, naltrexone e acamprosate*.

Os dados foram tabulados e seus dados quantificados através de tabelas a considerando as suas palavras chave e outros dados tais como o resumo. Após a tabulação os dados serão analisados qualitativamente através da comparação entre os artigos pesquisados e posteriormente selecionados para que sejam tabulados na revisão de literatura. Após a seleção dos resultados que serão utilizados para a pesquisa, será realizada a síntese dos dados através do fichamento. Os dados sintetizados serão documentados e analisados na revisão de literatura proposta.

Como critério de inclusão foram utilizados artigos publicados no período de 2010 à 2020, artigos originais, em língua portuguesa e inglesa, que tratem o alcoolismo, tratamento do alcoolismo e o uso do dissulfiram, naltrexona e acamprosato no tratamento do alcoolismo e para exclusão foram excluídas teses, dissertações e materiais informativos, conforme demonstra a figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos para estudo

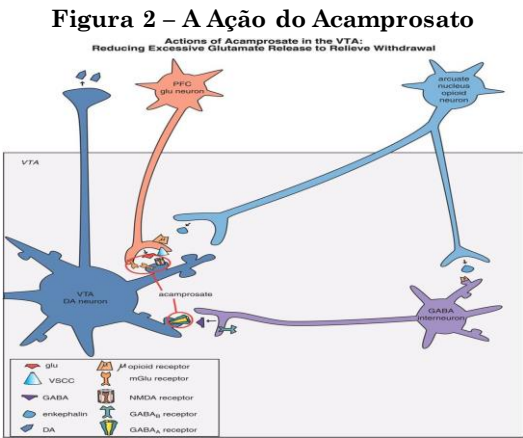


Fonte: Elaborado pelos próprios autores, 2020.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O álcool é a substância depressora do que é mais utilizada, pois o mesmo é absorvido de forma mais rápida pelo estômago e intestino delgado e a partir daí ocorre a distribuição na água total do corpo. Não se conhece exatamente como funciona o seu mecanismo de ação, porém acredita-se que pode estar relacionado com os seus efeitos perturbadores sobre todas as funções moleculares do corpo, incluindo as vias sinalização do sistema nervoso central (MASTERS, 2014; TOY et al., 2015).

A FDA aprova apenas três fármacos para a utilização no tratamento da dependência do álcool que são o acamprosato, dissulfiram e naltrexona. O acamprosato é um concorrente dos receptores NMDA, ativa os receptores GABAA, e o seu efeito buscar postegar o sentimento de necessidade do álcool no corpo. Quando utilizado paralelamente com o dissulfiram este último tem o intuito de aumentar a eficácia do acamprosato sem que nenhuma interação farmacológica ocorra, ou pelo menos ainda não tenha sido observada pela ciência (SCHUCKIT, 2012).



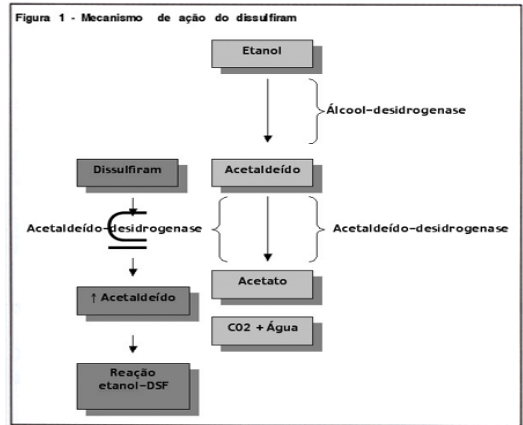
Fonte: <https://doctorlib.info/ophthalmology/vaughan-asbury-general-ophthalmology/14.html>. Acesso em 02/11/2020

A pesar de que ainda não se conheça os mecanismos de ação mais precisos do acamprosato, percebe-se que eles envolvem uma boa modulação do sistema neurotransmissor glutamatérgico, contrariando o desequilíbrio entre os sistemas GABA e glutamatérgico associados com a apresentação crônica de álcool e sua abstinência (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION; NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 2015).

Witkiewitz, Saville, Hamreus (2012) constatarem que o acamprosato é um tratamento eficaz para a dependência do álcool e também bem tolerado pelas pacientes, pelo fato de que esse fármaco não tem potencial de abuso e por não ocorrer interações farmacológicas significativas com a maioria dos medicamentos que normalmente se utiliza para tratar a dependência do álcool e outros transtornos psiquiátricos.

Segundo Castro e Baltieri (2014) o dissulfiram é recomendado em casos somente para pacientes altamente motivados e desde que tenha apoio psicoterapêutico. Ainda destacam que o uso deste medicamento apenas reduz o consumo de álcool, entretanto não atuam na abstinência ou em possíveis recaídas.

Figura 3 – Mecanismo de ação do dissulfiram



Fonte: Castro e Baltieri, 2014.

O dissulfiram age bloqueando o segundo estágio do metabolismo do álcool, inibindo irreversivelmente a aldeído-desidrogenase causando acumulação de acetaldeído, que resulta em hipotensão, rubor, náuseas e vômitos. O objetivo do tratamento com o dissulfiram é causar uma aversão ao álcool, em vez de modular os seus efeitos neuroquímicos (JUNG; NAMKOONG, 2016).

Este fármaco provoca extremo desconforto em pacientes que consomem bebidas alcoólicas, embora tenha pouca eficácia como terapia individual (MASTERS, 2014).

Skinner et al., (2014) corroboram sobre o uso de álcool durante o tratamento com dissulfiram, pois a inibição da enzima ALDH pode durar até duas semanas após a suspensão de uso do fármaco, tornando importante o reforço, junto ao paciente, sobre as possibilidades de intoxicação do dissulfiram.

O mesmo autor ainda destaca que sobre os efeitos da interação do dissulfiram com álcool, que pode provocar taquicardia, confusão mental, dor de cabeça, vomito, desmaio, dor no peito, fraqueza, respiração difícil, suores, tontura e em casos extremos pode chegar até a morte.

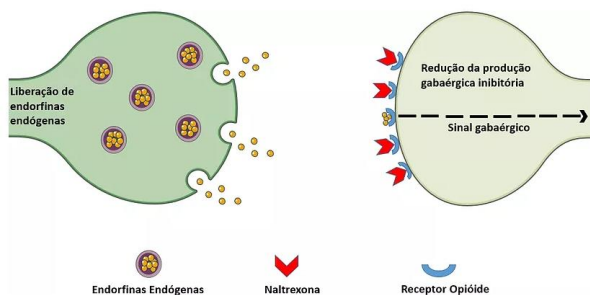
O Núcleo de Telesaúde de Santa Catarina ainda aponta que o uso de álcool no tratamento com dissulfiram pode ocasionar ataque cardíaco, confusão mental, perda da consciência. Pode ainda levar a

outras doenças como a hepatite e insuficiência hepática, recomendando-se, assim, a realizar ao monitoramento da função hepática trimestralmente.

A naltrexona é um antagonista dos opioides de ação relativamente longa e bloqueia os receptores de opioides μ . Há evidências de que a naltrexona bloqueie a ativação das vias dopaminérgicas cerebrais pelo álcool, que parecem ser fundamentais para a sensação de gratificação obtida pela ingestão da bebida alcoólica. A naltrexona não cura o alcoolismo e funciona melhor quando associada à terapia psicossocial (SCHUCKIT, 2012).

Latt (2012) descreve que a ação da naltrexona inibe a atividade excitatória glutamérgica, agindo em uma subclasse dos receptores de glutamato, sendo um co-agonista no receptor NMDA. Ressalta ainda que o acamprosato reduz a receptação do cálcio induzida pelo glutamato dos neurônios, que suprime as respostas condicionadas ao álcool em indivíduos dependentes.

Figura 4 – Mecanismo de Ação da Naltrexona na Dependência do Álcool



Fonte: <https://daniele92angelini.wixsite.com/naltrexona/blank-1>. Acesso em 02/11/2020.

De forma geral possui uma boa absorção oral, porém deve-se observar a questão da ingestão de alimentos concomitantemente, entretanto o acamprosato não é metabolizado sendo, expelido totalmente pelos rins, o que indica que não há interação farmacológica com outros medicamentos (STROMBERG, 2011).

5 CONCLUSÃO

Verificou-se que cada fármaco tem uma ação diferente e em alguns casos podem ser complementares, sendo o dissulfiram um sensibilizante ao álcool, a naltrexona antagonista de opioides e o acamprosato co-agonista de receptores de glutamato.

Em relação a literatura voltada ao tema, percebeu-se que os autores basicamente possuem a mesma consideração se forem comparados os estudos e até mesmo o resultado dos estudos chegando as mesmas considerações.

Alguns autores ainda citaram estudos que relacionam novos fármacos que podem ser utilizados no tratamento do alcoolismo, porém, estes estudos ainda muito breves e com pouca comprovação científica e por este motivo não considerados para esta pesquisa.

Acredita-se que os objetivos propostos para esta pesquisa foram alcançados, uma vez que todos os tópicos apontados foram aqui relacionados, podendo, então esta revisão apresentar e descrever os principais protocolos farmacológicos utilizados no tratamento do alcoolismo.

Com isto, conclui-se que o acamprosato e a naltrexona são fármacos importantes no tratamento da dependência do alcoolismo e em algumas circunstâncias o dissulfiram também pode ser eficaz e que o tratamento farmacológico pode coadjuvante no cenário de tratamento contra o alcoolismo.

REFERÊNCIAS

- CALLADO, L. F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. **Adicciones**, vol. 26, p. 360-370, 2014.
- CASTRO, L. A. BALTIERI, D. A. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. **Rev Bras Psiquiatr.** v. 26, n. 1, p. 43-46, 2014.
- CORDIOLI, A. V. **Psicofármacos- consulta rápida**. Artmed editora- Terceira Edição. Porto Alegre, 2011.
- ERDOZAIN, A. M.; CALLADO, L. F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. **Adicciones**, v. 26, p. 360-370, 2014.

Ana Lucia Simões da Silva, Eliane Nayara Salinos de Sousa, Guidiane Guedes dos Santos, Lorrana Carvalho Mussuri, Maclyne Steffany Mendonça Araújo, Sebastiana Thayz da Silva Ferreira, Paulo Henrique Freitas da Silva- **Tratamento Farmacológico da Dependência do Álcool com os Medicamentos Dissulfiram, Naltrexona e Acamprosato**

LATT, N. C. JURD, S. HOUSEMAN, J. WUTZKE, S. E. Naltrexone in alcohol dependence: a randomized controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. **MJA**, v. 176, p. 530-4, 2012.

MASTERS, S. B. Os alcoóis. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

SCHUCKIT, M. A. Etanol e metanol. In: BRUTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. São Paulo: Artmed, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 37, p. 361-369.

SKINNER, M. D. LAHMEK, P., PHAM, H. AUBIN, H. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a metanalysis. **Plos one**. v. 9, n. 2 1-15, 2014.

STAHL, S. M. **Fundamentos de Psicofarmacologia de Stahl: Guia de Prescrição**, 6ª. Ed, Porto Alegre: Artmed, 2019.

STROMBERG, M. F. MACKLER, A. S. VOLPICELLI, J. R. O'BRIEN, C. P. Effect of acamprosate and naltrexone, alone or in combination, on ethanol consumption. **Alcohol** v. 23, n. 2, p.109-16, 2011.

THOMAZ, K. C. V. et al. Alcoolismo e deficiência de tiamina associada à síndrome de Wernicke Korsakoff. **Revista Uningá**, vol. 20, n. 3, p. 94-100, 2014.

VARELLA, D.; JARDIM, C. **Guia Prático de Saúde e Bem-Estar**. Barueri: Gold, 2009. 6-63p.