



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
CENTRO BIOMÉDICO**

**A GABAPENTINA REDUZ A COMPULSÃO E O
CONSUMO DE ÁLCOOL, E MELHORA A ATENÇÃO
E A MEMÓRIA EM ALCOOLISTAS**

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

FERNANDO ANTÔNIO FURIERI

Orientador

Profa. Dra. ESTER MIYUKI NAKAMURA PALACIOS

Setembro de 2005

FERNANDO ANTÔNIO FURIERI

**A GABAPENTINA REDUZ A COMPULSÃO E O
CONSUMO DE ÁLCOOL, E MELHORA A ATENÇÃO
E A MEMÓRIA EM ALCOOLISTAS**

Dissertação de mestrado
apresentada ao programa de Pós-
Graduação em Ciências Fisiológicas
do Centro Biomédico da
Universidade Federal do Espírito
Santo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências Fisiológicas.

Setembro de 2005

Furieri, Fernando Antônio
A GABAPENTINA REDUZ A
COMPULSÃO E O CONSUMO DE ÁLCOOL, E
MELHORA A ATENÇÃO E A MEMÓRIA EM
ALCOOLISTAS/ Fernando Antônio Furieri. - 2005

128 f.

Orientador: Profa. Dra. Ester Miyuki
Nakamura Palacios.

Dissertação (mestrado) – Programa de
Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro
Biomédico, Universidade Federal do Espírito Santo.

1. Gabapentina, 2. álcool, 3. alcoolismo, 4.
síndrome de abstinência, 5. atenção, 6. memória,
7. funções executivas.

**A GABAPENTINA REDUZ A COMPULSÃO E O CONSUMO DE
ÁLCOOL, E MELHORA A ATENÇÃO E A MEMÓRIA EM
ALCOOLISTAS.**

FERNANDO ANTÔNIO FURIERI

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios - Orientadora, UFES

Prof. Dr. Ronaldo Ramos Laranjeiras - UNIFESP

Prof. Dr. José Guilherme Pinheiro Pires - UFES

**Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios
Coordenadora do PPGCF – UFES**

Setembro de 2005

**Dedico este trabalho a Shri Mataji Nirmala Devi;
À minha esposa Marlene e às minhas filhas
Nathalie, Letícia e Fernanda.**

Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios.

Aos professores, alunos e funcionários do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

A Industria de Manipulação Farmacêutica (IMAFAR) pela doação e preparo das medicações.

A minha família e amigos.

E a todos que de alguma forma colaboraram para a conclusão deste trabalho.



Peter-Paul Rubens "Baco" (1638-40) Museo Del Hermitage

O MITO DE DIONISIO

Antes da separação entre ciência e religião as soluções para os dramas vividos pelo homem vinham de uma só fonte de conhecimento. Em nossa civilização ocidental podemos resgatar a história deste tempo, através da mitologia greco-romana.

Na mitologia grega o mito de Dionísio, ou Baco como conhecido pelos romanos, é a história que fala dos transtornos mentais e de comportamento relacionados com o uso de álcool. Além de relatar o início prazeroso do contato com o álcool e toda a fascinação e drama vivido por Dionísio, ou por quem tem contato com bebidas alcoólicas, o mito nos conta como ele conseguiu a sua recuperação e resgate de suas possibilidades, assegurando para as pessoas a possibilidade de transformação, do reencontro com o divino, pela via do conhecimento, pela purificação da vontade, através do amor, do êxtase e do entusiasmo, de quando o homem comungado com a imortalidade torna-se herói e pode ultrapassar assim suas medidas e limitações.



Bendis Painter 360 BC. Classics Musean "Dionysus and a Maenad"

RESUMO

Este estudo examinou a eficácia da gabapentina no tratamento da síndrome de dependência e de abstinência tardia ao álcool, bem como também os efeitos deste tratamento em vários testes cognitivos que avaliam a atenção, a memória de curto prazo e as funções executivas em alcoolistas. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo cego, conduzido em um serviço municipal especializado com uma amostra de 60 pacientes (média de idade de 44 anos) dependentes do álcool (média de uso de 27 anos e de 17 doses ou 165-170 g por dia nos últimos 90 dias) do sexo masculino sem complicações clínicas ou psiquiátricas. Após seleção e tratamento da síndrome de abstinência aguda, segundo o consenso, por pelo menos 7 dias, 30 pacientes receberam gabapentina 300 mg duas vezes ao dia por via oral, e outros 30 receberam placebo durante 4 semanas. Após 28 dias de tratamento, o grupo gabapentina reduziu significativamente o número de doses por dia, as doses por consumo, a porcentagem de beber pesado, e, aumentou a porcentagem de dias em abstinência quando comparados ao placebo. O comportamento obsessivo-compulsivo diminuiu significativamente em ambos os grupos, sendo mais significativo para o grupo gabapentina para o automatismo. A insônia se apresentou em ambos os grupos, porém o grupo gabapentina usou menor quantidade de benzodiazepínicos. O desempenho cognitivo foi bastante prejudicado em todos os testes em ambos os grupos. Após 28 dias de tratamento, ambos os grupos apresentaram discretas melhoras na atenção avaliada por testes como os Blocos de Corsi, Toulouse-Pierón e D2, e também da memória de curto-prazo avaliada por testes como o de dígitos, blocos de Corsi, e a memória lógica imediata e tardia. No entanto, a gabapentina produziu uma melhora maior no processamento da atenção verbal e das memórias verbal e visuo-espacial. Os prejuízos das funções executivas avaliadas pelo teste de cartões de Wisconsin não foram modificadas ao final de 4 semanas de tratamento. Conclui-se que a gabapentina reduziu o consumo de álcool e diminuiu a compulsão do beber, favorecendo a permanência da abstinência e a melhora de algumas funções

cognitivas, sobretudo a atenção e a memória de curto-prazo, mas não modificou as disfunções frontais dos alcoolistas. Estes resultados, aliados à ausência de efeitos colaterais e a segurança do fármaco, sugerem a possibilidade de seu uso no tratamento na síndrome de dependência, bem como da abstinência tardia, do álcool.

ABSTRACT

This study examined the gabapentin efficacy in the dependence and protracted abstinence syndrome in alcoholics. Effects of this treatment on diverse cognitive tasks, examining attention, short-term memory and executive functions were also evaluated. In this purpose, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, was conducted in a municipal outpatient service on a sample of 60 male (aged in average 44 years) alcohol-dependent patients (mean of 27 years of alcohol use, 17 doses and 165-170 g per day of alcohol use in the last 90 days) free of significant medical or psychiatric condition. After screening and the treatment of the acute abstinence syndrome with diazepam and vitamins for at least 7 days, thirty patients received gabapentin at dose of 300 mg twice a day per os, and the other thirty received matching placebo tablets, for four weeks. After 28-days of treatment, gabapentin group reduced significantly the doses per day, the doses per drinking day, the % of heavy drinking day and increased the % of days in abstinence as compared to placebo. The obsessive compulsive behavior was reduced in both groups, but the automaticity was greatly decreased in gabapentin group. Insomnia was reported by both groups, but gabapentin group used less benzodiazepines. Cognitive performance was impaired in all tasks in both groups. After 28-days treatment there was a subtle, but significant, improvement in attention examined by Corsi blocks, Toulouse-Pierón and D2 tests, and also in short-term memory examined by Digit Span, Corsi blocks, immediate and delayed logical memory in both groups. Gabapentin, however, produced a greater improvement in the verbal attention and visuo-spatial and verbal short-term memory. Impairments in the executive functions examined by Wisconsin Sorting Card Test were not changed after 4 weeks of treatment. In conclusion gabapentin reduced alcohol intake and compulsive behavior for alcohol drinking, probably helping the maintenance of the abstinence. It also improved some of cognitive function, especially attention and short-term memory, but did not change frontal dysfunctions in alcoholics. Taking

account the absence of significant undesirable effects and a safe pharmacological profile, these results suggest gabapentin as a promising drug for alcohol dependence and protracted abstinence treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas dos pacientes do grupo placebo e gabapentina.....	58
Tabela 2	Tratamentos realizados anteriormente.....	59
Tabela 3	Padrão de ingestão de álcool e abstinência antes do início do estudo.....	61
Tabela 4	Pontuações do Mini-Exame do Estado Mental e da Escala de Avaliação Clínica de Sinais de Abstinência Alcoólica Revisada (CIWA-ar).....	62
Tabela 5	Resultados das análises entre-grupos e intra-grupos dos exames laboratoriais.....	63
Tabela 6	Efeitos colaterais.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Molécula da gabapentina
- Figura 2 Doses consumidas de bebidas alcoólicas
- Figura 3 Doses consumidas de bebidas alcoólicas por semana
- Figura 4 Porcentagem de dias de consumo acima de 5 doses (beber pesado)
- Figura 5 Porcentagem de dias em abstinência
- Figura 6 Doses de diazepam empregadas
- Figura 7 Pontuações totais obtidas na aplicação da escala traduzida para a compulsão ao uso de bebidas alcoólicas (*Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCDS*)
- Figura 8 Pontuações obtidas nos agrupamentos relacionados ao comportamento obsessivo e ao comportamento compulsivo
- Figura 9 Pontuações obtidas nas derivações relacionadas às idéias obsessivas, ao automatismo, às interferências, e ao consumo de álcool
- Figura 10 Médias das pontuações (escores) obtidas na aplicação do teste de dígitos.....
- Figura 11 Médias das pontuações (escores) obtidas na aplicação do teste de blocos de Corsi
- Figura 12 Médias de acertos obtidas na aplicação do teste de memória lógica
- Figura 13 Parâmetros de rapidez obtidos na aplicação do teste de Toulouse-Piéron
- Figura 14 Parâmetros de desempenho obtidos na aplicação do teste D2
- Figura 15 Parâmetros de porcentagem de erros perseverativos e de categorias atingidas na aplicação do teste de Wisconsin
- Figura 16 Parâmetros de quantidade de falhas em manter o “set” na aplicação do teste de Wisconsin

ABREVIATURAS

Ca ⁺⁺	Cálcio.
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – Décima Edição.
CIWA-ar	“Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol Revised”.
CPTT	Centro de Prevenção e Tratamento ao Toxicômano.
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – Quarta Edição.
EQA	Escala Quantitativa de Consumo de Álcool.
GABA	Ácido Gama Aminobutírico.
GGT	Gama Glutamil Transferase.
MEEM	Mini Exame do Estado Mental (“Mini Mental State Examination-MMSE”).
NMDA	N-Metil D-Aspartato.
OCDS	“Obsessive Compulsive Drinking Scale”.(Escala traduzida para avaliação do beber obsessivo compulsivo)
OMS	Organização Mundial da Saúde.
SAA	Síndrome de Abstinência Alcoólica.
SDA	Síndrome de Dependência do Álcool.
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética.
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica.
VCM	Volume Corpuscular Médio.
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 DADOS GLOBAIS	19
1.2 DADOS NACIONAIS	20
1.3 O CONCEITO DE ALCOOLISMO	21
1.4 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO ÁLCOOL.....	28
1.4.1 Álcool e Monoaminas	28
1.4.2 Álcool e Aminoácidos Neurotransmissores	29
1.4.3 Álcool e Canais de Cálcio	31
1.4.4 Álcool e Outros Mecanismos de Ação	31
1.5 INTRODUÇÃO AO TRATAMENTO	32
2. OBJETIVOS	40
2.1 OBJETIVOS GERAIS	40
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
3. MÉTODOS	41
3.1 SUJEITOS EXPERIMENTAIS	41
3.2 MEDICAÇÕES UTILIZADAS	43
3.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	44
3.3.1 Avaliação Clínico Laboratorial	44
3.3.2 Avaliação de Uso de Álcool e de Medicação.....	45
3.3.3 Avaliação de Estado Mental e dos Padrões de Abstinências Iniciais.....	46
3.3.4 Avaliação dos Padrões Obsessivos e Compulsivos de Uso de Álcool	46
3.3.5 Avaliação Cognitiva	47
3.4 SEGUIMENTO DOS PACIENTES.....	49
3.5 PROCEDIMENTO.....	50

3.6	REGISTRO DE EFEITOS COLATERAIS	52
3.7	ANÁLISE DE RESULTADOS	52
4.	RESULTADOS	54
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS AMOSTRAS.....	54
4.2	EFEITOS DOS TRATAMENTOS COM PLACEBO OU GABAPENTINA.....	62
4.2.1	Resultados das Análises Laboratoriais	62
4.2.2	Padrão de Uso de Medicações e do Consumo de Álcool Durante o Estudo	64
4.2.3	Avaliação da Compulsão pelo Uso de Bebida Alcoólica	68
4.2.4	Efeitos Colaterais	72
4.2.5	Resultados da avaliação cognitiva	73
5.	DISCUSSÃO.....	87
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS AMOSTRAS	87
5.2	TRATAMENTO INICIAL DA ABSTINÊNCIA	90
5.3	EFEITOS DOS TRATAMENTOS COM PLACEBO OU GABAPENTINA.....	91
5.3.1	Exames Laboratoriais	91
5.3.2	Padrão de Consumo de Bebidas Alcoólicas	92
5.3.3	Compulsão pelo Uso de bebida Alcoólica	95
5.3.4	Avaliação Cognitiva	97
5.3.5	Considerações Finais	103
6.	CONCLUSÕES	106
7.	REFERÊNCIAS	108
	ANEXOS	120

1. INTRODUÇÃO

O álcool é uma substância que acompanha a humanidade desde seus primórdios e sempre ocupou uma posição privilegiada em todas as culturas, como elemento fundamental em rituais religiosos, como fonte de água não contaminada ou ainda como uma presença constante nos momentos de comemoração e de confraternização, quando se passou a brindar a tudo e a todos (Bachelard, 1999).

Através da história, o álcool tem tido múltiplas funções, atuando como veículo de remédios, perfumes e poções mágicas e, principalmente, sendo o componente essencial de bebidas que acompanham os ritos de alimentação dos povos. Faz parte do hábito diário de famílias em todo o mundo, servindo de alimento e de laço de comunhão entre as pessoas. No entanto, na medida em que, as sociedades foram passando por transformações econômicas e sociais, principalmente com a revolução industrial, que provocou as grandes concentrações urbanas, multiplicou enormemente a produção e a disponibilidade das bebidas e reduziu de modo drástico os seus preços, houve uma mudança profunda na maneira da sociedade e dos homens relacionarem-se com o álcool (Bachelard, 1999).

É como se houvesse sido revelada a outra face da moeda. Ou seja, a mesma substância que irmana, comunga e alegra, também estimula a agressividade, a discórdia e a dor, rompendo laços de família, de amizade e de trabalho.

As bebidas alcoólicas são portadoras de função ambígua. Ou seja, se de um lado são produtos transbordantes de significados, como o vinho no catolicismo ou na sofisticação da culinária e do comércio internacional, onde um produto alcoólico pode custar até milhares de dólares, de outro lado, o uso exagerado dessas bebidas pode originar um grave transtorno de saúde pública mundial (Laranjeira & Nicastri, 1996).

É comum verificar questões médicas, ou de saúde em geral, prevalecendo nos debates sobre os malefícios envolvidos no consumo alcoólico. Impossível desconsiderar, no entanto, que o álcool está intimamente relacionado a problemas no campo social. Dentre esses problemas podemos incluir: vandalismo; desordem

pública; problemas familiares, como conflitos conjugais e divórcio; abuso de menores; problemas ocupacionais, dificuldades educacionais; e custos sociais. Essa tem sido considerada “a dimensão esquecida”, entre outras razões, pela inexistência de padrões métricos pareáveis com dados de saúde, pela insuficiente sistematização internacional de dados sociais comparativos e também em função da limitação das fontes de informação já existentes, cuja captação de dados não permite estudos estruturados (Klingemann & Gmel, 2001).

1.1. DADOS GLOBAIS

Segundo dados da própria indústria do álcool a China é o maior produtor e consumidor de destilados do planeta (725 milhões de litros de *baijiu* produzidos e comercializados), seguidos pela Rússia, que ostenta um consumo estimado em 350 milhões de litros de vodka por ano. O Brasil ocupa a quarta colocação com a produção de cachaça, com algo em torno de 200 milhões de litro comercializados por ano, sendo 195 milhões consumidos no mercado interno. Convém não esquecer da produção ilegal de bebidas alcoólicas em nosso país, que a Associação Brasileira de Bebidas, em 1984, estimava que, quase a metade do consumo de destilados era de bebidas ilegais. Hoje em dia, esses números não são conhecidos (Meloni & Laranjeira, 2004).

Porém, não é a cachaça a bebida com maior consumo per cápita em nosso país. A cerveja aparece em primeiro lugar, com 54 litros per cápita/ano; depois a cachaça, com 12 litros per cápita/ano; seguida pelo vinho, com 1,8 litros per cápita/ano. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre as décadas de 1970 a 1990 o Brasil apresentava um crescimento de 74,5% no consumo de bebidas alcoólicas (Babor et al., 2003).

Em relação aos padrões de consumo, os países da Europa Ocidental possuem padrões de maior risco, evidenciado-se o contrário para a Europa Central e o bloco da antiga União soviética. A Grã-Bretanha, China, Austrália, América do Norte e Oriente Médio compõem, juntamente com a Argentina, representante único da América Latina, um grupo cujo padrão situa-se numa faixa intermediária ou de baixo risco. Para a grande maioria dos países remanescentes,

entre estes o Brasil, verificou-se a vigência de padrões de consumo com elevado grau de risco.

Os dados mostram que o padrão de consumo reflete-se nas taxas de morbimortalidade atribuível ao consumo de álcool, numa razão diretamente proporcional ao grau de risco associado ao mesmo. Os resultados do estudo reportado pela OMS realizado em 2000 mostram que, para a população masculina, 5,6% de todas as mortes que ocorrem no mundo são atribuíveis ao consumo de álcool e 0,6% das mortes ocorrem entre as mulheres, concluindo-se que o álcool determina 3,1% da mortalidade global. Em 1990, a estimativa foi de 1,5%, tendo havido o dobro do aumento previsto no período de dez anos.

O peso global dos problemas de saúde relacionados ao consumo de álcool atingiu, em 2000, o valor equivalente a 4% de toda a morbidade e mortalidade ocorrida no planeta naquele ano, indicando uma tendência de ascensão levando-se em conta o valor estimado para 1990 de 3,5% (Babor et al., 2003).

1.2. DADOS NACIONAIS

Dentre os principais problemas de saúde pública no Brasil da atualidade, o mais grave é o consumo de álcool, posto ser este o fator determinante de mais de 10% de toda a morbidade e mortalidade ocorrida neste país.

Os estudos epidemiológicos mais abrangentes do uso do álcool na população geral foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) (Galduróz et al., 2000). Foram pesquisadas as 24 maiores cidades do Estado de São Paulo, num total de 2.411 entrevistas, estimando que 6,6% da população estava dependente do álcool. Dois anos depois, a mesma população foi pesquisada novamente e constatou-se um aumento estatisticamente significativo para 9,4% de dependentes.

Outro amplo estudo domiciliar que englobou 107 cidades com mais de 200 mil habitantes, correspondendo a 47.045.907 habitantes e com 8.589 entrevistados, constatou-se que a prevalência da dependência de álcool foi de 11,2%, sendo 17,1% para o sexo masculino e 5,7% para o feminino (Carlini et al., 2002).

1.3. O CONCEITO DO ALCOOLISMO

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII, logo após a crescente produção e comercialização do álcool destilado, conseqüente a revolução industrial. Deste período, destacam-se dois autores: Benjamin Rush e Thomas Tratter. O primeiro, um psiquiatra americano, foi responsável pela célebre frase “Beber inicia num ato de liberdade, caminha para o hábito e, finalmente afunda na necessidade”. O segundo foi quem, pela primeira vez, referiu-se ao alcoolismo como “doença” (Laranjeira & Nicastri, 1996).

Até a metade do século XIX, três outros autores tiveram influência dentro da literatura sobre o álcool, que extrapolaram seus respectivos países. Bruhd-Cramer, na Rússia, desenvolveu o conceito de “dipsomania”, considerando a ingestão alcoólica um ato anormal e involuntário. Esquirol, na França, seguindo Morel dentro da idéia de degeneração, considerava alcoolismo como uma monomania sem delírio. Magno Huss, na Suécia, com o conceito de “alcoolismo crônico”. Para ele, alcoolismo era uma condição de intoxicação crônica em que os sintomas clínicos para sua indentificação poderiam ser somáticos, psiquiátricos ou mistos.

Os cem anos seguintes, dentro da história, mostraram uma grande produção de idéias com mais de 39 classificações de alcoolismo em vários países que em sua maioria analisaram o padrão de beber, a cronicidade e a etiologia. Porém apesar desta grande profusão de idéias, nenhuma dessas classificações teve influência fora de seu país de origem (Laranjeira & Nicastri, 1996).

Em 1960 Jellinek escreveu um livro bastante importante, “The Disease Concept of Alcoholism”, que até hoje influencia os seguidores dos Alcoólicos Anônimos (AAs). Ele propunha que somente quando ocorre em conjunção com

tolerância, abstinência e perda do controle ou incapacidade para abster-se é que o beber excessivo deveria ser chamado de alcoolismo e, portanto, considerado uma doença (Grant & Dawson, 1999).

Na 8ª. Edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-8) de 1968, foram introduzidos os transtornos por uso de álcool sem dependência. A CID-8 apresentava a adição ao álcool como um estado de dependência física e emocional com períodos de consumo pesado e incontrolável, nos quais a pessoa experimentava uma compulsão para beber e sintomas de abstinência quando cessava o consumo. Outros padrões patológicos de beber, tais como beber episódico excessivo, distinguiam-se da adição pela ausência de compulsão e abstinência (WHO, 1968).

Em 1976, Griffith Edwards e Milton Gross propuseram uma nova síndrome que tem aspectos distintos dos conceitos clínicos propostos anteriormente, a chamada *Síndrome de Dependência do Álcool* (SDA). Esta não seria uma enfermidade estática que se define em termos absolutos, mas um transtorno que se constitui ao longo da vida. É um fenômeno que depende da interação de fatores biológicos e culturais, que determinam como o indivíduo vai se relacionando com a substância, em um processo de aprendizagem individual e social do modo de se consumir a bebida. Nesse processo de aprendizagem da maneira de usar o álcool, um dos fenômenos mais significativos é o surgimento dos sintomas de abstinência. Quando a pessoa passa a ingerir a bebida para aliviar esses sintomas é estabelecida uma forte associação que sustenta o desenvolvimento tanto quanto a manutenção da dependência (Edwards & Gross, 1976).

Segundo Edwards e Gross (1976), a dependência seria “um relacionamento alterado entre a pessoa e sua forma de beber”, onde, as razões pelas quais o indivíduo começou a beber, adicionaram-se àquelas relacionadas à dependência. Assim sendo, a dependência torna-se um comportamento que se retroalimenta e que abrange muito mais que a tolerância e abstinência.

A SDA apresenta alguns elementos que a caracterizam, como, por exemplo, o **estreitamento do repertório**, aonde nos estágios avançados, o

indivíduo consome bebidas alcoólicas de modo compulsivo e incontrolável para aliviar os sintomas da abstinência, sem importar-se com os danos orgânicos, sociais ou psicológicos.

Com o estreitamento do repertório de beber o indivíduo prioriza o ato de beber, mesmo em situações inaceitáveis. O beber passa a ser o mais importante para o usuário, acima de qualquer outro valor como saúde, família e trabalho, caracterizando assim a **saliência do comportamento de busca de álcool**.

Com a evolução da síndrome, há necessidade de doses crescentes de álcool para obter o mesmo efeito conseguido com doses menores, **ou a persistência da capacidade de realizar atividades apesar de altas concentrações sanguíneas de álcool**, caracterizando o estabelecimento da **tolerância** ao álcool.

Neste estágio, a diminuição ou interrupção do consumo de álcool pode produzir **sinais e sintomas repetidos de abstinência** em intensidade variável. No início, eles são leves, intermitentes, e pouco incapacitantes, mas nas fases mais severas da dependência, podem manifestar-se os sintomas mais significativos, como tremor intenso e alucinações.

O alívio ou a evitação dos sintomas de abstinência, pelo aumento da ingestão de bebida constitui-se o quinto elemento da SDA, sendo difícil de ser identificado em fases iniciais. Torna-se o mais evidente na progressão do quadro, quando o paciente admite que “bebe pela manhã para sentir-se melhor, uma vez que permaneceu por toda noite sem ingerir derivados etílicos”.

Também pode ocorrer a percepção subjetiva da necessidade de beber, caracterizando **um forte desejo e compulsão** pelo consumo de bebida alcoólica. Este quadro assume um papel muito importante na identificação e verificação dos mecanismos responsáveis pela manutenção do beber.

E por fim, a **reinstalação da síndrome após abstinência**, na qual mesmo depois de períodos longos de abstinência, se o paciente tiver uma recaída, a SDA reinstala-se muito rapidamente, restabelecendo o padrão antigo de dependência.

Essa sistematização da SDA, proposta por Edwards & Gross (1976), teve sua validade clínica comprovada por inúmeros estudos e modificou a

compreensão dos problemas relacionados ao álcool pela medicina, influenciando as classificações posteriores.

O conceito de SDA exerceu forte impacto na confecção do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais em sua Terceira Edição (DSM-III), que é um manual americano com fins de sistematização e pesquisa (APA,1987).

Na ocasião, o DSM III caracterizava a categoria de abuso de álcool e outras drogas por padrões de uso patológico e prejuízos nas funções sociais e ocupacionais relacionados ao uso, e para a categoria de dependência, exigia também a presença de tolerância ou de abstinência. Na sua edição revisada, o DSM-III-R estabeleceu critérios para uso nocivo e dependência alcoólica, que influenciou a quarta edição do DSM, o DSM-IV e a décima edição da Classificação Internacional de doenças (CID 10). A CID 10 (WHO,1993) e a quarta edição do DSM (APA-1994) apresentam critérios similares para a SDA.

Uma das vantagens do conceito de SDA foi a distinção entre dependência e os problemas decorrentes do uso do álcool, pois nem todo uso de drogas é devido à dependência e a maior parte das pessoas que apresentam uso disfuncional de alguma droga não é necessariamente dependente.

A evolução do beber nocivo para a síndrome de dependência é um processo que pode demorar poucos meses até 30 anos. Porém, uma vez instalado o alcoolismo, o retorno do consumo a um padrão de ingestão sem problemas, ainda que tenha sido descrito por diferentes autores, parece ser uma absoluta exceção que se rarefaz na medida em que o espectro de gravidade da dependência for aumentando (Vaillant, 1983).

Quando ocorre o declínio dos níveis de álcool no sistema nervoso central, após diminuição ou cessação completa da ingestão de álcool, em pessoas que bebem excessiva e prolongadamente, pode ocorrer um conjunto de sinais e sintomas que é denominado de *Síndrome de Abstinência Alcoólica* (SAA).

A SAA é uma alteração comportamental mal-adaptativa, com elementos fisiológicos e cognitivos, que podem fazer a pessoa tender a consumir o álcool para aliviar-se de seus sintomas. Os sintomas da SAA são bastante

desagradáveis, podendo ser subdivididos em três grupos. Os sinais e sintomas físicos como os tremores, desde os finos de extremidades até generalizados, náuseas, vômitos, sudorese, cefaléia, câimbras e tonturas. Os sintomas afetivos como irritabilidade, ansiedade, fraqueza, inquietação, e depressão. E, por fim, os sintomas de alteração da senso-percepção como pesadelos, ilusões, alucinações visuais, auditivas ou tácteis (APA, 1994).

A CID-10 codifica a SAA como síndrome de abstinência sem complicações (F10.30) ou síndrome de abstinência com convulsões (F10.31). Quando ocorrem alterações da sensopercepção, como estado de abstinência com *delirium* sem convulsões (F10.40) ou estado de abstinência com *delirium* com convulsões (F10.41).

A síndrome de abstinência pode evoluir na forma leve, moderada e grave, podendo ser avaliada através de escalas como a “Clinical Institute Withdrawal Assesment for Alcohol, Revised-CIWA-AR” (Sullivan et al, 1989).

O consumo continuado de álcool produz uma série de alterações metabólicas complexas responsáveis por diferentes graus de deterioração cognitiva. A síndrome amnésica (F10.6) segundo a CID10, caracteriza-se por uma perda transitória da memória, que habitualmente ocorre após uma intoxicação. Este fenômeno pode ocorrer em mais de 70% dos dependentes de álcool. As formas típicas de apresentação são “bloqueios” ou “lapsos” de memória (Kopelman,1991).

Déficits neuropsicológicos mais severos podem ocorrer como a síndrome de Wernicke Korsakoff, sendo esta uma complicação potencialmente fatal associada à deficiência de vitamina B1 ou tiamina. Esta síndrome foi descrita inicialmente como duas entidades distintas – a encefalopatia de Wernicke e a psicose de Korsakoff. A síndrome é composta por uma tríade de anormalidades clínicas descritas por Wernicke – oftalmoplegia, ataxia e confusão mental. Porém são encontrados com freqüência apenas sinais isolados de oftalmoplegia e/ou desorientação e/ou estupor e/ou coma. A confusão mental é caracterizada por diminuição do estado e atenção e alteração senso-perceptual e da memória.

Quadros de confabulação são comuns nesse grupo de pacientes. Algumas vezes há progressão para o coma (Maciel & Kerr-Correa, 2004).

Para um melhor entendimento dos danos cerebrais e seus efeitos na cognição e no comportamento do indivíduo, os recursos da neuropsicologia, uma subárea das neurociências, podem ser empregados.

Os efeitos nocivos do álcool no funcionamento cognitivo são bem estudados nos estágios finais da dependência alcoólica (Oscar-Bermamn, 1980). Entretanto, a literatura sobre os efeitos agudos ainda se apresenta reduzida.

Durante o período de intoxicação do uso abusivo de álcool, o paciente tende a apresentar um estado de confusão mental e diminuição do nível de atenção, bem como déficits na maioria das áreas cognitivas examinadas.

Segundo Lezak (1995), as funções executivas incluem a capacidade de iniciar ações, planejar e prever meios de resolver problemas, antecipar conseqüências e mudar as estratégias de modo flexível. Quando comparados, os usuários de padrão abusivo apresentam pior desempenho nas tarefas de reconhecimento espacial e memória de curto prazo em relação aos usuários moderados e pesados de álcool.

Apesar de alguns indivíduos que abusam de álcool manterem o nível intelectual praticamente intacto (Eckardt & Martin, 1986), alterações em várias funções neurocognitivas, têm sido descritas, mesmo após longos períodos em abstinência, o que evidencia os efeitos de longo prazo provocados pelo álcool no funcionamento geral do cérebro.

De acordo com a literatura, esses déficits são piores quanto maior o padrão de uso, existindo um *continuum* dos bebedores sociais até os dependentes de álcool. Há indícios de que, mesmo os bebedores sociais, que ingerem 21 ou mais doses por semana (cada dose equivale a 12 g de álcool), já apresentem alterações neurocognitivas em algumas funções mentais (Parsons, 1998).

As principais alterações cognitivas encontradas em pacientes dependentes de álcool estão relacionadas com a memória, aprendizagem, abstração, resolução de problemas, análise viso-espacial, velocidade psicomotora, velocidade do processamento de informações e eficiência cognitiva. Os indivíduos tendem a

apresentar mais erros nas tarefas e levam um tempo maior para completar determinadas atividades. São ainda encontrados déficits nas funções executivas (inibição de comportamento) e na memória operacional (*working memory*), que se refere a um sistema envolvendo uma memória transitória, e é responsável pela manutenção e manipulação de informações para a realização de tarefas cognitivas complexas. As alterações encontradas nos dependentes de álcool parecem representar danos cerebrais difusos e, embora melhorem substancialmente durante a abstinência, há a manutenção de alguns déficits, mesmo anos após a última ingestão de álcool (Parsons, 1998).

As alterações no córtex pré-frontal dos dependentes de álcool tendem a prejudicar, principalmente, o processo de tomada de decisões e o controle inibitório, levando o paciente a escolher opções mais atraentes em relação aos ganhos imediatos (como o próprio ato de beber), em detrimento de um comportamento voltado para a análise das conseqüências futuras de suas ações. Essas alterações são observadas após meses de abstinência ao álcool (Bechara et al., 2002).

Os déficits cognitivos têm implicações diretas no tratamento, tanto para a escolha de estratégias a serem adotadas como para a análise do prognóstico (Rogers & Robins, 2001). Nos exames de neuroimagem, dependentes de álcool que se mantêm em abstinência tendem a demonstrar recuperação em determinadas áreas do cérebro (Agartz et al., 2003) e de algumas funções neuropsicológicas (Noel et al., 2002).

Entretanto, pacientes com alterações cognitivas e de neuroimagem, principalmente em regiões frontais do cérebro, tendem a apresentar pior prognóstico, associado a um maior número de recaídas durante o tratamento (Dufy, 1995). Um estudo mostrou que a taxa de recaída foi maior em pacientes que apresentaram, à época da desintoxicação (tratamento da SAA e permanecer em abstinência), pior desempenho nos testes que envolviam a inibição do comportamento e a memória operacional, assim como já exibiam maiores alterações frontais em relação aos que se mantiveram abstinentes (Noel et al., 2002).

1.4. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO ÁLCOOL

Diversos estudos têm caracterizado o transtorno por uso de drogas como um transtorno da plasticidade neural (Diana et al., 2003). A neuroadaptação e outras alterações químicas causadas pelo consumo crônico de etanol geram déficit cognitivo, tolerância e dependência, que por sua vez, contribuem para a manutenção do uso de drogas.

Ao contrário de outras drogas psicotrópicas, o álcool não produz seus efeitos centrais apenas ligando-se a receptores específicos para iniciar suas ações (Tabakoff et al., 1995). É ainda aceita a idéia de que o etanol penetra na membrana devido a uma alteração no arranjo primário de sua estrutura lipídica, tornando-a mais fluida. Porém, tem sido bastante estudado a participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do etanol, tais como monoaminas, acetilcolina e aminoácidos transmissores, além de canais de cálcio e outros mecanismos de ação.

O complexo mecanismo de ação do álcool explica porque mesmo a sua ingestão em doses moderadas pode levar o indivíduo com comorbidades psiquiátricas a conseqüências mais sérias do que as vistas na população geral (Drake & Wallach, 1993).

1.4.1. Álcool e Monoaminas

Tem sido demonstrado que o etanol influencia a liberação de neurotransmissores presentes no Sistema Nervoso Central, tais como: dopamina (Kianna & Tabakoff, 1983), serotonina (Tabakoff et al., 1977), noradrenalina (Tabakoff, 1983) e peptídeos opióides (Tabakoff, 1983). O etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmentar ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no núcleo accubens, que são estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol (Diana et al, 1992).

As ações do etanol sobre o sistema dopaminérgico parecem ativar indiretamente vias serotoninérgicas, uma vez que podem ser atenuadas por antagonismo 5-HT₃ (Carboni et al., 1989). A relação entre etanol e receptores 5-HT₃ também tem sido demonstrada em trabalhos centrados na teoria de que baixos níveis de serotonina (5-HT) no cérebro podem ser um fator de risco para o alcoolismo (Lovinger, 1991).

O papel da 5-HT no reforço pelo álcool é complexo, em função da variedade de tipos e subtipos de receptores para este neurotransmissor. Vários desses receptores produzem inibição comportamental, explicando como o aumento de sua função com as drogas inibidoras da recaptção de 5-HT teriam ação inibitória sobre o comportamento de beber. Por outro lado os receptores 5-HT₃ são diferentes, porque são excitatórios e parecem estar envolvidos no aumento de dopamina no núcleo accumbens. Portanto, uma ação agonista nesses receptores poderia ter um efeito inverso, aumentando o consumo de álcool (Lewis, 1996).

Com relação as monoaminas, os sintomas da síndrome de abstinência estão ligados, principalmente, à alteração dos níveis de liberação de noradrenalina e dopamina. Alguns trabalhos demonstram que a hiperestimulação adrenérgica, que pode ser intensa nesse período, deve-se a uma redução da atividade de adrenoceptores inibitórios pré-sinápticos do subtipo alfa₂, um fenômeno conhecido como subsensibilidade (“down-regulation”). Esses receptores controlam por retroalimentação a liberação de monoaminas na fenda sináptica. A falha de sua função resulta em uma liberação excessiva do neurotransmissor (Nutt et al., 1988).

1.4.2. Álcool e Aminoácidos Neurotransmissores

Recentemente, vários autores têm estudado as ações do álcool em sistemas de aminoácidos neurotransmissores (Matsumoto, 1998). Nesses trabalhos destaca-se o papel do principal neurotransmissor excitatório do SNC de mamíferos, o glutamato, especialmente através do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) e do neurotransmissor inibitório ácido gamma-

aminobutírico (GABA), através dos receptores tipo A (GABA-A) e tipo B (GABA-B) (Devauld et al., 1997).

O complexo receptor NMDA é controlado por vários sítios regulatórios. Para a abertura do canal iônico do receptor NMDA é necessária a presença de glicina, um aminoácido que possui um sítio próprio, atuando como co-agonista. Tem sido demonstrado que o álcool pode atuar no sítio de ligação da glicina, inibindo a função do receptor NMDA (Woodward, 1994). Também foi postulado que esse receptor estaria envolvido em processos de aprendizagem e memória e no fenômeno da tolerância ao álcool (Ferreira & Morato, 1997).

A modulação da transmissão glutamatérgica com antagonistas do receptor NMDA é postulada como uma nova alternativa para o tratamento do alcoolismo. Alguns autores propõem que os antagonistas NMDA poderiam apresentar diferentes papéis no tratamento do alcoolismo, incluindo a atenuação dos efeitos da abstinência (Longo et al., 2002).

Com relação aos fenômenos de excitação do SNC, sabemos que o etanol atua como um antagonista de receptores NMDA (Matsumoto, 1998). O consumo crônico de bebidas alcoólicas provoca um aumento na densidade dos receptores NMDA. Na retirada da droga, em consequência desse aumento, ocorre uma resposta aumentada ao neurotransmissor fisiologicamente liberado. Acontece, então, uma hiperatividade de receptores NMDA glutamatérgicos, responsáveis pelo aparecimento das crises convulsivas características do período de abstinência e possivelmente também pela morte neuronal. A atenuação dessa hiperexcitabilidade seria um dos principais mecanismos de ação do acamprosato (Littleton, 1995).

O aumento da excitabilidade do SNC deve-se, também, à hipoatividade GABAérgica. No período de abstinência do álcool, o receptor GABA-A deixa de exercer sua atividade inibitória. Esta redução de atividade GABAérgica parece ocorrer mais em nível funcional, uma vez que, diferentemente do que ocorre com os receptores NMDA, não há evidências de alteração no número de receptores GABA-A durante a exposição crônica ao álcool (Devauld et al., 1997).

1.4.3. Álcool e Canais de Cálcio

O etanol também influencia o fluxo de cálcio (Ca^{++}) através da membrana celular, reduzido-o, no período de intoxicação, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-I. No período de abstinência alcoólica, há um aumento do influxo de Ca^{++} através desses canais, contribuindo para seus sintomas. Esse efeito compensatório pode ser reduzido, em animais de laboratório, pela administração de antagonistas de canal de Ca^{++} , como a nifedipina (Kennedy & Liu, 2003).

A administração crônica de etanol leva a um aumento compensatório da densidade desses canais, de forma similar ao que ocorre com os receptores NMDA. Uma vez que tais mudanças persistem no período de abstinência, com um aumento generalizado da atividade elétrica neste período, os canais de cálcio dependentes de voltagem também parecem ter uma importante contribuição para os sintomas da SAA (Longo et al, 2002).

1.4.4. Álcool e Outros Mecanismos de Ação.

Estudos que avaliam funções cognitivas associam a ingestão crônica de etanol com a redução na concentração cerebral de acetilcolina, tanto em humanos quanto em ratos, causada por degeneração do tecido cerebral (Sasaki et al., 1995). Antagonistas de colecistocininas reduzem os efeitos convulsivantes da abstinência alcoólica em camundongos (Singh & Woodruff, 1992) e o antagonista opióide naltrexona tem ampla utilização clínica no tratamento do alcoolismo, auxiliando na prevenção da recaída (Ciraullo et al., 1997).

A exposição crônica ao etanol pode resultar em uma modificação na estrutura da proteína G estimulatória (Gs) ou alterar as interações entre as subunidades da proteína G. Essas alterações interferem na estimulação da adenilato ciclase e na produção de AMP cíclico, e parecem estar relacionados ao desenvolvimento da tolerância ao álcool. No entanto, outros estudos sugerem que, não apenas um, mas múltiplos processos podem estar envolvidos na regulação da atividade de segundos mensageiros pelo álcool (Gordon & Diamond, 1993).

Recentemente tem sido demonstrado o papel do Fator Liberador de Corticotrofina na dependência do álcool e outras drogas. Os sistemas cerebrais não hipotalâmicos de liberação de corticotrofina parecem estar envolvidos nas manifestações comportamentais e fisiológicas que ocorrem durante o período de abstinência. Por outro lado, parece que este fator, via ação no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, está envolvido nos efeitos reforçadores do álcool (Sarnyai et al., 2001). Além disso, outros estudos demonstram que a elevação dos níveis de cortisol na intoxicação crônica e no período de abstinência, através de interações com este eixo, contribui para um maior risco de doenças infecciosas no alcoolista (Adinoff et al., 1998).

O aumento da severidade dos sintomas da SAA após repetidos episódios de abstinência, é um fenômeno conhecido como abrasamento (“*kindling*”). Este termo descreve, uma sensibilização na qual um estímulo químico ou elétrico fraco, inicialmente incapaz de provocar qualquer alteração clínica, pode levar ao aparecimento de sintomas, como convulsões, sendo um processo de longa duração e aparentemente irreversível (Becker, 1998).

Existe, ainda, uma série de estudos sobre alterações genéticas, alguns deles ligados à vulnerabilidade individual por alterações cromossômicas em neurotransmissores específicos, tais como GABA e dopamina, na busca de marcadores genéticos que possam predizer a gravidade dos sintomas da SAA, tanto em estudos pré-clínicos, como em estudos clínicos com alcoolistas (Schmidt et al., 1998).

A complexidade dos mecanismos de ação do etanol e o crescente interesse da comunidade científica no estudo do envolvimento dos sistemas de neurotransmissão central levam ao surgimento, cada vez maior, de novos estudos e teorias sobre a relação destes sistemas com os efeitos do álcool e os da cessação de seu consumo.

1.5. INTRODUÇÃO AO TRATAMENTO

Sendo uma área de investigação ainda recente, há dificuldades em se estabelecer uma terapia mais eficaz para o tratamento da SAA que só serão

resolvidas com o melhor entendimento do funcionamento dos sistemas de neurotransmissores e fenômenos de neuroadaptação associados ao consumo crônico do álcool.

O manejo da SAA representa um momento privilegiado para motivar o paciente a permanecer em seguimento, e é considerado o primeiro passo no tratamento da síndrome de dependência do álcool (SDA), que também é conhecida como alcoolismo. Como vimos a SDA tem como características a presença de um agrupamento de sintomas cognitivos comportamentais e fisiológicos indicando que o indivíduo continua utilizando o álcool apesar de problemas significativos relacionados a ele. Existe um padrão de auto-administração repetida que geralmente resulta em tolerância, abstinência e comportamento compulsivo de consumo. Ocorrem tentativas frustradas de interromper o consumo, aumento do tempo gasto para conseguir ou consumir a substância e abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos (APA,1994).

A SAA pode ser classificada em leve/moderada e grave. O tratamento do paciente com SAA de grau leve/moderado pode ser feito em ambulatórios ou em centros de atenção psicossocial. Os pacientes de comprometimento grave iniciam seu tratamento nas emergências clínicas ou em ambiente de internação hospitalar. Todavia, de modo geral, recomenda-se, que preferencialmente, seja feito de forma extra-hospitalar (Laranjeira et al., 2000).

Estima-se que dos indivíduos que se apresentam para o tratamento de desintoxicação do álcool, 13 a 71% vão apresentar sintomas significativos. Esses sintomas iniciais começam entre 6 a 48 h, com pico entre 24 a 48 h, e se resolvem em 5 a 7 dias após a última dose (Myrick et al., 2001).

Os benzodiazepínicos são o agente de escolha para o tratamento da SAA e sua eficácia é confirmada por vasta literatura (Mayo-Smith, 1997). Porém, podem causar prejuízos psicomotor e cognitivos importantes, e sinergismo farmacológico com o álcool. Além disso, apresentam potencial para abuso e dependência, o que torna mais difícil o seu uso ambulatorial (Prater et al., 1999).

Logo após o período de abstinência inicial pode surgir o período da síndrome de abstinência prolongada (APA,1994) ou tardia (*protracted abstinence syndrome*) (Myrick et al, 2001). Esse período é caracterizado por sintomas parciais de abstinência, tais como: ansiedade, irritabilidade, instabilidade do humor e insônia, que acontecem em decorrência de desequilíbrios funcionais do organismo, podendo durar por semanas a meses. Neste período há um alto risco de recaída para o uso do álcool, sendo indicado o emprego de anticonvulsivantes não sedativos, pela sua possibilidade de estabilização do humor, suas propriedades ansiolíticas e pela ausência de potencial de abuso (Myrick et al., 2001).

Durante vários anos as opções de intervenções farmacológicas ficaram restritas ao tratamento da SAA. E pouco se podia oferecer do ponto de vista farmacológico para o tratamento da SDA.

O dissulfiram foi o primeiro fármaco aprovado pelo FDA em 1948 para o tratamento da SDA e tem sido usado desde então. É um inibidor irreversível da enzima acetaldéido desidrogenase que converte o metabólito do etanol, o acetaldéido, em acetato (Swift, 1999). Quando o indivíduo ingere o dissulfiram e consome álcool o acetaldéido se acumula e produz vasodilatação, rubor, náuseas, vômitos, dor de cabeça, taquicardia e palpitações. Em casos severos podem ocorrer choque e morte. Os pacientes que serão tratados com o dissulfiram devem ser informados destas possíveis reações.

O dissulfiram em geral é bem tolerado pelos pacientes alcoolistas abstinentes. O tratamento prolongado pode levar à neuropatia periférica, devendo-se, portanto, ser feita uma monitorização periódica desta possível complicação (Kranzler et al., 1999). Raramente produz dano hepatocelular ou falência hepática, no entanto, é prudente monitorar níveis de transaminases durante o tratamento com dissulfiram. A dose habitual é de 250 mg por dia em dose única diária e alguns pacientes podem se beneficiar de 500 mg por dia. A duração recomendada para o tratamento é de um ano (Castro & Baltieri, 2004).

Quase meio século mais tarde, em 1994, surgiu a naltrexona sendo a 2ª droga aprovada pelo departamento americano de controle de alimentos e drogas

(U.S.A. Food and Drug Administration - FDA) para o tratamento do alcoolismo. Estudos com a naltrexona e a naloxona sugerem que os antagonistas opióides reduzem o consumo de álcool em modelos animais (Gianoulakis, 1996). Além disso, estudos clínicos do tipo duplo cego demonstram que a naltrexona na dose de 50 mg por dia aumenta a percentagem de dias em abstinência e reduz a percentagem de dias de beber pesado (Volpicelli, 1995). A naltrexona reduz, de maneira modesta, a fissura (“craving”) e os pensamentos obsessivos e compulsivos relacionados com o álcool.

Estudos analisando a eficácia da naltrexona em unidades de atendimento primário também sustentam sua indicação no tratamento do alcoolismo (O'Connor et al., 1997). Pacientes que necessitem de anestesia que requeiram uso de opióides deverão substituí-las por bloqueios regionais e sedação com benzodiazepínicos. É preciso lembrar também que pacientes com dependência de opióides ou que estejam usando terapia substitutiva com metadona podem desenvolver síndrome de abstinência a opióides quando usarem a naltrexona. A naltrexona é contra indicada em doenças hepáticas agudas e crônicas, pois pode ocorrer a elevação das transaminases em doses elevadas como 300 mg por dia. Portanto, as enzimas hepáticas devem ser monitoradas (Castro & Baltieri, 2004).

O acamprosato está disponível para prescrição na França desde 1989 (Myrick et al., 2001). É uma medicação que inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo provavelmente, em uma subclasse dos receptores de glutamato (NMDA), especialmente quando há hiperatividade destes receptores. O acamprosato tem sido considerado um co-agonista parcial do receptor NMDA. Não é metabolizado pelo fígado e é totalmente eliminado pelos rins. Portanto quando utilizado deve-se monitorar a função renal.

Modelos animais tem demonstrado que o acamprosato tem um efeito dose dependente no decréscimo do consumo de álcool (Gewiss et al., 1991). Uma revisão de vários ensaios clínicos sobre o acamprosato demonstrou sua eficácia comparado ao placebo (Mason & Ownby, 2000). Deve ser usado em pacientes com mais de 60 kg em 3 tomadas diárias, sendo dois comprimidos de 333 mg nos

três períodos do dia, sempre antes das refeições. Pacientes com menos de 60 kg devem usar 1 comprimido 3 vezes ao dia (Castro & Baltieri, 2004).

Algumas outras medicações têm se mostrado promissoras no tratamento da abstinência e dependência do álcool, necessitando, no entanto, mais estudos experimentais e clínicos com as mesmas (Zernig et al., 1997; Myrick et al., 2001; Castro & Baltieri, 2004).

O topiramato é um antagonista do receptor AMPA de glutamato, que reduz a propriedade de reforço positivo relacionada ao consumo de etanol (Jonhson et al., 2003). Os autores demonstraram, em estudo duplo-cego e controlado com placebo, a eficácia do topiramato em pacientes dependentes de álcool, em termos de redução do consumo e melhora dos padrões obsessivos compulsivos relacionados ao uso do álcool.

Estudos pré-clínicos demonstram que o sistema serotoninérgico estaria envolvido no consumo de álcool, nas desordens do humor e na regulação dos impulsos. A administração aguda de álcool promove a liberação de serotonina, enquanto a administração crônica diminui a serotonina no núcleo accubens de ratos (Yoshimoto et al., 1992; Carmichael & Israel, 1975).

O odansetron, um antagonista de receptores do tipo 5-HT₃, é uma medicação que tem sido proposta para o tratamento dos dependentes de álcool e no comportamento anti-social. Supõe-se que essas características clínicas tenham como substrato neuroquímico anormalidades do sistema serotoninérgico (Swift et al., 1996; Jonhson et al, 2000). Os autores evidenciaram reduções do consumo de álcool em pacientes que receberam odansetron.

Os anticonvulsivantes, do tipo não sedativos, apresentam menor interação com o álcool e são úteis no controle de sintomas como depressão, irritabilidade e ansiedade que surgem na SAA (Myrick et al., 2001). A carbamazepina e o ácido valpróico tem sido empregados com sucesso para o tratamento da SAA por mais de 30 anos (Brune & Busch, 1971; Bastie, 1970), produzindo, inclusive, melhora nos níveis de transaminases hepáticas, que podem estar relacionados com a redução da ingestão de álcool (Mueller et al, 1997; Longo et al, 2002). Porém, ambos podem apresentar interações com outras medicações e efeitos colaterais

hematológicos e toxicidade hepática (Macolm et al.,2001). Entretanto, estes efeitos colaterais são mais observados em crianças menores de dois anos de idade e idosos acima de 60 anos de idade (So & Wong, 2002).

Têm-se demonstrado que a carbamazepina e o divalproato diminuem o número de doses ingeridas por dia em 2 a 4 meses de tratamento e retarda o primeiro episódio de beber pesado (Mueller et al.,1997; Longo et al., 2002).

A gabapentina (Fig. 1) é um fármaco que foi aprovado em 1993 pelo *FDA* e que também parece apresentar eficácia na SAA (Watson et al., 1997; Karam-Hage et al., 2000). É um anticonvulsivante indicado como adjuvante para o tratamento de crises parciais. Também tem sido usada em desordens ansiosas, doenças afetivas e síndromes dolorosas crônicas (Myrick et al., 2001). A sua vantagem com relação aos anticonvulsivantes clássicos é que não é metabolizado no fígado, não se liga a proteínas plasmáticas e não induz enzimas hepáticas. Além disso, a maior parte é eliminada na sua forma não modificada pelos rins, e não apresenta interações significativas com outras classes principais de drogas metabolizadas no fígado (Emilien et al., 1998).

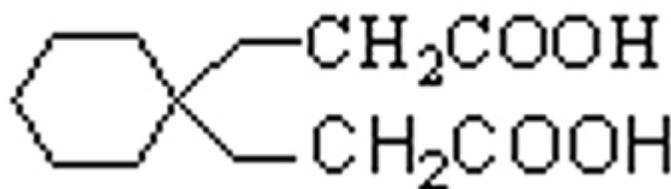


Figura 1. Molécula da gabapentina.

A gabapentina foi sintetizada inicialmente como uma droga mimetizadora do neurotransmissor inibitório GABA, tanto que sua estrutura química é uma molécula de GABA covalentemente ligado a um anel ciclohexano lipofílico (Macnamara, 2001). Posteriormente, no entanto, demonstrou-se ser diferente deste por não interagir com receptores GABA no sistema nervoso central e por cruzar a barreira hematoencefálica em função de sua alta lipossolubilidade. Também se difere do GABA por não ter qualquer efeito no metabolismo, na taxa de renovação ou na recaptação deste neurotransmissor no cérebro.

Seu mecanismo de ação é ainda incerto. Seus efeitos assemelham-se ao do ácido valpróico e distinguem-se da fenitoína e carbamazepina, inibindo convulsões induzidas experimentalmente por eletrochoque e pelo pentilenotetrazol (Macnamara, 2000). A gabapentina parece promover a liberação não-vesicular de GABA por mecanismos pouco compreendidos (Macnamara, 2000).

A gabapentina parece atenuar a liberação do ácido L-glutâmico, um aminoácido excitatório envolvido em várias desordens no SNC, incluindo as epilepsias, possivelmente interagindo com a subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio sensíveis à voltagem (Taylor et al., 1998). Sugere-se que este agente promova uma modulação sutil e preferencial das funções destes canais de cálcio, atenuando as disfunções patológicas resultantes de uma hiperexcitabilidade neuronal, e que o tratamento crônico com o mesmo poderia causar uma modificação da cinética deste canal através de mudanças conformacionais sutis do complexo protéico (Kang et al., 2002).

Estudos pré-clínicos mostraram que a gabapentina pode limitar o potencial de ação do canal dependente de sódio, sendo esta atividade dependente de voltagem e frequência. Entretanto não é considerada como uma droga que inibe corrente de sódio como o fenobarbital e a carbamazepina, agindo em sítio distinto e de maneira diferente. (Emilien et al., 1998).

Há evidências de que a gabapentina inibe a liberação de noradrenalina evocada pelo potássio através da ativação de canais de potássio ATPase, que estão provavelmente localizados nas terminações noradrenérgicas e glutamatérgicas (Freiman et al., 2001).

Estudos pré-clínicos sugerem que a gabapentina é eficaz na proteção da hiperexcitabilidade, bem como no controle da ansiedade e crises convulsivas relacionadas à SAA em doses que não causam ataxia ou efeitos sedativos (Watson et al., 1997). Em um estudo aberto, a gabapentina foi usada para insônia persistente após 4 meses de interrupção da ingestão de álcool em 15 pacientes com síndrome de dependência. Houve melhoras nas variações dos índices de sono em 8 semanas de tratamento e apenas 2 pacientes relataram uso episódico de álcool (Karam-Hage et al., 2000).

Outro estudo aberto com 6 pacientes usando gabapentina em doses que decresciam de 1200 mg para 400 mg por dia ao longo de 3 dias demonstrou uma diminuição dos indicadores de abstinência obtidas em um instrumento de avaliação de abstinência do álcool ("Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised - CIWA-Ar), com boa tolerabilidade e queixas apenas de sedação (Myrick et al., 1998).

Medicações preconizadas para o controle da SDA como a naltrexona e o acamprosato apresentam eficácia parcial no tratamento do alcoolismo. Apresentam ainda um custo muito elevado, não sendo acessível à maioria da população que poderia se beneficiar do tratamento medicamentoso.

Embora nenhum dos tratamentos represente a cura, vários estudos sugerem a combinação de medicação, terapia e intervenções psicossociais no seu manuseio, devido à alta prevalência de prejuízos médicos, pessoais, sociais e econômicos desta doença (Longo, 2001).

Portanto, é necessário que se investigue a eficácia de medicações acessíveis e seguras, inclusive com um menor grau de interação com o álcool, para o tratamento ambulatorial e extra-hospitalar da síndrome de abstinência e dependência do álcool, bem como a avaliação de doses, tempo de uso e a influência destas medicações na adesão ao tratamento não medicamentoso.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Investigar os efeitos do uso da gabapentina no tratamento da síndrome de abstinência e dependência do álcool, e as repercussões do uso da medicação em algumas funções cognitivas frontais em indivíduos alcoolistas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Examinar o efeito da gabapentina, comparada ao placebo, administrada durante 28 dias sobre as manifestações da síndrome de abstinência tardia em alcoolistas submetidos ao tratamento inicial individualizado da síndrome de abstinência aguda, com diazepam por 7 dias.
- 2) Examinar o efeito da gabapentina, comparada ao placebo, administrada durante 28 dias sobre a manifestação de compulsão ao uso do álcool em alcoolistas submetidos ao tratamento inicial individualizado da síndrome de abstinência aguda, com diazepam por 7 dias.
- 3) Examinar o efeito da gabapentina, comparada ao placebo, administrada durante 28 dias sobre os índices de recaída em alcoolistas submetidos ao tratamento inicial individualizado da síndrome de abstinência aguda com diazepam por 7 dias.
- 4) Examinar a influência do tratamento com a gabapentina comparada ao placebo, administrada durante 28 dias sobre as funções cognitivas frontais tais como a atenção e a memória operacional em pacientes submetidos ao tratamento inicial individualizado da síndrome de abstinência aguda, com diazepam por 7 dias.

3. MÉTODOS

3.1. SUJEITOS EXPERIMENTAIS

Foram selecionados 60 pacientes do sexo masculino, entre 18 e 65 anos de idade, no período de 08 de julho de 2004 a 24 de fevereiro de 2005, que se apresentaram voluntariamente para tratamento da SDA no Centro de Prevenção e Tratamento ao Toxicômano (CPTT), da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Vitória (SEMUS-PMV).

Para serem incluídos no estudo os pacientes deveriam preencher os critérios para a SDA, segundo os critérios do DSM-IV, estando clinicamente estáveis e não necessitando de internação hospitalar. Assim, deveriam ter se submetido a uma consulta inicial no primeiro dia de sua chegada ao CPTT, logo após o seu acolhimento no serviço, e estabelecido o tratamento preconizado para o tratamento da fase aguda da abstinência, sendo, portanto, avaliado clinicamente quanto à abstinência antes do ingresso no estudo.

Estes pacientes deveriam estar clinicamente aptos para o tratamento proposto no estudo, não devendo, portanto, apresentar doenças passadas ou atuais que pudessem ser agravadas durante o tratamento. Também não deveriam apresentar anormalidades nos exames laboratoriais, que pudessem sugerir uma deterioração de seu estado físico durante a participação no estudo.

Ainda como critérios de inclusão, os pacientes deveriam apresentar uma história de ingestão significativa de pelo menos 35 doses semanais de bebidas alcoólicas em média no último ano, bem como uma ingestão ativa de pelo menos 35 doses semanais de bebidas alcoólicas nos últimos 90 dias antes de iniciar o estudo, sendo o período máximo de abstinência permitido de 14 dias até o início do protocolo do estudo.

Finalmente, os pacientes deveriam ser capazes de ler, escrever e falar português.

Por outro lado, foram excluídas as mulheres, substancialmente pela baixa frequência das mesmas em procurar o serviço para o tratamento da dependência

alcoólica, bem como pacientes do sexo masculino acima de 65 anos de idade, em função do elevado risco de complicações de saúde a partir desta idade e também com o objetivo de aumentar os critérios de segurança do estudo.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de qualquer outra síndrome de dependência que não fosse ao álcool, podendo, no entanto, apresentarem uso de nicotina e/ou cafeína, pacientes com história de crises convulsivas por abstinência, epilepsia ou *delirium tremens*, ou com outros diagnósticos de desordens mentais tais como esquizofrenia, transtorno bipolar, demência ou ainda qualquer outra condição psiquiátrica que necessitasse tratamento medicamentoso no momento do estudo.

Pacientes que apresentaram relato ou história de uso de agentes farmacológicos nos últimos 30 dias que sabidamente diminuiriam os limiares convulsivos ou alterariam a SAA, ou que pudessem influenciar na compulsão ao uso de álcool, exceto benzodiazepínicos e medicações padrões usadas no atendimento de urgência ou emergência antes do primeiro atendimento, foram preteridos.

Pacientes com história de encefalopatia hepática, ascite, icterícia, diabetes, doença renal, doenças gastrointestinais severas que pudessem dificultar a absorção da medicação, ou produzir instabilidade médica durante a desintoxicação, incluindo doença ulcero péptica ativa, colite ulcerativa, colite regional, ou evidência, pela história ou pelo exame físico, de sangramento gastrointestinal também não foram incluídos. Pacientes com resultado das dosagens de gama glutamil transferase (GGT) acima de 800 UI/l foram também excluídos.

Conhecida sensibilidade ou reações adversas prévias a gabapentina, ao diazepam, a outros benzodiazepínicos ou ao haloperidol também foram critérios de exclusão.

Finalmente, os pacientes que foram incapazes de entender e autorizar o termo de consentimento livre e esclarecido, ou que se recusaram a participar do estudo, ou que não pudessem comparecer às avaliações semanais de seguimento, ou ainda que estivessem abstinentes por um período maior do que 14

dias antes do início do protocolo do estudo também não foram considerados para o mesmo.

Portanto, os pacientes que retornaram no sétimo dia após a primeira consulta, e submetidos a tratamento inicial individualizado da síndrome de abstinência aguda com diazepam, um benzodiazepínico, por via oral por 7 dias (0 a 30 mg por dia), tiamina 100 mg associada à piridoxina 100 mg e à cianocobalamina 1.000 mcg (citoneurim 1.000^R) intra muscular, e ainda o haloperidol, um antipsicótico típico, por via oral (0 a 2 mg) de acordo com a necessidade e avaliação clínica, e que tivessem preenchido os critérios de inclusão e não apresentasse nenhum critério de exclusão, foram convidados a participar do estudo.

Sendo assim, o protocolo do presente estudo foi iniciado ao final dos 7 dias de tratamento padrão inicial da abstinência e o primeiro dia do mesmo foi considerado o dia zero. Para tanto, os pacientes deveriam ter aceitado participar deste ensaio clínico do tipo duplo-cego (prospectivo e randomizado), e deveriam ter assinado um Termo de Consentimento (Anexo 1) após terem sido devidamente informados sobre o estudo.

Destaque-se que o presente estudo foi devidamente registrado no SISNEP sob número 2331 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, sob protocolo de número 023068.705.156/05-99.

3.2. MEDICAÇÕES UTILIZADAS

Antes do acolhimento no serviço de atendimento do CPTT, os pacientes poderiam ter recebido tratamento em pronto socorro, que é instituído de rotina para a fase inicial da abstinência, incluindo hidratação, vitaminas principalmente do complexo B, e medicações como o Diazepam e o Haloperidol.

A partir do início do tratamento da síndrome de abstinência aguda (do sétimo dia) ao primeiro dia antes do ingresso no estudo, os pacientes poderiam ter recebido o diazepam v.o. (0 - 30 mg por dia), haloperidol v.o. (0 - 2 mg por dia), e

tiamina 100 mg associada à piridoxina 100 mg e cianocobalamina 1000 mcg (citoneurim 1000®), de acordo com a necessidade individual de cada paciente.

A partir do primeiro dia do estudo (dia zero) os pacientes foram alocados por ordem de chegada e receberam 1 a 2 cápsulas por dia de gabapentina (300 mg/cápsula) por 28 dias, ou 1 a 2 cápsulas de placebo por 28 dias, e que foram consideradas objeto do estudo.

Iniciado o protocolo de tratamento do estudo os pacientes poderiam ainda fazer uso concomitante de até 20 mg de diazepam, à noite, ao deitar caso apresentassem insônia.

Ao final do protocolo, ou seja, após os 28 dias de uso de placebo ou gabapentina, os pacientes que permaneceram no estudo receberam ácido fólico 5 mg por via oral duas vezes ao dia por mais outros 28 dias ou até o momento de uma eventual recaída, quando então finalizaram a participação no estudo e continuaram o tratamento de rotina oferecido pelo serviço do CPTT.

Cumprir destacar que todos os pacientes dos dois grupos foram submetidos ao tratamento psicossocial oferecido de rotina no CPTT durante todo o protocolo experimental e em seguimento após o cumprimento do mesmo. Nesta fase inicial este tratamento psicossocial consistia de atendimentos em grupos de acompanhamento, conduzidos por um psicólogo e consultas com o assistente social quando necessário.

3.3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

3.3.1. Avaliação Clínico Laboratorial

No primeiro contato todos os pacientes foram atendidos por um clínico geral, que realizou história e exame clínico geral, e foram encaminhados para um médico psiquiatra (pesquisador do projeto), que coletou história psiquiátrica, realizou exame psíquico e solicitou exames laboratoriais como hemograma, plaquetas, glicemia, uréia, creatinina, sódio, biliúrrubinas totais e frações, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e gama glutamil transferase (GGT).

Nesta ocasião, avaliou-se se o paciente apresentava critérios diagnósticos para a síndrome de dependência do álcool, de acordo com a entrevista clínica estruturada do DSM-IV (Anexo 2), e ainda se preenchiam os critérios de inclusão e não preenchiam critérios de exclusão descritos acima.

3.3.2. Avaliação de Uso de Álcool e de Medicação

O uso inicial de bebida alcoólica foi monitorado por uma Escala Quantitativa de Consumo de Álcool (EQA), uma adaptação feita por Nakamura-Palacios (2002) de parte referente ao uso de álcool do questionário aplicado no I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (Carlini et al., 2001) (Anexo 3).

A monitorização do uso de bebidas alcoólicas foi realizada através da utilização de uma Avaliação de Auto-relato de Consumo de Álcool que emprega quatro variáveis primárias de eficácia de tratamento baseado em um método de seguimento retroativo (“*timeline follow-back method*”): 1) **doses por dia** (“*drinks per day*”) referente à divisão do total de doses consumidas pelo número de dias estudados; 2) **número de doses por dia que bebeu** (“*drinks per drinking day*”) referente ao número de doses ingeridas por dia em que fez uso de bebidas alcoólicas; 3) **percentagem de dias de beber pesado** (“*percentage of heavy drinking days*”) referente à divisão dos dias em que o uso excedeu 5 doses pelo total de dias estudados, e, 4) **percentagem de dias em abstinência** (“*percentage of days abstinent*”) referente à divisão do número de dias que não bebeu pelo total de dias do estudo (Sobell & Sobell, 1992).

Para tanto, era fornecida ao paciente uma Tabela para o registro diário de auto-consumo (Valladolid & Carrasco, 2000) no qual o mesmo deveria anotar o tipo e a dose de bebida consumida, se utilizou diazepam, e ainda, as observações diárias que desejasse fazer (Anexo 4). O paciente foi orientado a sempre trazer esta tabela às consultas, juntamente com o frasco da medicação, para que as cápsulas pudessem ser contadas como forma de contabilizar o uso da medicação, de preferência sem que o paciente soubesse.

3.3.3. Avaliação de Estado Mental e dos Padrões de Abstinência Iniciais

Nos pacientes selecionados foi realizado no primeiro dia do estudo (dia zero) uma avaliação do estado mental através da aplicação de um Miniexame do Estado Mental (“*MiniMental State Examination – MMSE*”), para exclusão de provável demência (Bertolucci et al., 1994) (Anexo 5).

Também foi feita a avaliação da abstinência por meio de um instrumento de avaliação clínica de sintomas de abstinência (Sullivan et al., 1989) (“*Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised*” - *CIWA-AR*) (Anexo 6). Ressalte-se que os pacientes não poderiam apresentar valores superiores a 15 nesta escala, sugestivos da existência de sintomas importantes de abstinência, no primeiro dia de início do protocolo, pois comprometeria o estabelecimento dos tratamentos com as substâncias propostas no estudo, principalmente o placebo, lembrando que para serem incluídos no estudo os pacientes deveriam estar clinicamente estáveis e não necessitando de internação hospitalar e seriam excluídos do estudo se apresentassem sintomas graves de abstinência tais como convulsões e *delirium tremens* (ver critérios de inclusão e exclusão acima descritos).

3.3.4. Avaliação dos Padrões Obsessivos e Compulsivos de Uso do Álcool

Foi aplicada uma escala traduzida por Nakamura-Palacios e Oliveira (2002) para avaliar os padrões obsessivos e compulsivos de uso de bebidas alcoólicas (“*Obsessive Compulsive Drinking Scale*” - *OCDS*) (Anexo 7), uma adaptação feita por Anton et al. (1995) a partir de uma escala validada para avaliação de Distúrbios Obsessivos-Compulsivos.

Além da avaliação global, também foram analisadas dois agrupamentos maiores de seus itens de acordo com Anton et al. (1995) que sugerem um **comportamento obsessivo** pelo uso de bebidas alcoólicas obtidos pela somatória dos itens de 1 a 6, e um **comportamento compulsivo** pelo uso de bebidas alcoólicas, obtidos pela somatória dos itens de 7 a 14 da escala.

Foram também avaliados quatro fatores derivados da estrutura da escala ainda de acordo com Bohn et al. (1996): as **idéias obsessivas** ou obsessão por

bebidas alcoólicas (“*drinking obsessions*”) verificadas pela somatória dos itens 1, 2, 4, 5 e 6 da escala, referentes aos pensamentos relacionados ao uso das bebidas alcoólicas; o **automatismo** ao uso de bebidas alcoólicas (“*automaticity of drinking*”) pelos itens 11, 12, 13 e 14, relacionados à motivação e à existência ou não de controle do uso das bebidas alcoólicas; as **interferências** da idéia ou do uso das bebidas alcoólicas na vida diária (“*interference due to drinking*”) obtidas pela somatória dos itens 3, 9 e 10; e o **consumo de álcool** (“*alcohol consumption*”) propriamente dito obtido pela soma dos itens 7 e 8, relacionados à quantidade e aos dias de uso de bebidas alcoólicas.

3.3.5. Avaliação Cognitiva

Uma bateria mínima para avaliação cognitiva foi empregada assim que os pacientes foram admitidos no estudo e 28 dias após o início do protocolo experimental:

- 1- *Teste Wisconsin de Classificação de Cartões* (“*Wisconsin Card Sorting Test*” – WCST). Este teste foi desenvolvido por Berg e Grant (Berg, 1948; Grant e Berg, 1948. APUD Spreen & Strauss, 1998) para avaliar a habilidade de formar conceitos abstratos e a habilidade de mudar estratégias cognitivas em resposta a mudanças de contingências ambientais, e é considerado uma medida de funções executivas. Ele é composto de 4 cartões estímulos e 128 cartões para as respostas, os quais devem ser combinados aos cartões estímulos. Seguindo as pistas dadas pelo experimentador - apenas pela menção das palavras “certo”, quando a combinação era correta, ou “errado”, quando a combinação era incorreta - o indivíduo deveria descobrir a combinação correta (por cor, forma ou por número). Foram então avaliados o número de tentativas necessárias para a realização da tarefa, o número de categorias completadas (equivalendo a 10 acertos consecutivos) sendo considerado 6 o número máximo de categorias, e o número total de erros, sendo esses divididos em erros perseverativos (correspondendo à repetição de uma mesma combinação mesmo após o experimentador sinalizar como “errado”) e erros não-

perseverativos (correspondendo aos erros das tentativas em se descobrir a combinação correta). Este teste tem como objetivo fundamental verificar as funções frontais, especialmente a capacidade de planejamento e tomada de decisões (Lezak, 1995; Spreen & Strauss, 1998).

- 2- *Atenção concentrada – Toulouse-Pieron*. Este teste é composto por uma folha de resposta, contendo 4 figuras-estímulo (não verbais) que servem de modelo para a busca em meio a outras figuras semelhantes dispostas de forma ordenada em linhas, devendo a pessoa procurar as figuras-estímulo, seguindo o sentido da leitura habitual e realizar os cancelamentos daquelas que forem idênticas às figuras-estímulo. Esse teste tem por objetivo verificar a atenção concentrada, a rapidez de reação e a exatidão ao executar uma tarefa simples, bem como a capacidade de discriminação e localização de figuras-estímulo (Centro de Estudos de Psicologia Aplicada – CEPA – Brasil, 2001).
- 3- *Teste D2*. Este teste é composto por uma folha de resposta, contendo diversas linhas com as letras “p” e “d” apresentando de 1 a 4 sinais sob e/ou sobre as letras. A pessoa deve assinalar apenas as letras “d” contendo **2 sinais** que podem ser apresentadas as duas sobre ou sob ou um sob e outro sobre a letra “d”. Não devem ser assinaladas as letras “d” com 1, 3 ou 4 sinais e as letras “p” independente da quantidade dos sinais apresentados sobre e/ou sob ela. A pessoa tem um tempo de 20 segundos para realizar as marcações em cada linha, sendo que o experimentador interrompe a tarefa ao final deste prazo e instrui a pessoa a passar para a linha seguinte e realizar a mesma tarefa até que se completem as 14 linhas da página. Os parâmetros utilizados foram: a quantidade desenvolvida no período de 20 segundos por linha (RB = resultado bruto), erros do tipo 1 (E1), que correspondem aos erros por omissão, ou seja, a pessoa não marcou as letras “d” com 2 sinais, e, erros do tipo 2 (E2), que se referem aos erros por comissão, ou seja, a pessoa marcou qualquer outra letra que não fosse as “d” com 2 sinais. É um teste de atenção concentrada visual, que permite um exame mais detalhado da atenção concentrada e da capacidade de

concentração, pois possibilita uma análise da flutuação da atenção (Spreen & Strauss, 1998).

- 4- *Blocos de Corsi ordem direta e inversa*. Este teste é composto de um tablado com cubos fixados. O examinador toca nos cubos formando um percurso, o qual é repetido pela pessoa em teste imediatamente. Gradualmente a amplitude de informações é ampliada tocando-se cada vez um número maior de cubos. Este teste avalia uma memória de curto prazo empregando a função visuo-espacial. (Lezak, 1995; Spreen & Strauss, 1998).
- 5- *Teste de dígitos (“digit span”) ordem direta e inversa*. Este teste permite avaliar a memória de curto prazo em sua alça fonológica e a atenção. O teste consiste na apresentação oral de uma lista de 3 a 9 números, que deverá ser reproduzida oralmente pela pessoa testada. Na segunda parte, a pessoa deve reproduzir a seqüência de números na ordem inversa da apresentada, ou seja, de trás para frente de uma lista de 2 a 8 números (Lezak, 1995).
- 6- *Memória Lógica*. Sub teste da escala Weschler de memória que verifica a retenção imediata e tardia de material verbal. Neste teste o examinador lê duas estórias, interrompendo após cada leitura para evocação imediata. Após intervalo de 30 minutos é feita a evocação tardia das estórias. A pontuação é obtida a partir do número de informações evocadas (Lezak, 1995).

3.4. SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Durante o seguimento do estudo os pacientes deveriam realizar consultas com 7, 14, 21 e 28 dias, sendo que poderiam retornar antes do prazo estipulado caso sentissem ou houvesse necessidade. Ao final do vigésimo oitavo dia seria novamente aplicada a mesma bateria de testes já citada e realizada nova avaliação clínica e laboratorial.

3.5. PROCEDIMENTO

Os pacientes previamente agendados iniciaram a abordagem no CPTT com uma reunião de acolhimento realizada por um clínico geral do serviço. Aqueles que apresentassem sinais de embriaguez evidente eram acolhidos individualmente e encaminhados para uma consulta médica.

Na reunião de acolhimento (na sala de reunião) os pacientes e acompanhantes receberam orientações quanto à rotina e ao protocolo do serviço, sendo os mesmos orientados a não fazerem uso de bebidas alcoólicas a partir daquele momento.

Em seguida, na consulta médica, os pacientes foram avaliados clinicamente. Após a consulta médica foram encaminhados ao psiquiatra, que colheu uma história psiquiátrica, realizou um exame psíquico e solicitou os exames laboratoriais.

A partir destas consultas os pacientes receberam tratamento individualizado de acordo com a sua necessidade e de acordo com os padrões do consenso para o tratamento da SAA (Laranjeira et al., 2000).

Foram então informados sobre o presente estudo e convidados a participar voluntariamente deste protocolo experimental, devendo, para tanto, assinar um Termo de Consentimento informado e por escrito, caso concordassem.

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram orientados a retornar para nova consulta em 7 dias, ou antes, caso houvesse necessidade. No sétimo dia, caso preenchessem os critérios de inclusão e não os de exclusão ao estudo, os pacientes foram alocados nos grupos de tratamento pela ordem de chegada.

Para cada paciente, as medicações empregadas, as intercorrências, e as suas condições durante o tratamento inicial de 7 dias da SAA foram registrados, e realizada a aplicação dos testes cognitivos iniciais. Em seguida, os pacientes receberam os frascos contendo 28 cápsulas, suficientes para os primeiros 14 dias, identificadas como “substância objeto de pesquisa - paciente 01”, “substância objeto de pesquisa - paciente 02”, e assim sucessivamente até o paciente de número 60.

O conteúdo das cápsulas, placebo ou gabapentina, foi sorteado a cada dois frascos, e, portanto, entre cada dois pacientes, de modo que o conteúdo fosse desconhecido ao experimentador e aos pacientes durante o estudo (ensaio duplo-cego). Desta forma, a cada dois pacientes incluídos no estudo, um recebeu placebo e outro gabapentina, porém sem o conhecimento de qual delas estariam recebendo.

Cumprir mencionar que o conhecimento do conteúdo das cápsulas foi mantido em um cofre pertencente ao Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, estando o mesmo de posse exclusivo do supervisor do projeto até o término do estudo. O conhecimento da medicação ingerida pelo paciente, por parte do experimentador, seria concedido somente em caso de absoluta necessidade ou de grande risco para o paciente. Ressalte-se, no entanto, que este procedimento não foi necessário no presente estudo.

Os pacientes foram orientados a ingerir uma (1) cápsula à noite ao deitar no primeiro dia, e a partir do segundo dia a ingerir uma cápsula duas vezes ao dia. Caso houvesse alguma dificuldade em usar a medicação em duas tomadas ao dia, foram orientados a manter a medicação em uma única tomada ao dia.

Os pacientes foram também orientados a manter a abstinência de bebidas alcoólicas e mesmo que isso não ocorresse, não deveriam interromper o tratamento ou deixar de vir para as consultas subseqüentes.

Cada paciente foi cuidadosamente avaliado, retornando para as consultas a cada 7 dias, com a recomendação de que os mesmos poderiam comparecer ao serviço fora da data marcada, em qualquer dia da semana, caso julgassem necessário ou caso houvesse qualquer intercorrência. Nestas consultas os pacientes traziam os frascos, sendo o seu conteúdo contado discretamente, e também traziam a tabela para o registro diário de auto-consumo preenchida.

Na consulta do 14^a dia, os pacientes receberam outro frasco com mais 28 cápsulas, conteúdo suficiente para os próximos 14 dias, totalizando 28 dias de tratamento.

Ao final destes 28 dias, foram realizadas todas as avaliações necessárias, inclusive os testes cognitivos frontais. A partir deste período, os pacientes que permaneceram em seguimento receberam ácido fólico 5 mg duas vezes ao dia por mais 28 dias, ou até que houvesse uma eventual recaída, quando então foram desligados do presente estudo e prosseguiram com o tratamento de rotina oferecido no serviço.

Cumpram também mencionar que os pacientes foram submetidos à abordagem de terapia cognitivo-comportamental breve em todas as consultas de seguimento para a prevenção das recaídas, que é parte do protocolo do serviço de atendimento ao alcoolista do CPTT.

3.6. REGISTRO DE EFEITOS COLATERAIS

Foram registrados todos os sinais e sintomas relacionados a toda e qualquer medicação prescrita, que foram relatados pelos pacientes ou observados em exame clínico durante todo o protocolo experimental. Esses efeitos foram registrados de acordo com a Escala UKU de efeitos colaterais (“Ugvalg for Kliniske Undersgelseser” – UKU) (Lingjaerde et al., 1987).

3.7. ANÁLISE DE RESULTADOS

Os dados obtidos foram representados pela média e o desvio (D.P.) ou erro padrão (E.P.) da média.

A comparação de dados obtidos entre os grupos placebo e gabapentina (entre-grupos) foi feita por meio de testes *t* de Student para duas amostras independentes. Os dados obtidos no início do estudo e ao final de 28 dias de tratamento em um mesmo grupo (intra-grupo), placebo ou gabapentina, foram analisados por meio de testes *t* de Student para amostras pareadas.

Os dados que foram coletados repetidas vezes ao longo do estudo (início, 2ª e 4ª semanas, ou, 1ª, 2ª, 3ª e 4ª semanas), foram comparados por análises de variâncias de duas vias, considerando-se os grupos placebo e gabapentina como fator entre-grupos, e, semanas como fator intra-grupo, seguidas do teste de Fisher

LSD (test t protegido) para a localização das diferenças estatisticamente significantes.

Para todas as análises foi adotado um nível de significância estatística para $p < 0,05$ (Zar, 1999).

Os programas de estatística e gráficos “*GB-Stat Professional Statistics & Graphics*” versão 6.5, “*GraphPad Prism*” versão 4.0 e SPSS (“*Statistical Package for Social Sciences*”) versão 8.0 foram empregados para as análises estatísticas e confecções gráficas.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS AMOSTRAS

O estudo ocorreu entre julho de 2004 a fevereiro de 2005. Neste período foram avaliados 152 pacientes que chegaram para acolhimento no grupo de alcoolismo no CPTT, como possíveis participantes da pesquisa.

Foram excluídos 92 (60,53%) pacientes, dentre os quais 39 (25,66%) por não terem preenchido os critérios de inclusão. Destes, 22 pacientes estavam abstinentes por um período acima de 14 dias antes do início do estudo, 6 pacientes foram incapazes de ler, escrever ou entender o estudo, o termo de consentimento ou os testes aplicados, 4 pacientes não preencheram os critérios de dependência do DSM-IV e 7 não compareceram após o sétimo dia do tratamento inicial da abstinência.

Ainda dos 92 pacientes excluídos, 53 (34,87%) preencheram os critérios de exclusão. Destes, 14 pacientes tinham outro diagnóstico no eixo I (7 eram usuários de outras drogas, excluindo álcool e nicotina, 3 apresentaram transtorno esquizotípico ou delirante, 3 apresentaram transtorno do humor e 1 apresentou transtorno mental orgânico, que necessitavam inclusive de tratamento específico), 11 tinham histórico recente ou passado de crises convulsivas, 10 outros pacientes apresentaram anormalidades clínicas significativas (5 apresentavam problemas cardiovasculares, 3 estavam em tratamento para síndrome de imunodeficiência adquirida, 1 apresentou problema traumatológico, e 1 queda importante do estado geral), 8 estavam em uso de medicação associada, 6 se recusaram a participar do estudo, 3 não poderiam comparecer para seguimento semanal e 1 paciente tinha mais de 65 anos.

Os 60 (39,47%) pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos, de tal forma que 30 pacientes foram alocados para o grupo placebo e outros 30 para o grupo gabapentina.

Dos pacientes que receberam placebo, 2 abandonaram o tratamento na 1ª semana, 3 na 2ª semana, outros 3 na 3ª semana, e 1 paciente abandonou o

tratamento na 4ª semana. Do total de 30 pacientes em cada grupo, 21 (70%) permaneceram em tratamento até o 28º dia.

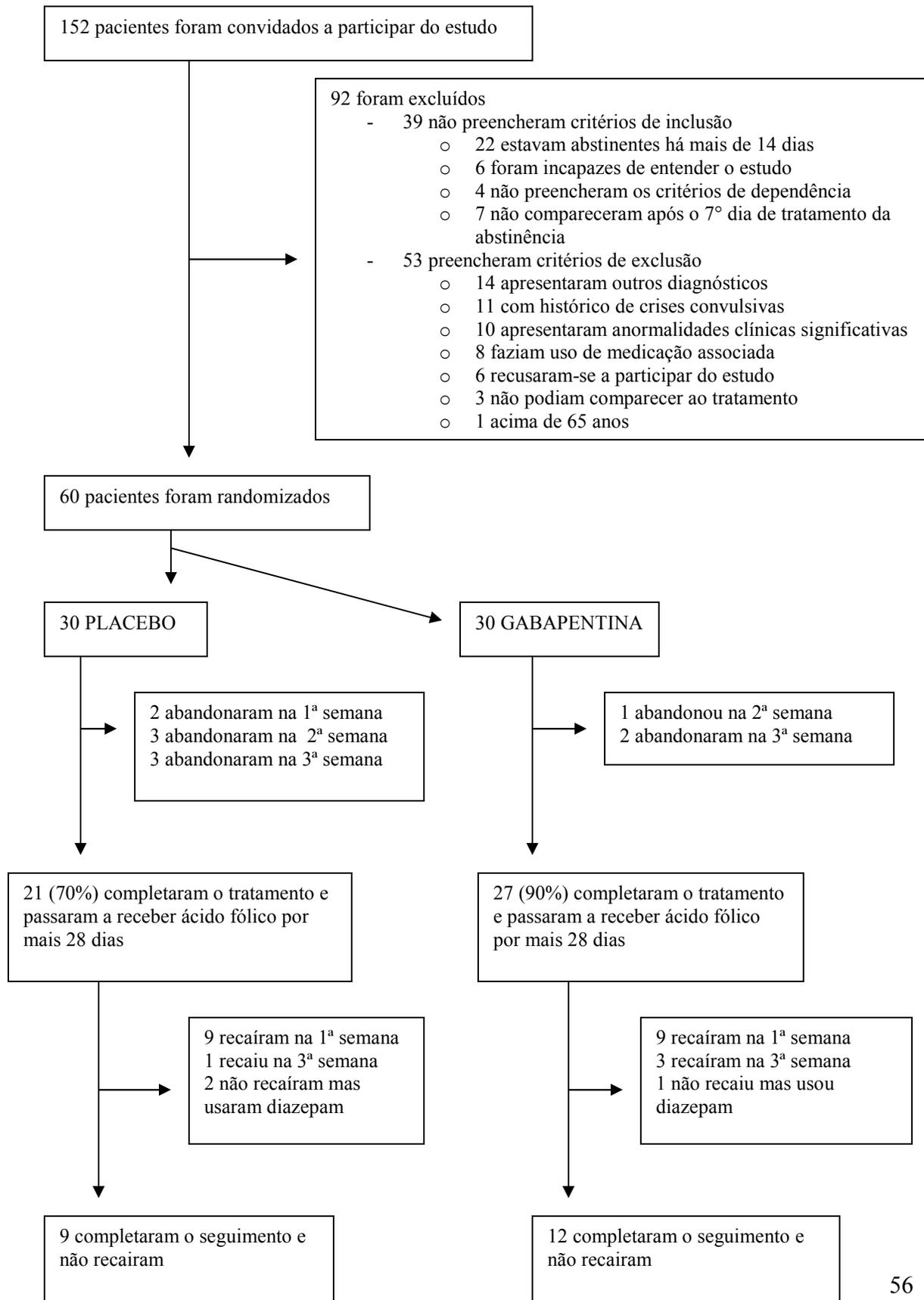
Dos pacientes que receberam gabapentina, 1 abandonou na 2ª semana, 2 abandonaram na 3ª semana, e do total de 30 pacientes, 27 (90%) permaneceram em tratamento até o 28º dia.

Após o tratamento de 28 dias com placebo ou gabapentina os pacientes que permaneceram em seguimento receberam ácido fólico 5 mg duas vezes ao dia e foram avaliados por mais 28 dias. Nove pacientes do grupo placebo e 3 do grupo gabapentina não fizeram seguimento.

Dos 21 pacientes que receberam placebo, 9 recaíram na 1ª semana, 1 recaiu na 3ª semana, 2 pacientes não recaíram, mas usaram diazepam durante o seguimento. Nove (30%) dos 30 pacientes que iniciaram o estudo recebendo placebo não recaíram e completaram 28 dias adicionais de seguimento com o uso de ácido fólico.

Dos 27 pacientes que usaram gabapentina, 9 recaíram na 1ª semana de seguimento com ácido fólico, 3 recaíram na 3ª semana, 1 recaiu na 4ª semana, e 1 paciente não recaiu, mas usou diazepam durante o seguimento. Doze (40%) dos 30 pacientes que iniciaram o estudo recebendo gabapentina não recaíram e completaram 28 dias de seguimento com o uso de ácido fólico.

O perfil do experimento está exposto no diagrama a seguir:



Em relação às características sócio-demográficas e psicopatológicas os pacientes alocados no grupo placebo ou gabapentina não foram significativamente diferentes.

A média de idade do grupo placebo foi de 43,87 (\pm 8,62) anos e do grupo gabapentina foi de 44,67 (\pm 6,58) anos, sendo, portanto, amostras de faixa etária bastante semelhante (Tab.1).

Quanto ao estado civil, 20% do grupo placebo e 33,3% do grupo gabapentina eram solteiros; 46,7% no grupo placebo e 26,7% no grupo gabapentina estavam casados ou apresentavam uma união estável; 33,3% no grupo placebo e 40% no grupo gabapentina estavam separados após casamento ou união estável com filhos (Tab. 2). Portanto, a maioria da amostra de placebo ou gabapentina era de pacientes que constituíram família e boa parte com filhos, em média 1,87 e 1,60 filhos para os grupos placebo e gabapentina, respectivamente (Tab.1).

Em relação ao tempo de estudo os grupos placebo e gabapentina também foram bastante semelhantes, apresentando uma média de 6,53 (\pm 3,31) e 6,66 (\pm 3,30) anos de estudo, respectivamente (Tab.1).

Quanto ao grau de instrução, a maioria apresentava o 1º grau incompleto, sendo 63,3% no grupo placebo e 60% no grupo gabapentina; 13,3% no grupo placebo e 13,3% no grupo gabapentina apresentavam o 1º grau completo; 23,3% no grupo placebo e 20% no grupo gabapentina concluíram o 2º grau; e apenas o grupo gabapentina apresentou 6,7% de pacientes com 3º grau incompleto (Tab.1).

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes dos grupos placebo e gabapentina.

	Placebo (n = 30)	Gabapentina (n = 30)	Valores de t	P
Idade em média de anos (mínimo - máximo)	43,87 (26 – 60)	44,67 (34 – 58)	0,404	0,69
Educação em média de anos (mínimo - máximo)	6,53 (1 – 11)	6,67 (1 – 13)	0,154	0,88
Grau de instrução				
1º grau incompleto	19 (63,3%)	18 (60,0%)		
1º grau completo	4 (13,3%)	4 (13,3%)		
2º grau incompleto	-	2 (6,7%)		
2º grau completo superior incompleto	7 (23,3%)	4 (13,3%)		
	-	2 (6,7%)		
Estado civil				
Solteiro	6 (20,0%)	10 (33,3%)		
Casado ou união estável	14 (46,7%)	8 (26,7%)		
Separado ou Divorciado	7 (23,3%)	9 (30,0%)		
Número de filhos em média (range)	1,87 (0 – 8)	1,60 (0 – 4)		
Ocupação				
Empregado				
Biscate	6 (20,0%)	4 (13,3%)		
Afastado	6 (20,0%)	7 (23,3%)		
Desempregado	8 (26,7%)	3 (10,0%)		
Aposentado	7 (23,3%)	15 (50,0%)		
	3 (10,0%)	1 (3,3%)		
Tabaco				
Sim				
Não	23 (76,7%)	22 (73,3%)		
	7 (23,3%)	8 (26,7%)		

Com relação à atividade profissional, 20% do grupo placebo e 13,3% do grupo gabapentina estavam trabalhando regularmente; 20% do grupo placebo e 23,3% do grupo gabapentina faziam trabalhos episódicos (biscates); 26,7% do grupo placebo e 10% do grupo gabapentina estavam afastados do serviço; 23,3% no grupo placebo e 50% no grupo gabapentina estavam desempregados; 10% no grupo placebo e 3% no grupo gabapentina estavam aposentados (Tab.1). Portanto, 70 a 80% dos pacientes de ambos os grupos estavam desempregados ou exerciam atividades temporárias.

Os grupos também foram muito semelhantes quanto ao tabagismo, sendo que ambos apresentaram um elevado índice de associação das duas dependências, 76,7% no grupo placebo e 73,3% no grupo gabapentina (Tab.1).

Em relação a tratamentos anteriores, metade da população, 53,3% no grupo placebo e 50% no grupo gabapentina, já haviam feito algum tipo de tratamento anterior (Tab.2).

Tabela 2 – Tratamentos realizados anteriormente.

	Placebo (n = 30)	Gabapentina (n = 30)
Tratamentos anteriores		
Sim	16 (53,3%)	15 (50,0%)
Não	14 (46,7%)	15 (50,0%)
Pronto Socorro		
Nunca foi	12 (40,0%)	12 (40,0%)
Uma vez no passado	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Foi desta vez	3 (10,0%)	4 (13,3%)
Mais de uma vez incluindo esta	11 (36,7%)	10 (33,3%)

40% em ambos os grupos nunca estiveram no pronto socorro devido a problemas relacionados ao uso de álcool (Tab.2); entretanto 13,3% em ambos os grupos relataram ter estado no pronto socorro pelo menos uma vez no passado; 10% no grupo placebo e 13,3% no grupo gabapentina estiveram no pronto socorro nesta ocasião; e, 36,7% no grupo placebo e 33,3% no grupo gabapentina estiveram por mais de uma vez no pronto socorro em função do uso de bebidas alcoólicas (Tab. 2).

O padrão de consumo, o tempo de abstinência e o tratamento realizado 15 dias antes do início do estudo também não foram estatisticamente diferentes (Tab. 3).

A idade de início do uso do álcool foi igualmente precoce para o grupo placebo (16,57 anos \pm 4,52) quanto para o grupo gabapentina (15,87 anos \pm 4,73) (Tab. 3).

O tempo de uso médio de álcool foi bastante longo também para ambos os grupos, sendo no grupo placebo de 26,97 (\pm 8,70) anos e no grupo gabapentina de 28,67 (\pm 8,66) anos (Tab. 3).

O número de doses consumidas, em média, nos últimos 90 dias antes do acolhimento para o estudo era igualmente muito elevado no grupo placebo (16,47 \pm 7,16) e no grupo gabapentina (17,10 \pm 8,04), e a conversão destas doses em quantidade em gramas também foi bastante elevada em ambos os grupos, sendo de 164,67 gramas (\pm 71,62) para o grupo placebo e de 171,00 gramas (\pm 80,44) para o grupo gabapentina (Tab. 3).

O tempo médio de abstinência antes do início do estudo foi semelhante entre os grupos, sendo no grupo placebo de 8,23 (\pm 2,46) dias, e no grupo gabapentina de 8,60 (\pm 3,36) dias. A média de dias de tratamento da abstinência também foi equivalente, sendo no grupo placebo de 4,27 (\pm 3,10) dias, e no grupo gabapentina de 3,13 (\pm 3,06) dias.

A quantidade média de diazepam empregada do 14° ao 8° dia de tratamento antes do início do protocolo foi de 8,33 (14,64) miligramas no grupo placebo e de 9,13 (26,66) miligramas no grupo gabapentina, portanto, bastante semelhante entre os grupos. Do 7° dia ao 1° dia antes do início do protocolo a

média de diazepam empregada foi de 60,33 (48,32) miligramas no grupo placebo e 48,00 (50,95) miligramas no grupo gabapentina (Tab.3).

Tabela 3 – Padrão de ingestão de álcool e abstinência antes do início do estudo.

	Placebo (n = 30)	Gabapentina (n = 30)	Valores de t	p
Idade de início do uso de álcool em média (d.p.)	16,57 (4,52)	15,87 (4,73)	0,586	0,56
Tempo de uso do álcool em média de anos (d.p.)	26,97 (8,70)	28,67 (8,66)	0,758	0,45
Doses ingeridas por dia em média (d.p.) nos últimos 90 dias	16,47 (7,16)	17,10 (8,04)	0,322	0,75
Gramas de álcool ingeridas por dia em média (d.p.) nos últimos 90 dias	164,67 (71,62)	171,00 (80,44)	0,322	0,75
Tempo de abstinência em média de dias (d.p.)	8,23 (2,46)	8,60 (3,36)	0,482	0,63
Tempo de tratamento da abstinência em média de dias (d.p.)	4,27 (3,10)	3,13 (3,06)	1,426	0,16
Uso de diazepam entre o 14 ^o e o 8 ^o dia antes do início do estudo em média de mg (d.p.)	8,33 (14,64)	9,13 (26,66)	0,144	0,88
Uso de diazepam entre o 7 ^o e o 1 ^o dia antes do início do estudo em média de mg (d.p.)	60,33 (48,32)	48,00 (50,95)	0,962	0,34

Dentre os 60 pacientes randomizados nenhum paciente necessitou utilizar haloperidol durante o período de estudo.

A análise do estado mental global por meio da aplicação do Mini-exame do Estado Mental (MEEM) não foi significativamente diferente entre os grupos placebo e gabapentina (Tab.4).

A média da pontuação de sinais de abstinência obtida pela escala de avaliação clínica de sinais de abstinência (CIWA-ar) foi relativamente baixa e semelhante entre os grupos placebo e gabapentina, demonstrando que os grupos estavam em absolutas condições de prosseguirem no estudo, sem riscos maiores para a saúde dos indivíduos, inclusive para os que receberiam placebo (Tab.4).

Tabela 4 – Pontuações no Mini-exame de Estado Mental (MEEM) e na escala de avaliação clínica de sinais de abstinência (CIWA-r).

	Placebo (n = 30)	Gabapentina (n = 30)	Valores de t	P
MEEM em média (d.p.)	24,30 (2,90)	25,57 (2,64)	1,770	0,08
CIWA-r em média (d.p.)	7,30 (1,73)	6,43 (1,79)	1,907	0,06

4.2. EFEITOS DOS TRATAMENTOS COM PLACEBO OU GABAPENTINA

4.2.1. Resultados das Análises Laboratoriais

Tabela 5 – Resultados das análises entre-grupos (placebo e gabapentina, testes t independentes) e intra-grupos (inicial e 28 dias após tratamento, testes t pareados) dos exames laboratoriais .

		placebo (n inicial = 30) (n 28 dias = 18)	gabapentina (n inicial = 30) (n 28 dias = 25)	<i>Análise Entre-grupos</i>	
VCM Média (d.p.)	Inicial	94,28 (6,22)	94,01 (5,81)	<i>t = 0,177</i>	<i>p = 0,86</i>
	28 dias	93,12 (5,31)	93,21 (4,80)	<i>t = 0,061</i>	<i>p = 0,95</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 2,112</i>	<i>t = 1,590</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,05 *</i>	<i>p = 0,12</i>		
Leucócitos Média (d.p.)	Inicial	6.576,67 (1.679,02)	6.966,67 (2.671,48)	<i>t = 0,677</i>	<i>p = 0,50</i>
	28 dias	6.755,56 (1.551,17)	7.216,00 (2.435,79)	<i>t = 0,704</i>	<i>p = 0,49</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 0,299</i>	<i>t = 1,217</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,77</i>	<i>p = 0,23</i>		
Plaquetas Média (d.p.)	Inicial	260.833,33 (70.418,98)	258.666,67 (74.599,78)	<i>t = 0,116</i>	<i>p = 0,91</i>
	28 dias	228.944,44 (46.500,44)	242.160,00 (61.900,24)	<i>t = 0,763</i>	<i>p = 0,45</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 2,019</i>	<i>t = 1,100</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,60</i>	<i>p = 0,28</i>		
TGO Média (d.p.)	Inicial	49,50 (37,65)	52,23 (59,39)	<i>t = 0,213</i>	<i>p = 0,83</i>
	28 dias	25,28 (12,06)	26,92 (19,66)	<i>t = 0,314</i>	<i>p = 0,76</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 2,866</i>	<i>t = 2,839</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,01**</i>	<i>p = 0,01 **</i>		
TGP Média (d.p.)	Inicial	55,67 (57,47)	48,17 (65,89)	<i>t = 0,470</i>	<i>p = 0,64</i>
	28 dias	20,00 (10,16)	27,32 (34,19)	<i>t = 0,878</i>	<i>p = 0,39</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 2,451</i>	<i>t = 2,298</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,03*</i>	<i>p = 0,03*</i>		
GGT Média (d.p.)	Inicial	125,87 (130,67)	122,33 (142,26)	<i>t = 0,100</i>	<i>p = 0,92</i>
	28 dias	69,83 (69,02)	67,68 (61,60)	<i>t = 0,108</i>	<i>p = 0,92</i>
	<i>Análise</i>	<i>t = 1,831</i>	<i>t = 2,724</i>		
	<i>Intra-grupo</i>	<i>p = 0,09</i>	<i>p = 0,01**</i>		

VCM = volume corpuscular médio, TGO = transaminase glutâmico oxalacética,

TGP = transaminase glutâmico pirúvica, GGT = gama glutamil-transferase

Os pacientes selecionados não apresentaram anormalidades clínicas e/ou laboratoriais iniciais que impedissem o ingresso no protocolo.

Como pode ser verificado na tabela 5 não houve diferenças estatisticamente significantes entre os principais valores hematológicos iniciais entre os grupos, indicados como parâmetros de segurança de condições físicas (VCM, leucócitos, plaquetas) e como marcadores biológicos para o uso de álcool (TGO, TGP e GGT) (Tab. 5).

A comparação entre os valores iniciais e ao final de 28 dias de tratamento com placebo ou gabapentina, demonstrou uma redução nos valores do VCM em ambos os grupos, sendo, entretanto, estatisticamente significativa para o grupo placebo ($p = 0,05$). Também foi observado que os principais marcadores biológicos para o uso de álcool apresentaram-se reduzidos após 28 dias de tratamento comparados aos valores iniciais em ambos os grupos (Tab. 5), sendo estatisticamente significantes para o TGO ($p = 0,01$) e TGP ($p = 0,03$) em ambos os grupos e para a GGT para o grupo gabapentina ($p = 0.01$).

4.2.2. Padrão de Uso de Medicacões e do Consumo de Álcool Durante o Estudo

Como mencionado na sessão de métodos, os pacientes recebiam a metade das cápsulas contendo as medicações (placebo ou gabapentina) no primeiro dia do estudo (dia zero). No seu retorno de 14 dias, os pacientes recebiam a outra metade das cápsulas. As mesmas eram contadas em todos os retornos do paciente ao atendimento no ambulatório para controle do uso das mesmas. Foi observado que ambos os grupos ingeriam uma média de 2 cápsulas das medicações por dia durante os 28 dias do estudo.

Durante o período do estudo, os parâmetros de ingesta de álcool mensurados através de uma tabela para registro diário de auto-consumo (Valladollid & Carrasco, 2000) e checados pelo método de seguimento retroativo (“timeline follow back method”) (Sobell & Sobell, 1992) foram, em geral, significativamente reduzidos no grupo de pacientes tratatados com a gabapentina.

O número de doses dividido pelo número de dias estudados (*drinks per day*) foi significativamente menor ($t = 2,31$, $p = 0,02$) no grupo gabapentina comparado ao grupo placebo (Fig. 2).

O número de doses consumidas por dia que bebeu (*drinks per drinking day*) foi também menor no grupo gabapentina, porém não de modo estatisticamente significante (Fig. 2).

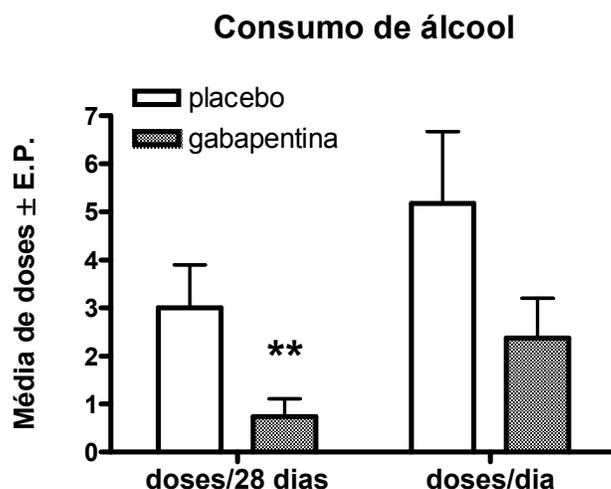


Figura 2 – Doses consumidas de bebidas alcoólicas divididas por 28 dias (*drinks per day*) e doses de bebidas alcoólicas consumidas por dia de uso em 28 dias (*drinks per drinking day*) de acordo com Johnson et al. (2003). ** $p = 0,02$ comparado ao grupo placebo.

No seguimento de 28 dias com os tratamentos placebo ou gabapentina houve diferenças estatisticamente significantes nas doses consumidas nas 4 semanas do estudo entre os grupos [$F(1,58) = 5,71$, $p = 0,02$] e entre as 1^a, 2^a, 3^a e 4^a semanas [$F(3,174) = 2,69$, $p = 0,05$] (Fig. 3). As doses de bebidas alcoólicas consumidas pelo grupo gabapentina foram consistentemente menores em todas as 4 semanas, sendo estatisticamente significante ($p < 0,01$) na terceira semana comparadas ao grupo placebo.

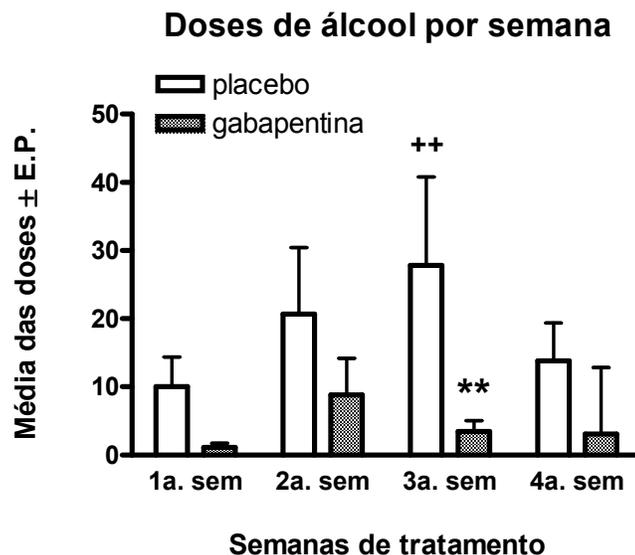


Figura 3 – Doses consumidas de bebidas alcoólicas por semana em 4 semanas de estudo. ** $p = 0,01$ comparado ao grupo placebo, ++ $p = 0,01$ comparado ao consumo do grupo placebo na 1^a. semana.

As doses de bebida alcoólica consumida pelo grupo placebo, além de serem maiores comparadas às do grupo gabapentina, também apresentaram um aumento progressivo até a terceira semana (Fig. 3), sendo estatisticamente significante ($p < 0,01$) comparado ao consumo observado na primeira semana por estes pacientes, para na quarta semana ocorrer um declínio do consumo de bebidas alcoólicas neste grupo (Fig. 3).

A percentagem média de dias de beber pesado (acima de 5 doses) em cada paciente (*% of heavy drinking day*) durante o estudo foi significativamente menor no grupo gabapentina ($t = 2,352$, $p = 0,02$) comparada ao no grupo placebo (Fig. 4).

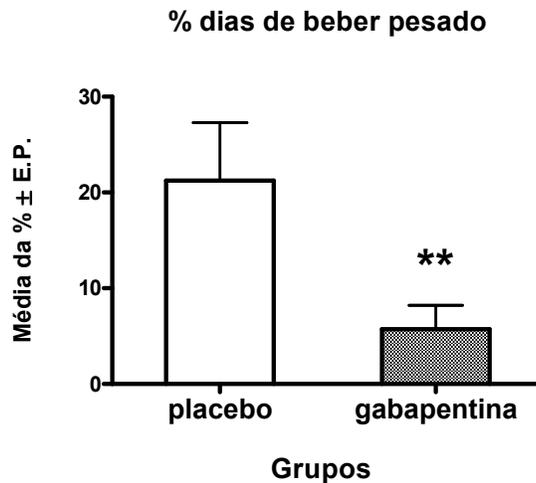


Figura 4 – Porcentagem de dias de consumo acima de 5 doses de bebida alcoólica (beber pesado) em 28 dias (*% of heavy drinking day*) de acordo com Johnson et al. (2003).** p = 0,02 comparado ao grupo placebo.

A percentagem média de dias em abstinência, portanto, de dias em que o álcool não foi consumido (*% of days in abstinence*) durante o estudo foi significativamente maior no grupo gabapentina ($t = -2,750$, $p = 0,008$) comparado ao grupo placebo (Fig. 5).

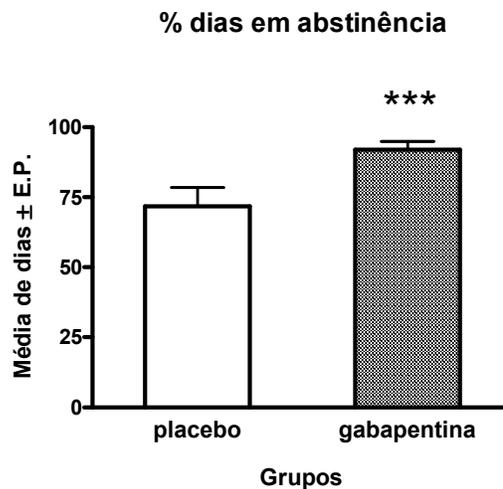


Figura 5 – Porcentagem de dias em abstinência nos 28 dias do estudo (*% of days in abstinence*) de acordo com Johnson et al. (2003).** p = 0,008 comparado ao grupo placebo.

A necessidade do uso de diazepam (em miligramas) nos 28 dias de estudo foi maior para o grupo placebo comparado ao grupo gabapentina, porém não de modo estatisticamente significante (Fig. 6).

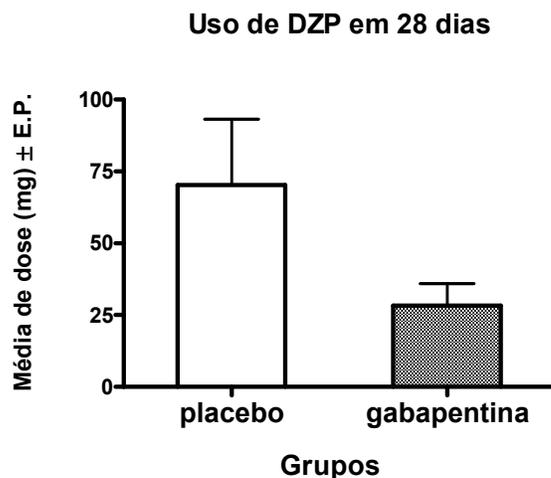


Figura 6 – Doses de diazepam (DZP) (mg) empregadas em 28 dias do estudo.

4.2.3. Avaliação da Compulsão pelo Uso de Bebida Alcoólica (*Obsessive Compulsive Drinking Scale* - OCDS traduzida)

Os valores das pontuações totais obtidos nas aplicações da escala OCDS traduzida não foram significativamente diferentes entre os grupos ainda que se apresentassem menores no grupo gabapentina, especialmente nas avaliações realizadas nas 2^a e 4^a semanas (Fig. 7).

Estes valores, no entanto, foram significativamente diferentes entre as semanas avaliadas em ambos os grupos [$F(2,116) = 219,19, p < 0,0001$], sendo as pontuações obtidas nas 2^a e 4^a semanas significativamente ($p < 0,01$) menores comparadas aos valores iniciais (Fig. 7).

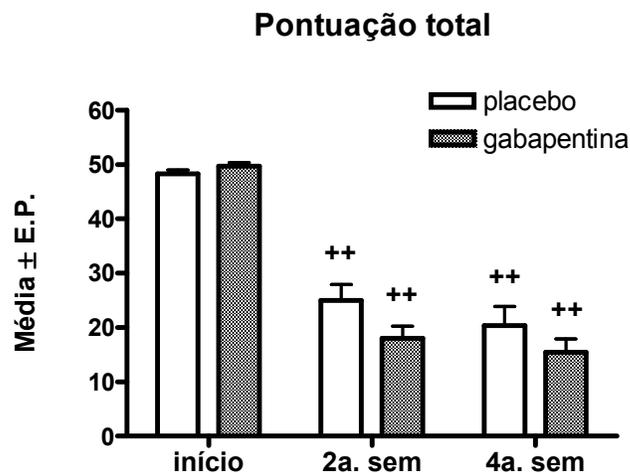


Figura 7 - Pontuações totais obtidas na aplicação da escala traduzida para a compulsão ao uso de bebidas alcoólicas (*Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCDs*) no início, e nas avaliações no seguimento nas 2^a. e 4^a. semanas de tratamento. ++ $p < 0,01$ comparados às pontuações iniciais.

Em todas as análises das pontuações dos itens agrupados de acordo com Anton et. al. (1995) relacionados ao comportamento obsessivo (1 a 6) e compulsivo (7 a 14) (Fig. 8), bem como as derivações relacionadas às idéias obsessivas pelo uso de bebidas (1, 2, 4, 5 e 6), às interferências na atividade diária decorrentes de pensamentos, de impulsos, ou de uso de bebidas alcoólicas (3, 9 e 10), e, ao consumo de fato de bebidas alcoólicas (7 e 8) (Fig. 9), não foram diferentes entre os grupos, ainda que em todas as análises as pontuações do grupo gabapentina se apresentassem consistentemente menores comparadas às do grupo placebo nas 2^a e 4^a semanas do tratamento.

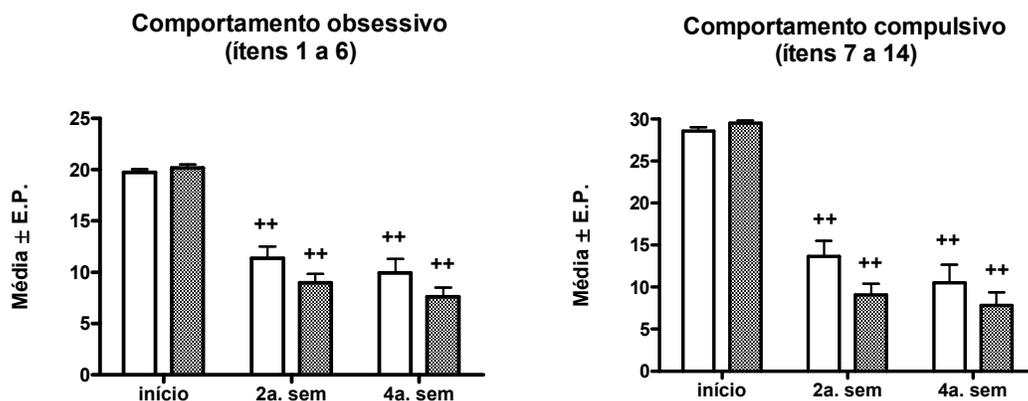


Figura 8 – Pontuações obtidas nos agrupamentos dos itens 1 a 6 relacionados ao comportamento obsessivo e dos itens 7 a 14 relacionados ao comportamento compulsivo oriundos da aplicação da escala traduzida para a avaliação dos padrões obsessivos e compulsivos do uso de bebidas alcoólicas (*“Obsessive Compulsive Drinking Scale”* – OCDS) no início, e nas avaliações no seguimento nas 2^a. e 4^a. semanas de tratamento. ++ $p < 0,01$ comparados às pontuações iniciais.

Esta tendência, entretanto, apresentou-se estatisticamente significativa [$F(1,58) = 3,72$, $p = 0,05$] para a derivação dos itens relacionados ao automatismo do uso de bebidas alcoólicas (11, 12, 13 e 14), sendo significativamente menor na 2^a ($p < 0,05$) e 4^a ($p < 0,01$) semanas comparado ao grupo placebo (Fig. 9).

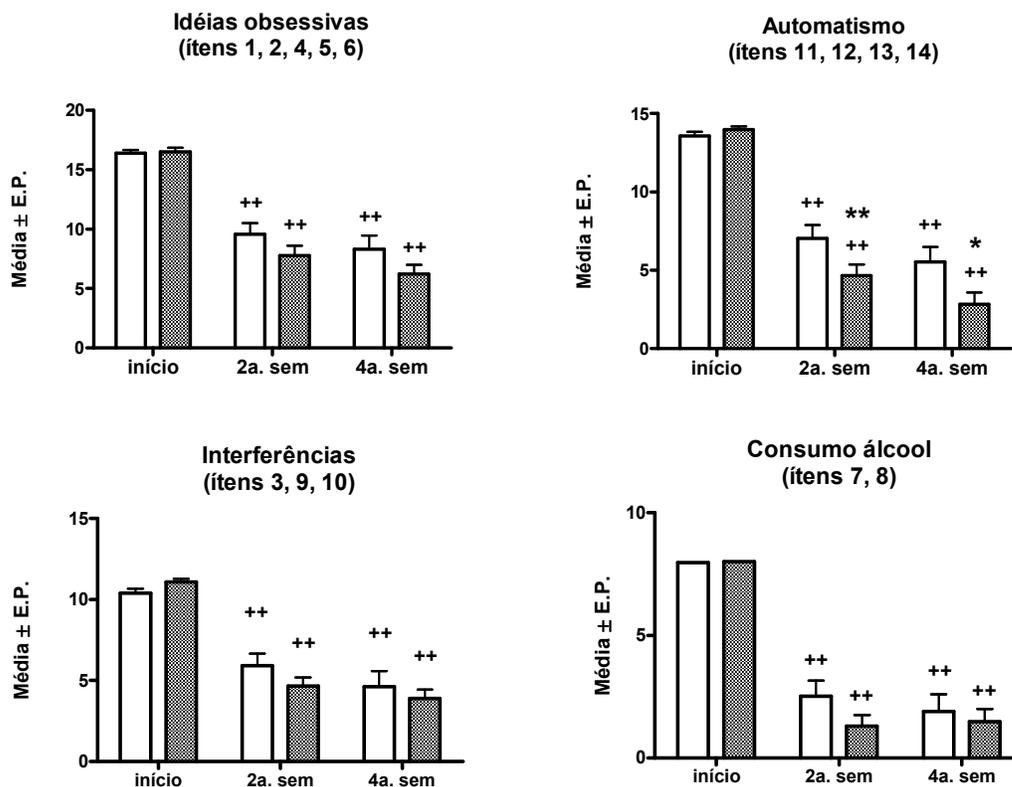


Figura 9 – Pontuações obtidas nas derivações relacionadas às idéias obsessivas (itens 1, 2, 4, 5 e 6), ao automatismo (itens 11, 12, 13, e 14), às interferências (itens 3, 9 e 10), e ao consumo de álcool (itens 7 e 8) oriundos da aplicação da escala traduzida para a avaliação dos padrões obsessivos e compulsivos do uso de bebidas alcoólicas (“*Obsessive Compulsive Drinking Scale*” – OCDS) no início, e nas avaliações no seguimento nas 2^a. e 4^a. semanas de tratamento. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado ao grupo placebo; ++ $p < 0,01$ comparados às pontuações iniciais.

Com relação à análise entre as semanas as pontuações obtidas nestes itens agrupados reproduziram o padrão observado na pontuação total (Fig. 7). Houve, portanto, diferenças significantes na comparação entre as avaliações iniciais e as realizadas nas 2^a e 4^a semanas subseqüentes, tanto para os agrupamentos relacionados ao comportamento obsessivo [$F(2,116) = 180,91$, $p < 0,0001$] e ao comportamento compulsivo [$F(2,116) = 225,52$, $p < 0,0001$] (Fig. 8), quanto para as derivações relacionadas às idéias obsessivas [$F(2,116) = 145,04$,

$p < 0,0001$], automatismo [$F(2,116) = 215,73$, $p < 0,0001$], interferências [$F(2,166) = 141,01$, $p < 0,0001$] e consumo de bebidas alcoólicas [$F(2,116) = 220,94$, $p < 0,0001$] (Fig. 9). Os valores obtidos nas 2^a e 4^a semanas foram significativamente menores ($p < 0,01$) comparados aos valores iniciais em ambos os grupos (Fig. 9).

4.2.4. Efeitos Colaterais

Os relatos de sintomas adversos obtidos pela aplicação da escala de avaliação de efeitos colaterais não foram substancialmente diferentes entre os grupos placebo e gabapentina. A maioria dos pacientes (56,6%) de ambos os grupos não apresentou queixas (Tab. 7).

As queixas, quando existentes, foram principalmente relacionadas ao sono, especialmente a insônia que se apresentou de forma persistente em 7 (30%) pacientes do grupo placebo e 3 (10%) do grupo gabapentina, e de forma inicial ou episódica em 4 (13,3%) pacientes do grupo placebo e 6 (20%) do grupo gabapentina (Tab. 7).

Houve também relatos de sonolência em um paciente do grupo placebo e um do grupo gabapentina, e ainda cefaléia em um paciente do grupo placebo e azia em um paciente do grupo gabapentina.

Tabela 7 – Efeitos colaterais no tratamento de alcoolistas com placebo ou gabapentina por 28 dias.

	Placebo (n = 30)	Gabapentina (n = 30)
Sem queixas	17 (56,6%)	17 (56,6%)
Insônia persistente	7 (30,0%)	3 (10,0%)
Insônia inicial ou episódica	4 (13,3%)	6 (20,0%)
Sonolência	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Cefaléia	1 (3,3 %)	-
Azia	-	1 (3,3%)

4.2.5 Resultados da Avaliação Cognitiva

Teste de dígitos (“*digit span*”) ordem direta e inversa

Este teste permite avaliar a memória verbal imediata (alça fonológica) e a atenção dirigida. Os seus resultados estão apresentados na figura 10.

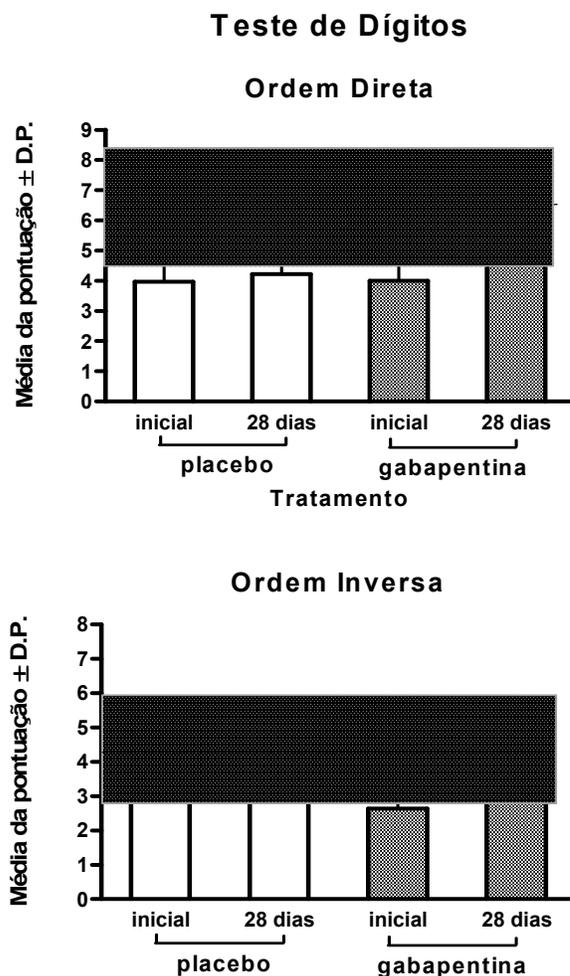


Figura 10 – Médias das pontuações (escores) obtidas na aplicação dos testes de dígitos, na sua ordem direta (gráfico superior) e inversa (gráfico inferior) no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo, em pacientes tratados com placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30 inicial, 25 final). ++ $p \leq 0,01$ comparado ao inicial (test t-pareado). A área pontilhada demarcada representa a faixa (média \pm D.P.) de um grupo controle extraído de Andrade et al. (1999).

A média de pontuação atingida nas seqüências da ordem direta do teste de dígitos foi equivalente entre os grupos na avaliação inicial. Na avaliação final (28 dias) a pontuação foi maior no grupo gabapentina comparado ao grupo placebo, porém a análise estatística atingiu uma significância estatística limítrofe na comparação dos parâmetros de ordem direta ($t = 1,88$, $p = 0,06$) e inversa ($t = 1,83$, $p = 0,07$) entre os grupos (Fig.10).

Na comparação intra-grupo, ou seja entre a avaliação inicial e a final, após 28 dias de tratamento, a pontuação atingida pelo grupo placebo não foi significativamente diferente tanto para a ordem direta quanto inversa do teste de dígitos (Fig. 10).

Entretanto, o grupo gabapentina apresentou uma pontuação significativamente maior na ordem direta ($t = 2,98$, $p = 0,006$) e na ordem inversa ($t = 2,78$, $p = 0,01$) na avaliação final comparada à inicial (Fig. 10), indicando que houve uma melhora nos parâmetros deste teste que avalia a memória de curto prazo em sua alça fonológica e a atenção nos pacientes que foram tratados com a gabapentina por 28 dias.

Observe-se que as médias das pontuações obtidas tanto na ordem direta quanto inversa encontram-se abaixo ou no limite inferior dos valores encontrados por Andrade et al. (1999) em seu grupo controle, uma amostra de indivíduos da população brasileira com faixa etária equivalente ao dos pacientes do presente estudo. Cumpre mencionar que esta informação está sendo empregada apenas como parâmetro de uma possível normalidade, sendo possível verificar que a melhora das pontuações obtida após o tratamento com a gabapentina por 28 dias, principalmente para a ordem inversa, tende a posicionar o desempenho dos pacientes dentro da faixa de variação do grupo controle encontrada por Andrade et al. (1999), ainda que as médias de desempenho continuem abaixo das médias deste grupo controle.

Blocos de Corsi ordem direta e inversa

Este teste avalia uma memória imediata (curto-prazo) visual empregando a função visuo-espacial e também a atenção. Seus resultados estão apresentados na figura 11.

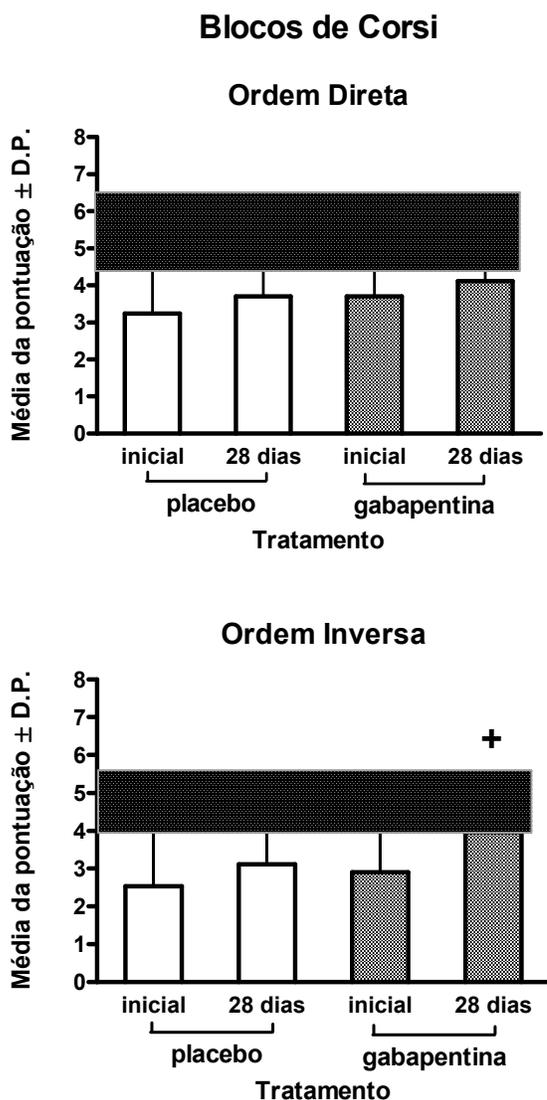


Figura 11 – Médias das pontuações (escores) obtidas na aplicação do teste de blocos de Corsi, na sua ordem direta (gráfico superior) e inversa (gráfico inferior) no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo, em pacientes dos grupos placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30 inicial, 25 final). + p < 0,05 comparado ao inicial (test t-pareado). A área pontilhada demarcada representa a faixa (média ± D.P.) de um grupo controle extraído de Andrade et al. (1999).

As médias de pontuação atingidas nas seqüências da ordem direta e inversa do teste dos blocos de Corsi não foram significativamente diferentes entre os grupos na avaliação inicial e final (após 28 dias de tratamento), ainda que o grupo gabapentina tenha apresentado uma média ligeiramente maior comparada ao grupo placebo em todas as condições (Fig. 11).

Na comparação intra-grupo, ou seja entre a avaliação inicial e a final, após 28 dias de tratamento, a pontuação atingida pelo grupo placebo não foi significativamente diferente tanto para a ordem direta quanto inversa do teste de blocos de Corsi, ainda que tenha sido algo maior na avaliação final (Fig. 11).

O grupo gabapentina apresentou uma média de pontuação maior na avaliação final comparado à avaliação inicial, porém foi estatisticamente significante apenas para a ordem inversa do teste de blocos de Corsi ($t = 2,40$, $p = 0,02$) (Fig. 11), sugerindo que houve uma melhora neste parâmetro nos pacientes que foram tratados com a gabapentina por 28 dias.

Observe-se que as médias das pontuações obtidas tanto na ordem direta quanto inversa encontram-se muito abaixo do limite inferior dos valores encontrados por Andrade et al. (1999) em seu grupo controle, aquela amostra de indivíduos da população brasileira com faixa etária equivalente ao dos pacientes do presente estudo. Pode-se verificar que a melhora das pontuações obtida após o tratamento com a gabapentina por 28 dias, principalmente para a ordem inversa, tende a aproximar o desempenho dos pacientes para a faixa inferior de variação do grupo controle encontrada por Andrade et al. (1999).

Memória lógica

Este teste tem por objetivo verificar a capacidade do armazenamento de informações verbais contextualizadas (lógica) em pequenas histórias.

As médias de acertos iniciais ou finais (após 28 dias de tratamento) nos testes de memória lógica não foram significativamente diferentes entre os grupos placebo e gabapentina (Fig. 12).

Na comparação entre as avaliações iniciais e finais (28 dias após tratamento), entretanto, este parâmetro foi significativamente maior na avaliação final para o grupo gabapentina ($t = 3,43$, $p = 0,002$) no teste de memória lógica imediata, e foi significativamente maior na avaliação final para os grupos placebo ($t = 2,98$, $p = 0,009$) e gabapentina ($t = 3,67$, $p = 0,001$) no teste da memória lógica tardia comparadas às médias de acertos obtidas nas avaliações iniciais (Fig. 12).

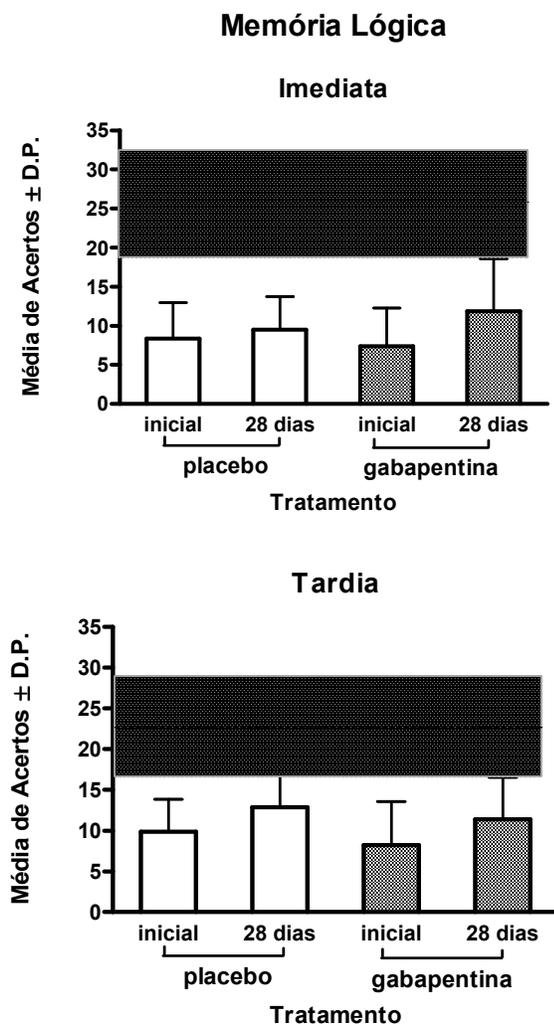


Figura 12 – Médias de acertos obtidas na aplicação do teste de memória lógica imediata (gráfico superior) e após um intervalo de 30 minutos, ou seja, tardia (gráfico inferior) no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo em pacientes tratados com placebo ($n = 30$ inicial, 17 final) ou gabapentina ($n = 30$, 25 final). ++ $p < 0,01$ comparado ao inicial (test t-pareado). A área pontilhada demarcada representa a faixa (média \pm D.P.) de um grupo controle extraído de Andrade et al. (1999).

Note-se que as médias de acertos obtidas em todas as avaliações da memória lógica imediata ou tardia encontram-se muito aquém do limite inferior dos valores encontrados por Andrade et al. (1999) em seu grupo controle. Mesmo com a melhora de desempenho após o tratamento com a gabapentina por 28 dias, este parâmetro continuou muito prejudicado com relação aos controles de Andrade et al. (1999). Contudo, é preciso lembrar que o tratamento foi relativamente breve (28 dias) e que um tratamento e/ou abstinência mais prolongada poderia trazer benefícios maiores.

Teste de atenção concentrada – *Toulouse-Pieron*.

Este teste avalia a atenção concentrada, a rapidez de reação e a exatidão ao executar uma tarefa simples, bem como a capacidade de discriminação e localização de figuras estímulo.

Na comparação entre os grupos placebo e gabapentina não houve diferenças significativas no parâmetro de rapidez de execução do teste expressa pela média de marcações efetuadas pelos pacientes e seu respectivo percentil tanto na avaliação inicial quanto final (após 28 dias de tratamento) (Fig. 13 A e B). A qualidade de execução do teste expressa pelos erros cometidos e seu respectivo percentil durante a realização do teste também não foi significativamente diferente entre os grupos placebo e gabapentina nas avaliações inicial e final (Fig. 13 C e D).

Com relação à qualidade de execução do teste, ambos os grupos também apresentaram uma redução na média de erros cometidos no teste realizado 28 dias após os tratamentos, sendo, no entanto, estatisticamente significativa apenas para o grupo gabapentina no parâmetro de total de erros ($t = 2,08$, $p = 0,05$) comparado ao total de erros obtidos na avaliação inicial (Fig. 13 C). Os percentis de qualidade do teste não foram diferentes para ambos os grupos na comparação entre as avaliações iniciais e finais (Fig. 13 D).

Observe-se que houve uma melhora, ainda que discreta, tanto na rapidez quanto na qualidade de execução do teste, denotando uma melhora na atenção concentrada. Ressalte-se, no entanto, que os percentis apresentaram-se baixos para ambos os parâmetros, especialmente para a rapidez, estendendo-se de 12,5 a 26,5, correspondendo a um desempenho bastante comprometido, e um desempenho quase mediano quanto à qualidade que se estendeu de 36,8 a 43,8 (Fig. 13).

Toulouse-Pierón

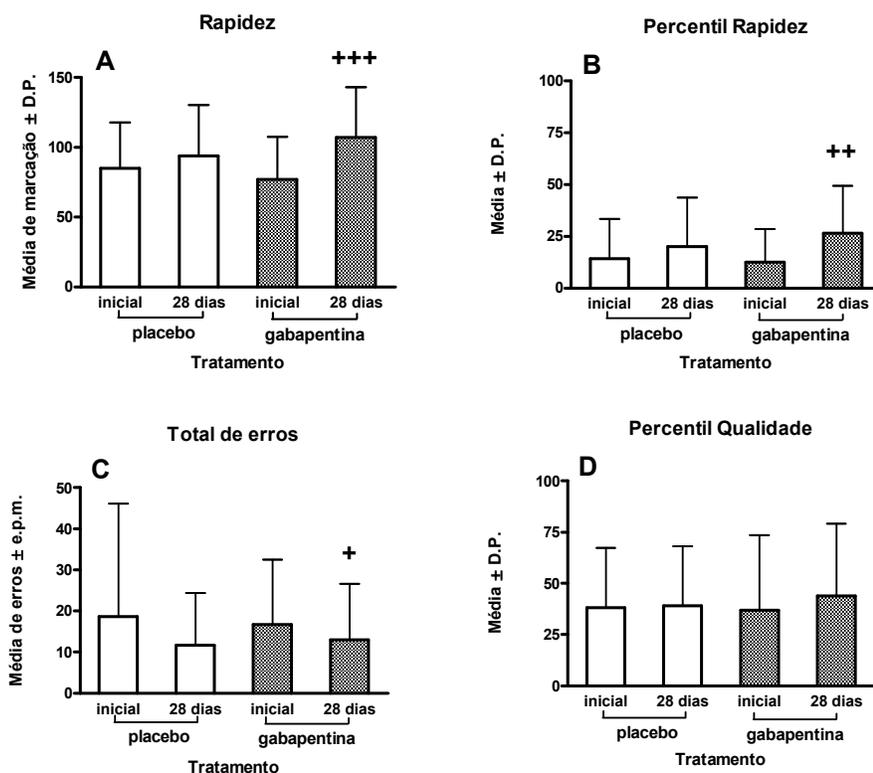


Figura 13 – Parâmetros de rapidez mensurada pela média de marcações (A) com o seu respectivo percentil (B) e de total de erros (C) com o seu respectivo percentil (D) obtidos na aplicação do teste de Toulouse-Pierón no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo em pacientes tratados com placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30, 25 final). +++ p < 0,001, ++ p < 0,01 e + p < 0,05 comparado ao inicial (test t-pareado).

Portanto, a gabapentina produziu uma pequena melhora, mas não modificou substancialmente os percentis. Cumpre novamente lembrar que o período de tratamento foi relativamente breve (28 dias), porém promoveu uma melhora na função cognitiva avaliada por este teste.

Teste D2

Este teste avalia a atenção concentrada e a capacidade de concentração, pois possibilita uma análise da flutuação da atenção.

O parâmetro do número de sinais avaliados corretamente (RL), ou seja, o resultado líquido resultante da subtração do total bruto de sinais marcados e o total de erros cometidos, não foi significativamente diferente entre os grupos placebo e gabapentina nas avaliações iniciais ou finais. Entretanto, este parâmetro aumentou significativamente na avaliação final em ambos os grupos placebo ($t= 2,75$, $p= 0,015$) e gabapentina ($t= 2,28$, $p= 0,033$) comparados às suas respectivas avaliações iniciais (Fig.14).

A porcentagem de erros não foi estatisticamente diferente nas comparações entre e intra-grupos, ainda que tenha sido algo menor nas avaliações finais, em ambos os grupos, comparados às avaliações iniciais (Fig.14).

Também não foram diferentes quanto à amplitude oscilatória, ou seja, no padrão de respostas realizadas pelos pacientes de ambos os grupos (Fig.14).

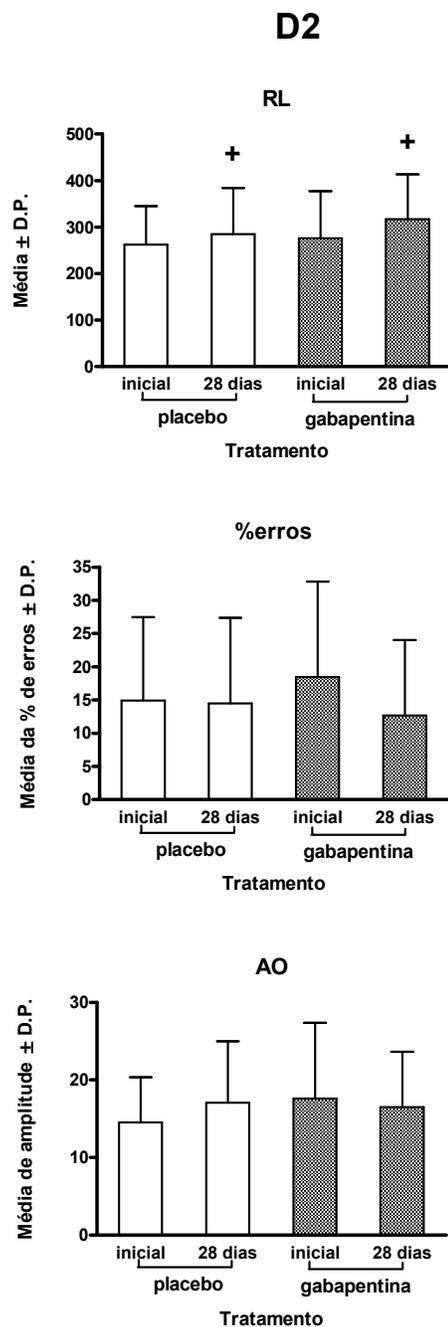


Figura 14 – Parâmetros de desempenho total verificada pela média de sinais marcados corretamente (RL), de percentagem de erros (% erros), e de amplitude oscilatória (AO) obtidas na aplicação teste D2 no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo em pacientes tratados com placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30, 25 final). + p < 0,05 comparado ao inicial (test t-pareado).

Teste de Wisconsin

Este teste avalia a habilidade de formar conceitos abstratos e a habilidade de mudar estratégias cognitivas em resposta a mudanças de contingências ambientais, e é considerado uma medida de funções executivas.

Seu objetivo fundamental é verificar as funções frontais, especialmente a capacidade de planejamento e tomada de decisões. Vários parâmetros são registrados, porém dois deles são os mais representativos das funções avaliadas por este teste e estão apresentadas na figura 15.

Como pode ser observado, a porcentagem de erros perseverativos, ou seja, a persistência de uma resposta incorreta mesmo sendo notificado o erro, não foi significativamente diferente entre os grupos placebo e gabapentina nas avaliações iniciais e finais, bem como também na comparação entre as avaliações iniciais e finais em ambos os grupos (Fig. 15).

Quanto às categorias atingidas, lembrando que 6 é o máximo de categorias possíveis de serem atingidas, houve uma diferença estatisticamente significante entre os grupos, visto que o grupo gabapentina atingiu uma média significativamente menor ($t = 2,02$, $p = 0,049$) de categorias comparado ao grupo placebo na avaliação inicial, demonstrando que o grupo gabapentina apresentava um desempenho pior no início do estudo (Fig. 15). Na avaliação final, entretanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, ainda que o grupo gabapentina mantivesse um desempenho menor comparado ao grupo placebo (Fig. 15).

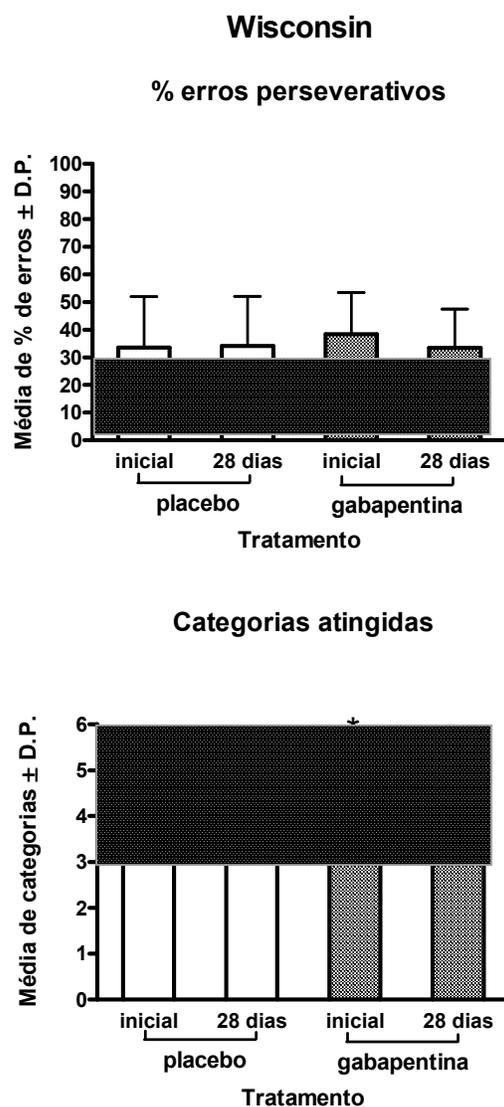


Figura 15 – Parâmetros de porcentagem de erros perseverativos (gráfico superior) e de categorias atingidas (gráfico inferior) na aplicação do teste de Wisconsin no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo em pacientes tratados com placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30, 25 final). * p < 0,05 comparado ao grupo placebo (test t-independente). A área pontilhada demarcada representa a faixa (média ± D.P.) de uma população americana normal da mesma faixa etária apresentada por Spreen e Strauss (1998).

Na comparação entre as avaliações iniciais e finais, não houve diferenças estatisticamente significantes em ambos os grupos, ainda que o grupo placebo tenha apresentado uma discreta diminuição da média de categorias atingidas na avaliação final comparada a inicial, mas não de modo estatisticamente significativo (Fig. 15).

Observe-se que a média da porcentagem de erros perseverativos apresentou-se acima, superior ao dobro, das médias observadas em indivíduos de uma população americana normal de faixa etária equivalente (Spreen e Strauss, 1998), indicando que os pacientes alcoolistas persistem mais em respostas incorretas mesmo tendo conhecimento da sua inadequação e apresentam uma dificuldade na mudança de estratégias para novas demandas ambientais.

Cumprir lembrar que este teste avalia o planejamento estratégico, a flexibilidade mental, a organização, a habilidade para se beneficiar de pistas do ambiente e mudar o padrão de respostas, a atenção prolongada e a inibição de respostas impulsivas. Todas estas funções estariam, portanto, comprometidas nos pacientes do presente estudo.

Ressalte-se que a variação das médias da porcentagem de erros perseverativos atingidas pelos alcoolistas no presente estudo de 33,5 a 38,3 equivale aproximadamente ao desempenho de crianças americanas de 6 anos de idade ($40,6 \pm 28,0$) (Spreen e Strauss, 1998), considerando-se que o pior desempenho deste teste na infância corresponde a uma imaturidade anatômica e funcional dos lobos frontais e que melhora progressivamente com a idade.

A porcentagem de erros perseverativos destes pacientes apresentou-se ainda muito superior ao apresentado por idosos americanos acima de 80 anos de idade ($25,8 \pm 12,2$) (Spreen e Strauss, 1998), nos quais um declínio do desempenho é encontrado em direção inversa ao observado em crianças, também por um comprometimento anatômico e funcional decorrente do envelhecimento, demonstrando que os pacientes alcoolistas do presente estudo, cuja média de faixa etária foi de aproximadamente 45 anos, de fato apresentam um desempenho bastante prejudicado neste teste.

A média de categorias atingidas, no entanto, apresentou-se dentro da faixa de variação (desvio padrão) desta população americana, porém abaixo da sua média, principalmente para o grupo gabapentina (Fig. 15).

Outro parâmetro empregado é a falha em manter o “set” que representa uma dificuldade em completar a seqüência de 10 acertos, considerando-se falha quando o indivíduo faz uma seqüência de no mínimo 3 acertos, mas não atinge os 10 acertos (Fig. 16).

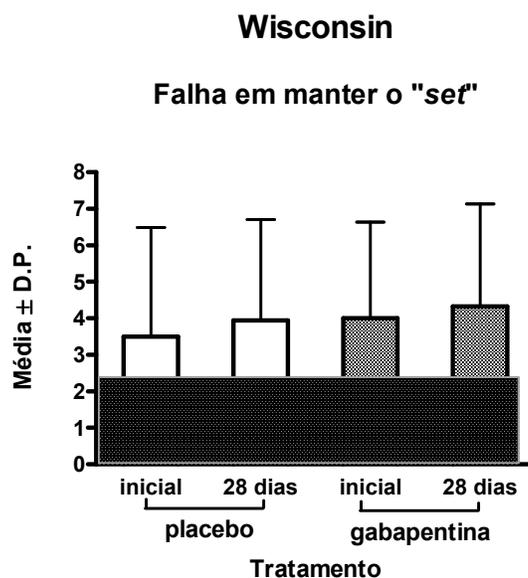


Figura 16 – Parâmetros de quantidade de falhas em manter o “set” na aplicação do teste de Wisconsin no início (inicial) e no final (28 dias) do estudo em pacientes tratados com placebo (n = 30 inicial, 17 final) ou gabapentina (n = 30, 25 final). A área pontilhada demarcada representa a faixa (média \pm D.P.) de uma população americana normal da mesma faixa etária apresentada por Spreen e Strauss (1998).

Não houve diferenças significativas entre os grupos tanto nas avaliações iniciais quanto finais. Também não houve diferenças significativas neste parâmetro na comparação intra-grupos entre a avaliação inicial e final.

Entretanto, observe-se que este parâmetro está bastante acima da média observada pela população americana de mesma faixa etária, indicando que há uma razoável dificuldade na manutenção da resposta comportamental correta nos pacientes alcoolistas, independente se tratados com placebo ou gabapentina.

5. DISCUSSÃO

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS AMOSTRAS

A exclusão de 92 (60,53%) pacientes de um número de 152 pacientes avaliados inicialmente em um serviço especializado para o tratamento de dependência de drogas para selecionar 60 (39,47%) pacientes é compatível com um estudo que avaliou a eficácia do topiramato para o tratamento da síndrome de dependência do álcool, no qual foram avaliados 367 pacientes, excluídos 209 (56,94%) e selecionados 158 (43,05%) pacientes (Johnson et al., 2003).

Considerando se tratar de um serviço especializado, o número de pacientes excluídos do estudo no intuito de homogeneizar a amostra indica a existência de uma demanda com características individuais que devem ser levadas em consideração no início e no seguimento do tratamento dos transtornos mentais e do comportamento relacionados com o uso de álcool.

No grupo de 92 pacientes que foram excluídos no início do estudo, o maior número foi o de indivíduos que estavam abstinentes por um período maior que 14 dias. Isto se deve ao fato de que o acolhimento no serviço era feito uma vez por semana, prolongando o tempo de abstinência, pois os pacientes derivavam principalmente de encaminhamentos de Pronto Socorro ou de ambulatórios médicos após o primeiro atendimento inicial, ou ainda de uma internação para tratamento da síndrome de abstinência.

Note-se também neste grupo de pacientes excluídos, aqueles que apresentavam outros diagnósticos, sendo que o diagnóstico associado mais freqüente foi o de transtorno decorrente do uso de outras drogas, o que decorre do fato do estudo ter sido realizado em um centro especializado para o tratamento de toxicômanos.

Ressalte-se também aqueles que foram excluídos com histórico de crises convulsivas ou já em uso de alguma medicação.

Todos estes fatores de exclusão apontam para uma complexidade e necessidade de uma maior atenção já no início do tratamento. Entretanto, cumpre

mencionar que neste grupo de pacientes excluídos não houve nenhuma contra indicação absoluta ao uso da gabapentina. A exclusão deveu-se unicamente à necessidade de se estabelecer uma amostra homogênea, assegurando, desta forma, maior grau de confiabilidade às análises dos dados, visto se tratar de um estudo do tipo ensaio clínico randomizado.

A percentagem de pacientes que completaram 4 semanas (28 dias) de tratamento com placebo foi de 70%, enquanto que a de pacientes que completaram as 4 semanas de tratamento com a gabapentina foi maior, de 90%, sendo este um índice bastante elevado de adesão ao tratamento. Em um estudo realizado por Johnson et al. (2003) com 12 semanas de tratamento, o percentual de pacientes que concluíram o tratamento com placebo foi semelhante ao do presente estudo, ou seja, 64%, porém o de pacientes que concluíram o tratamento com o topiramato foi algo menor, de 73% (Johnson et al., 2003). No entanto, destaque-se que neste estudo o período de seguimento dos pacientes foi três vezes maior que o do presente estudo.

Depois de encerradas as quatro semanas de tratamento com o placebo ou a gabapentina, encontramos uma taxa de abstinência de 30% e 40%, respectivamente, no seguimento de 28 dias adicionais com o ácido fólico, na dose de 5 mg duas vezes ao dia. O maior percentual de abstinência no grupo tratado anteriormente com a gabapentina poderia sugerir que o uso e a manutenção deste agente por um período mais prolongado, para além do período de risco da síndrome de abstinência tardia, poderia favorecer uma maior adesão dos pacientes aos tratamentos oferecidos nos serviços de atendimento ao alcoolista.

Os dados sócio-demográficos iniciais não indicaram uma diferença marcante entre os grupos, o que favoreceu as análises entre os grupos após terem sido estabelecidos os tratamentos.

A média de idade de aproximadamente 44 anos em ambos os grupos do presente estudo foi semelhante à encontrada em outros estudos (Johnson et al., 2003), nos quais os pacientes foram selecionados através de anúncios em meios de comunicação e por encaminhamento clínico. Também foi semelhante a outro estudo no qual se analisou a diferença de resposta a múltiplos tratamentos prévios

de desintoxicação comparados a nenhum ou apenas um tratamento anterior (Malcolm et al., 2000). Porém foi um pouco menor se comparado a um estudo conduzido na Suécia, no qual a média de idade foi de 47 anos (Hammarberg et al., 2004), talvez refletindo o consumo, de uma maneira geral de risco intermediário em países da Europa Ocidental, em contraste com o consumo de maior risco no Brasil (Babor et al., 2003).

A média de idade de início de uso de álcool de aproximadamente 16 anos é compatível com os dados de uma pesquisa epidemiológica em 21 capitais brasileiras que demonstrou que na faixa etária entre 12 e 17 anos 48,3% já usaram bebidas alcoólicas, sendo que 5,2% destes apresentaram critérios de dependência ao álcool (Carlini et al., 2001).

A média de anos estudados foi de 6,6 anos sendo menor do que a encontrada em uma população que procurou tratamento para o alcoolismo na Suécia, cuja média foi de 12,6 anos (Hammarberg et al., 2004), e de outro estudo realizado nos EUA cuja média foi de 12,7 anos (Malcolm et al., 2000), demonstrando ser esta uma população de baixa escolaridade.

Quanto ao estado civil a percentagem de casados foi de 36,7% e foi semelhante a um estudo europeu que teve percentagem de 31,5% de pacientes casados (Hammarberg et al., 2004). Apenas 16,6% dos pacientes estavam trabalhando em um emprego regular. Estes dois indicadores apontam para o impacto negativo nas relações familiares e sociais relacionados com o alcoolismo (Klingemann & Gmel, 2001).

A percentagem de uso de tabaco associado foi de 75%, o que indica um fator de risco a mais na saúde destes indivíduos. Este índice está de acordo com diversos estudos que estimam que 80 a 95% das pessoas com problemas com álcool são fumantes, em contraste com 25% na população geral (Ellingstad et al., 1999; Penland et al., 2001). Por outro lado, 15% dos fumantes consomem álcool e 40% tem um passado com problemas de alcoolismo (Hughes, 2000). Está também de acordo com dados coletados no Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (PAA-HUCAM) da Universidade

Federal do Espírito Santo (UFES), sendo observado que aproximadamente 70% dos alcoolistas atendidos neste serviço são fumantes (Nakamura-Palacios, 2002).

Praticamente 50% da população do presente estudo já havia se submetido a tratamentos anteriores e aproximadamente 60% foi atendida pelo menos uma vez no Pronto Socorro pelo uso do álcool, caracterizando uma população constituída de pacientes com dependência crônica de álcool e por isso associada a uma pior resposta ao tratamento ambulatorial (Macolm et al., 2000).

5.2. TRATAMENTO INICIAL DA ABSTINÊNCIA

Cumprir lembrar que os pacientes incluídos no estudo provinham de diferentes serviços e ambulatórios, de forma que o tratamento inicial, no período de abstinência do 14° dia ao 7° dia antes do início do presente estudo, teve grandes variações quanto à dosagens dos benzodiazepínicos e de outras medicações. Porém, as variações individuais e entre os grupos das manifestações e dos tratamentos são compatíveis com a evolução e variação de intensidade dos sinais e sintomas em sujeitos com síndrome de abstinência devido ao álcool (Valladolid & Carrasco, 2000).

Independente da origem do paciente pôde se constatar que as doses empregadas do diazepam foram menores do que as preconizadas no consenso para o tratamento da SAA (Laranjeira et al., 2000).

A partir do sétimo dia antes do início do estudo, quando foi feito o primeiro contato com os pacientes, o tratamento foi uniformizado e a prescrição das doses do diazepam foi aumentada baseada no consenso. Entretanto, as variações nas doses do diazepam efetivamente utilizadas continuaram a ocorrer, pois a medicação era administrada de acordo com a necessidade individual de cada paciente. Estas variações estão de acordo com a variabilidade esperada nos pacientes que se submetem ao tratamento inicial da síndrome de abstinência (Valladolid & Carrasco, 2000).

5.3 EFEITOS DOS TRATAMENTOS COM PLACEBO OU GABAPENTINA

5.3.1 Exames Laboratoriais

Os dados das análises laboratoriais demonstram que os principais parâmetros hematológicos (VCM, leucócitos, plaquetas) não se apresentaram alterados em ambos os grupos placebo e gabapentina, sugerindo que apesar da existência do alcoolismo os pacientes estavam aptos a participarem do estudo proposto.

Em contrapartida, os pacientes de ambos os grupos apresentaram valores comprometidos de provas bioquímicas relacionadas à função hepática, tais como TGO, TGP e GGT, que estão relacionados a danos tissulares secundários ao álcool.

Apesar de sua baixa ou variada sensibilidade e especificidade, pois existem múltiplas causas que aumentam os seus valores, quando outros testes laboratoriais estão normais o uso de álcool é a causa mais comum de elevação destes marcadores (Conigrave & Saunders, 1995).

A TGO e a TGP são enzimas muito sensíveis na detecção de dano hepático, apesar de não existir uma boa correlação entre a atividade enzimática e o consumo etílico (Valladolid & Carrasco, 2000).

A GGT, por sua vez, é um marcador mais sensível comparada à TGO e à TGP para detectar o consumo excessivo de álcool, apresentando uma sensibilidade de 20-90% e uma especificidade de 55-100%.

A sua sensibilidade aumenta quando o consumo de álcool é superior a 60 gramas por dia, mas podem dar falsos positivos quando existe hepatopatia, insuficiência cardíaca, administração de alguns anticonvulsivantes e anticoncepcionais.

É interessante observar que após duas semanas de abstinência seus valores se reduzem a metade e após 6 a 8 semanas seus valores se normalizam quando não há hepatopatia (Valladolid & Carrasco, 2000). Desta forma, um

aumento de 50% de seus níveis séricos pode sugerir uma recaída (Valladolid & Carrasco, 2000).

De fato, no presente estudo pôde-se observar que após o período de 28 dias de tratamento houve reduções significativas nos valores destes marcadores biológicos em ambos os grupos placebo e gabapentina. Apesar da redução da GGT no grupo placebo não ter sido estatisticamente significativa, a proporção de redução foi similar à encontrada para o grupo gabapentina. Portanto, não houve diferenças substanciais quanto à redução dos valores destes marcadores com relação ao tratamento estabelecido, devendo este efeito ser resultante da abstinência do álcool (Valladolid & Carrasco, 2000), ainda que pequenas diferenças, sobretudo da variação da GGT, possam sugerir benefícios maiores no grupo tratado com a gabapentina.

5.3.2 Padrão de Consumo de Bebidas Alcoólicas

A média diária de doses consumidas foi mais baixa em ambos os grupos, quando comparadas à média do padrão inicial, talvez em função dos indivíduos estarem engajados em um tratamento e desta forma tentarem reduzir o consumo de bebidas alcoólicas quando da sua ocorrência.

Através do relato dos pacientes foi possível verificar que o grupo tratado com a gabapentina comparado ao grupo tratado com placebo consumiu um número menor de doses de álcool por dia ao longo de 28 dias de tratamento, sugerindo que além de uma redução da quantidade ingerida também houve redução dos dias de uso, confirmada pela maior porcentagem de dias em abstinência. Também apresentaram uma diminuição significativa das doses nos dias em que bebeu, reduzindo substancialmente o número de vezes em que consumiram mais de 5 doses (beber pesado) de bebidas alcoólicas.

A redução significativa da porcentagem de dias de beber pesado e uma maior porcentagem, também significativa, de dias que permaneceram em abstinência apontam para o uso de uma possível estratégia de beber controlado até que a meta da abstinência fosse alcançada. (Valladolid & Carrasco, 2000).

Um outro parâmetro interessante foi a análise longitudinal do consumo de bebidas alcoólicas por semana ao longo das quatro semanas de tratamento. Na 1ª semana do estudo, ou seja, no início do tratamento houve uma tendência de redução do volume ingerido de bebidas alcoólicas em ambos os grupos, sendo mais expressiva no grupo gabapentina. Este resultado foi semelhante ao encontrado por Johnson et al. (2003) em um estudo no qual examinaram a eficácia do topiramato também comparado a placebo.

Esta redução do consumo de bebidas alcoólicas se manteve estável nas semanas seguintes para o grupo gabapentina, enquanto que para o grupo placebo, na 3ª semana do estudo, houve um aumento significativo do número de doses ingeridas comparado ao encontrado neste mesmo grupo na 1ª semana de tratamento, ocorrendo um retorno ao padrão de consumo observado antes do início do estudo em vários pacientes. Desta forma, ficou evidente a diferença de consumo de bebidas alcoólicas entre os dois tipos de tratamento.

Estes dados estão de acordo com o que se observa na prática clínica, sendo que os pacientes usualmente tendem a abandonar qualquer tratamento após 15 a 20 dias de tentativas quando constatam o fracasso em parar de beber ou mesmo em reduzir a apetência pelo uso do álcool.

Na 4ª semana houve uma redução das doses de álcool consumidas em relação à 3ª semana no grupo placebo, talvez porque alguns pacientes que aumentaram a ingestão de bebidas e identificaram isto como um fracasso no tratamento, tenham abandonado o tratamento antes de completarem a 4ª semana. Muito provavelmente aqueles que se mantiveram abstinentes permaneceram no estudo e a taxa de consumo, conseqüentemente, foi menor.

Estes resultados demonstram, portanto, que o tratamento com a gabapentina reduziu substancialmente o consumo de bebidas alcoólicas comparado ao tratamento placebo.

A gabapentina liga-se às subunidades alfa2delta dos canais de cálcio voltagem dependente, modulando a liberação de vários neurotransmissores (Taylor et al., 1998), parecendo ser este um dos principais mecanismos de ação deste agente. Por este mecanismo, atuaria diretamente em vias relacionadas à

tolerância, abstinência e dependência do álcool e outras drogas, como a via de recompensa ou gratificação cerebral, constituída pela via dopaminérgica mesolímbocortical (Koob, 1999; Tzschentke, 2000).

Também poderia atuar indiretamente por ativação de vias modulatórias deste circuito de recompensa cerebral, porém de forma ainda não completamente compreendida (Aloé et al., 2005), mas poderia envolver a modulação GABAérgica nesta ação, visto que a gabapentina também parece aumentar a taxa de síntese do GABA e, conseqüentemente, aumenta a concentração deste neurotransmissor no cérebro.

De qualquer forma, a gabapentina poderia reduzir a ativação do circuito de recompensa cerebral induzido pelo álcool, diminuindo o efeito de gratificação desta droga, e conseqüentemente, o desejo do consumo da mesma.

Apesar de não ter havido uma diferença estatisticamente significativa no que se refere ao uso de diazepam nos 28 dias entre os grupos, os pacientes tratados com a gabapentina necessitaram usar menos doses do benzodiazepínico neste período, sendo um dado clínico importante na manutenção da abstinência, especialmente quando aliado aos resultados já mencionados de que os pacientes deste grupo consumiram menos bebidas alcoólicas e permaneceram por mais tempo em abstinência. É possível que a taxa de abandono do tratamento principalmente no grupo placebo antes de completar os 28 dias do estudo tenha prejudicado a análise estatística destes dados.

A síndrome de abstinência tardia ou prolongada caracteriza-se por alterações do sono, ansiedade e instabilidade do humor (Satel et al., 1991; APA, 1994), sintomas estes que podem favorecer o abandono precoce do tratamento, mas que podem ser amenizados por agentes anticonvulsivantes como a carbamazepina (Mueller et al., 1997) e a gabapentina (Karam-Hage & Brower, 2000).

No presente estudo, a menor necessidade do uso de diazepam sugere que os pacientes tratados com a gabapentina apresentaram menores sintomas da abstinência tardia, sendo comparável a um estudo aberto realizado por Karam-Hage & Brower (2000), que tratou ambulatorialmente 15 pacientes que

apresentavam insônia persistente e estavam abstinentes há quatro semanas. A maioria destes pacientes começou a melhorar das insônias com 600 mg ao deitar, enquanto sete pacientes necessitaram aumentar as doses entre 900 a 1.200 mg ao deitar para otimizar sua qualidade de sono, e 3 necessitaram chegar a 1.500 mg por dia dividido em três doses para maximizar a qualidade do sono e reduzir a ansiedade diurna. Desses 15 pacientes apenas um paciente respondeu a 200 mg ao deitar.

Em outro estudo aberto, Karam-Hage & Brower (2003) estudaram 50 pacientes, sendo que 34 usaram gabapentina na dose média de 888 mg \pm D.P. 418 mg ao deitar e 16 pacientes usaram trazodona na dose média de 105 mg \pm D.P. 57 mg ao deitar. Ambos os grupos apresentaram melhoras no escores em questionário relacionado a problemas com sono ("Sleep Problems Questionnaire"), porém a gabapentina apresentou uma melhora significativamente maior que a trazodona.

Porém cumpre mencionar que nestes estudos os autores utilizaram doses elevadas da gabapentina, muito além das doses empregadas no presente estudo que foram doses fixas de 300 mg duas vezes ao dia. É provável, portanto, que a dosagem mais baixa da gabapentina no presente estudo não tenha evitado todos os sintomas da síndrome de abstinência tardia. De fato, alguns pacientes do grupo gabapentina apresentaram relatos de alguns sintomas, especialmente a insônia, o que pode ser um desencadeador de recaídas.

5.3.3 Compulsão pelo Uso de Bebida Alcoólica

Pode-se observar no presente estudo que o padrão obsessivo compulsivo de consumo mensurado pela OCDS não é estático, ou seja, ele é suscetível a variações dependendo da situação do indivíduo. Desta forma, no tratamento ambulatorial, escores (pontuações) elevados são esperados quando os pacientes iniciam o tratamento ou assim que interrompem o consumo de álcool. Diminuem, entretanto, quando os pacientes se engajam com sucesso no tratamento. Os

valores não caem a zero, mas valores baixos nos padrões obsessivos compulsivos são mantidos quando se está abstinente (Anton et al., 1995).

De fato, no presente estudo houve um decréscimo na média dos escores em ambos os grupos nas 2^a e 4^a semanas comparadas aos escores iniciais, tanto na pontuação total quanto nas pontuações para os comportamentos obsessivos, para os comportamentos compulsivos, bem como para as suas derivações que avaliam as idéias obsessivas, os automatismos, as interferências e o consumo de álcool.

De um modo geral esta diminuição dos escores foi consistentemente mais pronunciada para o grupo de pacientes tratados com a gabapentina, apesar de não se diferir estatisticamente com relação ao grupo tratado com o placebo. Exceto, para a derivação de automatismos, que se apresentaram significativamente menores no grupo gabapentina comparado ao placebo. O automatismo está relacionado positivamente com a intensidade e a saliência do beber (Bohn et al., 1996), que por sua vez poderia estar diretamente relacionada ao comportamento compulsivo.

Desta forma, os resultados do presente estudo poderiam sugerir que a gabapentina reduz a compulsão ao uso de bebidas alcoólicas, e conseqüentemente, possibilita um maior controle sobre o ato de beber, o que estaria relacionado ao maior sucesso na abstinência.

Como já comentado acima, a gabapentina, por ação direta ou indireta, poderia estar reduzindo a gratificação do álcool no circuito de recompensa cerebral. Desta forma, reduziria o desejo do consumo da mesma, e, portanto, a compulsão pelo álcool.

Houve uma grande dificuldade em se identificar os pensamentos obsessivos na população estudada, pois, na maior parte das vezes, quando os pacientes desejavam beber simplesmente eles adquiriam o produto e bebiam, não ocorrendo “pensamentos” antecedendo a ação. O padrão compulsivo de consumo, no entanto, foi mais fácil ser identificado, especialmente representado pelo automatismo, como mencionado acima.

5.3.4 Avaliação Cognitiva

Em nosso estudo os pacientes alcoolistas apresentaram profundas deficiências atencionais e de memória, bem como de funções executivas como seria o esperado em indivíduos abusadores de álcool, durante o período de intoxicação (Weissenborn & Duka, 2003; Gruber & Yurgelun-Todd, 2005), e na 1ª semana após o início da abstinência (Mann et al., 1999).

Em estudo recente Goldstein et al. (2004) demonstraram que o álcool prejudica as funções atencionais e executivas, funções estas atribuídas ao córtex pré-frontal, de forma ainda mais severa quando comparados à cocaína.

O início precoce do consumo de álcool, a faixa etária, o tempo e o padrão de consumo de bebidas alcoólicas em quantidades consideradas muito acima do considerado seguro refletiram em um maior déficit cognitivo na população estudada, que pôde ser evidenciado através dos testes cognitivos (Wilkinson & Poulos, 1987; Mann et al., 1999).

Têm se demonstrado que os alcoolistas apresentam déficits em várias funções neuropsicológicas, porém há também evidências de uma melhora do desempenho em alguns testes com a permanência da abstinência, mesmo em poucas semanas (Wilkinson & Poulos, 1987; Mann et al., 1999).

No presente estudo, os pacientes que receberam gabapentina apresentaram uma melhora de desempenho, ao final de 28 dias, em relação ao grupo placebo no teste de dígitos, tanto na ordem direta e inversa, bem como na ordem inversa nos blocos de Corsi. Estes testes permitem avaliar a memória verbal imediata, ou seja, uma memória de curto-prazo, especialmente na execução da ordem inversa dos testes, e a atenção dirigida, principalmente na execução da ordem direta dos mesmos, empregando a alça fonológica no processamento verbal no teste de dígitos, e a alça visuo-espacial no teste dos blocos de Corsi.

A gabapentina, portanto, parece ter melhorado o processamento atencional, sobretudo verbal, e a memória imediata (de curto-prazo) verbal e visuo-espacial. Cumpre ressaltar, que apesar da melhora, colocando as médias dos escores

destes parâmetros após os 28 dias de tratamento dentro da faixa de variabilidade da amostra de um grupo controle de faixa etária equivalente realizado em um estudo brasileiro por Andrade et al. (1999), o desempenho destes pacientes ainda apresenta-se abaixo da média do desempenho deste grupo controle (Andrade et al., 1999).

A memória lógica imediata, ou seja, a repetição de uma estória imediatamente após ela ter sido contada, foi melhor em ambos os grupos ao final de 28 dias do estudo, sendo significativo para o grupo gabapentina. Também houve melhora na memória lógica tardia, ou seja, na recuperação dos componentes de uma estória após trinta minutos de intervalo, para ambos os grupos. Estes resultados sugerem que a recuperação da função de uma memória de curta duração, ainda que pequena, estaria relacionada mais à abstinência do que propriamente ao tipo de tratamento (Parsons & Nixon, 1993).

Cumprir observar que apesar dos escores de desempenho ainda se encontrarem muito aquém dos observados em um grupo controle de mesma faixa etária no estudo de Andrade et al. (1999), houve uma melhora dos mesmos, já ao final de 4 semanas de abstinência.

Houve também um melhor desempenho no teste de atenção concentrada de Toulouse-Pierón em ambos os grupos após 28 dias de tratamento, sendo significativo para o grupo gabapentina quanto à rapidez, tanto no total de escores quanto no percentil, e ao total de erros. Estes resultados demonstram que a atenção concentrada apresentou uma pequena melhora, que provavelmente também se deve ao período de abstinência, e não necessariamente ao efeito da gabapentina, apesar da significância estatística ter se apresentado apenas neste grupo. É necessário ressaltar, no entanto, que os percentis, tanto para a rapidez quanto para a qualidade, na execução do teste foram expressivamente baixos em ambos os grupos, sugerindo um comprometimento da atenção concentrada nos pacientes alcoolistas.

O teste D2, que também avalia a atenção concentrada, não se apresentou diferente entre os grupos. A aplicação deste teste foi substancialmente comprometida pelas dificuldades visuais apresentadas pelos pacientes,

especialmente considerando ser o teste constituído por letras muito pequenas, e serem os pacientes de uma faixa etária (média de 44 anos) que normalmente já apresenta dificuldades inerentes à idade e em sua maioria com dificuldades financeiras para obter lentes corretivas. Ainda assim foi possível verificar uma pequena melhora, que foi significativa em ambos os grupos, após 28 dias do estudo, particularmente na marcação correta dos sinais, que também poderia ser atribuída à abstinência e não ao efeito de um tratamento em particular.

No presente estudo, portanto, houve uma melhora, ainda que discreta, da atenção, avaliadas pelos testes de dígitos, de blocos de Corsi, e principalmente pelos testes de Toulouse-Pierón e D2, e da memória, especialmente a de curta-duração, avaliadas pelos testes de dígitos, de blocos de Corsi, e, principalmente, pelo teste de memória lógica imediata e tardia.

O presente estudo não permite uma avaliação dos efeitos da gabapentina *per se* sobre as funções cognitivas. No entanto, em um estudo recente Salinsky et al. (2005) demonstraram que em voluntários sadios a gabapentina em doses bastante elevadas de até 3.600 mg por dia, ou seja, muito acima da empregada no presente estudo, produziu prejuízos mínimos do desempenho cognitivo, enquanto que o topiramato em doses de até 400 mg por dia produziu prejuízos importantes em testes cognitivos que avaliam principalmente a memória, que por sua vez, comprometem as funções e ocupações da vida diária.

No presente estudo, a gabapentina não agravou, e ao contrário, tendeu a melhorar o desempenho de algumas funções cognitivas semelhante ao observado em animais experimentais por Boccia et al. (2001).

O desempenho do teste de Wisconsin sugere um importante comprometimento das funções executivas em ambos os grupos, sendo algo pior no grupo gabapentina. O desempenho neste teste não teve modificações significativas após 28 dias de estudo, demonstrando que, neste caso, somente a abstinência do álcool pelo período de 4 a 6 semanas não seria suficiente para promover uma melhora das funções examinadas por este teste.

Estes déficits existem e persistem em indivíduos dependentes de álcool, em maior gravidade quando a abstinência é menor que 5 anos e a duração do abuso

é maior que 20 anos, e ainda sendo proporcional a quantidade de álcool ingerida (Oscar-Berman et al., 2004). No presente estudo o período de abstinência foi de 4 a 6 semanas, ou seja, ainda muito curto. O tempo de uso de álcool está muito acima de 20 anos, sendo uma média de 27 anos para o grupo placebo e 29 anos para o grupo gabapentina, e a quantidade de álcool ingerida é muito grande, sendo uma média de 17 doses por dia nos últimos 90 dias para ambos os grupos. Portanto, não seria surpreendente que os indivíduos pertencentes a ambas as amostras do presente estudo apresentassem disfunções executivas severas.

Os prejuízos das funções executivas implicam em uma maior dificuldade no planejamento estratégico, na resolução de problemas, na flexibilidade mental, na organização e na inibição de respostas impulsivas.

Pacientes com lesões frontais, dependendo da área, do lado lesado, e também da extensão da lesão, apresentam comprometimentos de várias funções executivas, demonstrando perseveração de respostas em tarefas que demandam soluções de problemas como o de cartões de Wisconsin, prejuízos de julgamento, falhas em se liberar de interferências proativas, além de mudanças de comportamento, como apatia e pobreza de julgamento (Janowsky et al., 1989).

Os pacientes do presente estudo apresentaram uma porcentagem elevada de erros perseverativos, ou seja, na perseveração de uma resposta que caracteriza uma incapacidade de interromper um padrão comportamental uma vez iniciado, uma deficiência comparável aos prejuízos da função frontal descritos acima.

De fato, têm-se demonstrado que há prejuízos da função frontal no alcoolismo, com alterações neuroanatômicas, como a perda neuronal no córtex de associação frontal superior (Kril et al., 1997) e neurofisiológicas, como a diminuição da utilização de glicose e redução do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais evidenciadas em tomografia com emissão de pósitrons e tomografia computadorizada com emissão de fótons, bem como alterações cognitivas sugerindo prejuízos específicos das funções frontais em testes neuropsicológicos em pacientes alcoolistas (Dao-Castellana et al., 1998; Gansler et al., 2000; Moselhy et al., 2001; Noël et al., 2001).

Janowsky et al. (1989) já haviam demonstrado que certas características, especialmente cognitivas, da Síndrome de Korsakoff, um transtorno amnésico freqüentemente associado ao alcoolismo crônico, poderiam ser atribuídas às disfunções frontais, uma vez que estes pacientes apresentam prejuízos cognitivos muito semelhantes, em muitos aspectos, a pacientes com lesões frontais, e que estas disfunções seriam compatíveis com as evidências radiológicas de atrofia frontal encontradas em pacientes com esta síndrome.

Entretanto, estudos mais recentes têm sugerido que as estruturas frontais estariam especificamente alteradas em alcoolistas crônicos mesmo sem complicações, ou melhor, mesmo na ausência de complicações neurológicas bem definidas como a síndrome de Wernicke-Korsakoff (Noël et al., 2001).

Como já comentado, observa-se que o alcoolismo crônico está associado a modificações na morfologia cerebral, como a perda neuronal no córtex frontal e no giro do cíngulo (Krill et al., 1997), a modificações funcionais, como deficiências metabólicas ou de perfusão em regiões frontais, especialmente no cíngulo anterior e córtex pré-frontal dorsolateral (Dao-Castellana et al., 1998; Gansler et al., 2000; Moselhy et al., 2001; Noël et al., 2001; Goldstein et al., 2004). Estas alterações funcionais do córtex frontal parecem persistir por muitos anos mesmo após a interrupção do uso do álcool (Gansler et al., 2000).

Os resultados do presente estudo estão de acordo com estas evidências, visto que as alterações observadas no teste de cartões de Wisconsin, cujo desempenho depende das funções frontais, especialmente as funções executivas como a memória operacional, não foram modificadas com a abstinência do álcool por 28 dias, enquanto tarefas que estão mais relacionadas à atenção e à memória apresentaram alguma melhora ao final de 28 dias, ainda que esta melhora não tenha colocado o desempenho destes pacientes dentro dos padrões de desempenho esperado para uma população de faixa etária equivalente.

Estas alterações das funções do córtex pré-frontal dos dependentes de álcool tendem a prejudicar, principalmente, o processo de tomada de decisões, e a produzir uma deficiência no controle inibitório, resultando em uma dificuldade em suprimir respostas habituais e automáticas em favor de um comportamento

competitivo mais elaborado, levando o paciente a apresentar respostas mais simples em relação aos ganhos imediatos, como o próprio ato de beber, em detrimento de um comportamento mais elaborado para o qual dependeria o planejamento estratégico de ações futuras.

Desta forma, as incapacidades de tomar decisões, de estabelecer um planejamento futuro, e de inibir respostas, poderiam estar relacionadas à compulsão ao uso do álcool, à dificuldade de aderência aos tratamentos, e, conseqüentemente, às recaídas.

Em seu estudo piloto Gansler et al. (2000) observaram que a hipoperfusão das regiões frontais inferiores persistiram em pacientes com quatro anos de sobriedade. No entanto, pacientes com sobriedade acima deste período apresentaram perfusão frontal comparáveis aos controles (Gansler et al., 2000). Apesar da avaliação cognitiva não ter sido realizado neste estudo, estes dados levantam a possibilidade de uma recuperação funcional do córtex frontal, ainda que bastante tardiamente.

Considerando, portanto, que a recuperação das funções frontais requer um período longo de abstinência, o período de abstinência dos pacientes do presente estudo, em média de 4 a 6 semanas, não permite uma apreciação definitiva sobre os efeitos da gabapentina sobre estes processos.

Entretanto, é importante salientar que além das abordagens terapêuticas farmacológicas, comportamentais, psicológicas, ou cognitivo-comportamentais, e sociais, seria extremamente necessário estabelecer-se uma estratégia, farmacológica e/ou não farmacológica, de reabilitação cognitiva, particularmente das funções frontais, com a finalidade de melhorar o controle do uso do álcool e das recaídas, e para subseqüentemente, propiciar a recuperação cognitiva mais precoce destes indivíduos, viabilizando, inclusive a sua reinserção social.

Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que o tratamento farmacológico com a gabapentina além de beneficiar a abordagem da SDA pode também melhorar o desempenho cognitivo, especialmente a atenção e a memória, dos pacientes.

5.3.5 Considerações finais

É característico na síndrome de dependência o padrão de intoxicações repetidas e a reinstalação de sucessivas síndromes de abstinência nos pacientes alcoolistas e usuários de drogas. A gabapentina mostrou-se útil como uma medicação segura (Klein-Schwartz et al., 2003) para uso ambulatorial nas possíveis e sucessivas tentativas de iniciar um tratamento (Bonnet et al., 2003), até que a abstinência total ou controle da ingesta seja alcançado.

No presente estudo houve relatos de insônia e a necessidade de uso de diazepam, o que estaria relacionada à persistência da síndrome de abstinência tardia em alguns pacientes. No entanto, a ausência de relato de efeitos colaterais importantes e a ausência de anormalidades laboratoriais, sugerem a possibilidade de se aumentar as doses da gabapentina, bem como do tempo de seu uso, para um maior controle dos sintomas da síndrome de abstinência tardia, considerando que há estudos demonstrando que é seguro o uso de até 3.600 mg da gabapentina por dia (Salinsky et al., 2005).

De fato, há pacientes que melhoram a qualidade do sono com 600 mg de gabapentina à noite, porém alguns parecem requerer doses de 900 a 1.200 mg ao deitar para otimizar sua qualidade de sono, e, ainda alguns que poderiam necessitar de até 1.500 mg divididos em 3 vezes ao dia para minimizar a ansiedade diária e melhorar a qualidade de sono (Karan-Hage & Brower, 2000; Karan-Hage & Brower, 2003).

O seu perfil farmacocinético e a sua eliminação renal também são favoráveis ao uso seguro da gabapentina em usuários de álcool. Também é interessante observar que a gabapentina apresenta mecanismos de ação distintos de outras medicações usadas para o tratamento do alcoolismo, como o dissulfiram, a naltrexona, agentes serotoninérgicos e até outros agentes anticonvulsivantes. Desta forma, seria possível elaborar ensaios clínicos para examinar os efeitos da combinação da gabapentina com outros agentes no tratamento deste problema de difícil controle.

A década de 90 testemunhou uma explosão de pesquisas neurocomportamentais nos mecanismos da abstinência e dependência de drogas (Nestler, 2001), renovando o interesse da farmacoterapia para tratar os estados de abstinência e reduzir os riscos de uma recaída em pacientes com alcoolismo. Embora muitos fármacos tenham surgido como promissores, ainda há muito que se compreender a cerca da neurobiologia do processo de recaída e da síndrome de dependência e abstinência do álcool.

Algumas questões importantes ficam para serem respondidas. Por exemplo, qual neurotransmissor ou outro processo biológico seria o alvo mais apropriado para as farmacoterapias efetivas para o alcoolismo. Qual seria a dose ótima e a duração do tratamento com cada medicação proposta. Quais combinações de medicações com diferentes mecanismos de ação seriam melhores para reduzir o risco de uma recaída. Quais características individuais melhor prognosticariam a eficácia de cada medicação. Qual abordagem psicossocial seria a mais apropriada para ser combinada a uma determinada medicação para melhorar os resultados. Enfim, quais métodos seriam mais eficazes em melhorar a concordância com cada regime de tratamento em particular.

Avanços em pesquisas nas áreas das neurociências e a eficácia de novos fármacos para o alcoolismo provem um suporte científico claro para o modelo biopsicossocial do alcoolismo. Embora nenhum dos tratamentos farmacológicos atuais represente a cura para este problema, pesquisas recentes sugerem que a combinação de medicações e intervenções psicossociais poderia melhorar os resultados do tratamento.

Devido à alta prevalência do alcoolismo e seus prejuízos para o sujeito e para a sociedade, em função das repercussões econômicas, toda terapia efetiva, incluindo a farmacoterapia, deveria ser considerada no tratamento dos pacientes. Desta forma, como também ocorre em outras doenças crônicas, pode se aumentar a motivação do paciente em mudar comportamentos e em aderir às modalidades de tratamentos, que é a chave para o sucesso final dos tratamentos.

Portanto, possibilitar a passagem pelo período da abstinência aguda e prolongada, com segurança, e manter o paciente estável de modo a que não recaia, favorece o resgate do paciente e ameniza as perdas cognitivas, funções estas tão necessárias para o sucesso das abordagens psicossociais.

É preciso mencionar, no entanto, que estudos com doses maiores da gabapentina, um tempo maior de tratamento e de seguimento, e a comparação com medicações já aprovadas para o tratamento da síndrome de dependência e abstinência do álcool serão necessários. Também é preciso considerar o uso combinado da gabapentina com medicações já existentes, quer seja para potencializar o efeito das mesmas ou para prevenir as complicações dos efeitos colaterais de medicações que já apresentam alguma eficácia no tratamento do alcoolismo.

6. CONCLUSÕES

A gabapentina reduziu de maneira significativa o número de doses consumidas, a percentagem média de dias de beber pesado e aumentou a percentagem de dias em abstinência durante o período de estudo comparado ao placebo.

Houve também uma redução significativa nos valores de GGT no grupo gabapentina em relação ao grupo placebo, o que aumenta a confiabilidade dos resultados encontrados.

O padrão compulsivo de consumo de bebidas alcoólicas reduziu de maneira significativa em ambos os grupos com a abstinência no decorrer do estudo. Porém houve uma maior redução no automatismo do beber, refletindo provavelmente uma redução maior da compulsão ao uso do álcool, no grupo gabapentina comparado ao grupo placebo.

De um modo geral, o desempenho nos testes cognitivos apresentou-se em valores abaixo da média, na população estudada, se comparados à média da população geral ou amostras controles de outros estudos. Portanto, os pacientes alcoolistas de ambos os grupos apresentaram comprometimentos cognitivos importantes, sobretudo na atenção concentrada, na memória de curta duração tanto verbal quanto visuo-espacial, e, sobretudo nas funções executivas.

Entretanto, ao final de 28 dias de estudo, houve alguma melhora na atenção e na memória de curta duração em ambos os grupos, provavelmente apenas em decorrência da abstinência do álcool, porém foi mais significativa para os pacientes tratados com a gabapentina em alguns testes.

Os prejuízos das funções executivas implicando em uma maior dificuldade no planejamento estratégico, na flexibilidade mental, na organização e na inibição de respostas impulsivas, não se modificaram com a abstinência e tampouco com o tipo de tratamento estabelecido.

A gabapentina apresentou uma baixa incidência de efeitos colaterais e produziu uma melhora em parâmetros laboratoriais usualmente alterados no

alcoolismo, mostrando ser uma droga segura para o uso em pacientes com síndrome de abstinência e dependência do álcool.

Tomados em conjunto estes dados sugerem que a gabapentina pode ser um composto com grande potencial para o tratamento da síndrome de dependência e de abstinência do álcool, reduzindo a compulsão e o consumo desta droga, e ainda, com possibilidades de melhorar algumas deficiências cognitivas produzidas pelo alcoolismo.

9. REFERÊNCIAS

- 1- Adinoff B, Iranmnes A, Veldhuis J, Fischer L. Disturbances of the stress response: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol health Res World* 1998; 22(1):67-72.
- 2- Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, Bergman H. MR volumetry during acute withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol Alcohol* 2003; 38(1): 71-8.
- 3- Aloé F, Pinto AA, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Ver Brás psiquiatr.* 2005;27(Supl I): 33-9.
- 4- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders. Third Edition-Revised.* Washington, DC: APA;1987.
- 5- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition.* Washington, DC: APA; 1994.
- 6- Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira MGM, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57 (3-b): 775-783.
- 7- Anton RF, Moak DH, Latham P. The obsessive compulsive drinking scale: A self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behaviour. *Alcohol Clin Exp Res*, 1995; 19(1):92-99.
- 8- Babor T, Caetano R, Caswell S, Edwards G, Giesbrech N, Graham K, et al. *Alcohol: no ordinary commodity: The global burden of alcohol consumption.* Oxford: University Press 2003. p. 57-92.
- 9- Bachelard G. *A psicanálise do fogo.* São Paulo: Martins fontes; 1999.
- 10-Bastie Y. Supression by depakine of epileptic crises caused by withdrawal in alcoholic desintoxication. *Ann Med Psychol.* 1970; 2(3): 400-4.
- 11-Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001;39:376-89.

- 12-Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 1998; 22(1): 25-33.
- 13-Bertolucci PHF, Brucki SMD Campacci SR, Juliano Y. O miniexame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq neuro-Psiquiatria* 1994; 52; 1-7.
- 14-Boccia MM, Acosta GB, Baratti CM. Memory improving actions of gabapentin in mice: possible involvement of central muscarinic cholinergic mechanism. *Neurosci Lett*. 2001; 311(3): 153-6.
- 15-Bohn MJ, Barton BA, Barron KE. Psychometric and validity of the obsessive-compulsive drinking scale. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996; 20: 817-23.
- 16-Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashemi T, Nyhuis PW, Kutscher S, Burtscheidt W, Gaspar m. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(5): 514-9.
- 17-Brune F, Busch H. Anticonvulsivant-sedative treatment of delirium alcoholism. *Q J Stud Alcohol*. 1971; 32: 334-342.
- 18-Carboni A, frau R, Di Chiara G. Differential inhibitory effects of a 5-HT3 antagonist on drug-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol* 1989; 164: 515-9.
- 19-Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappa AS. 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; 2001.
- 20-Carmichael FJ, Israel Y. Effects of ethanol on neurotransmitter release by rat brain cortical. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975; 93(3): 824-834.
- 21- Castro LA, Baltieri DA. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. *Rev Brás Psiquiatr* 2004; 26(Supl): 43-46.

- 22-Centro de Estudos de Psicologia aplicada (CEPA)-Brasil: Bateria Fatorial: Teste de Aptidões Específicas/ Revisão de Octacílio Rainho; Tradução e Adaptação Departamento de Estudos do CEPA. 2ª Edição – Rio de Janeiro: Cepa, 2001
- 23-Ciraullo AM, Alpert N, Franko KJ. Naltrexone for the treatment of alcoholism. *Am Fam Phisician* 1997; 56(3): 803-6.
- 24-Conigrave KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic tests for alcohol consumption. *Alcohol Alcohol*, 1995; 30: 13-26.
- 25-Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, Martinot JL, Aubin HJ, Crouzel C, Feldman L, Barrucand D, Rancurel G, feline A, Syrota A. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med*. 1998; 28(5): 1039-48.
- 26-Devaud LL, Fitschy JM, Sieghart W, Morrow AL. Bi-directional alterations of GABAA receptor subunit peptide levels in rat córtex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 1997; 69: 126-30.
- 27-Diana M, Gessa GL, Rossetti ZL. Lack of tolerance to ethanol-induced stimulation of dopamine mesolimbic system. *Alcohol Alcohol* 1992; 2(4): 329-33.
- 28-Diana M, Brodie M, Muntoni A, Puddu MC, Pilolla G, Stefensen S, Spigia S, Little HJ. Enduring effects of chronic ethanol in the CNS: Basis for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(2):35-61.
- 29-Drake RE, Wallach MA. Moderate drinking among people with severe mental illness. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44(8):780-1.
- 30-Dufy JD. The Neurology of Alcoholic Denial: Implications for Assessment and Treatment. *Can J Psyciatry* 1995; 40: 257-63.
- 31-Eckardt MJ, Martin PR. Clinical Assessment of Cognition in Alcoholism. *Alcooh Clin Exp research* 1986; 10(2): 123-7.
- 32-Edwards G, Gross M. Alcohol dependence: Provisional description of a clinical syndrome. *British Medical Journal* 1976; 1:1058-61.

- 33-Ellingstad TP, Sobell LC, Sobel MB, Cleland PA, Agrawal S. Alcohol abusers who want to quit smoking: implications for clinical treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1999; 54(3):259-65.
- 34-Emilien G, Maloteaux JM, Pharmacological management of epilepsy. Mechanism of action, pharmacokinetic drug interactions, and new drug discovery possibilities. *Inter J of Clin Pharmacology and Therapeutics*, vol 36, n°4 – 1998(181-194).
- 35- Ferreira VMM, Morato GS. D-cycloserine blocks the effects of ethanol and HÁ-906 in rats tested in the elevated plus-maze. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 9: 1638-42.
- 36-Freiman TM, Kukulja J, heinemeyer J, Eckhardt K< Aranda H, Rominger A, Dooley DJ, Zentner J, Feuerstein TJ. Modulation of K⁺-evoked [3H]-noradrenaline release from rat and human brain slices by gabapentin: involvement of KATP channels. *Naunnyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001; 363(5): 537-42.
- 37-Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas. Parte A: estudo envolvendo as 24 maiores cidades do Estado de São Paulo – 1999. Centro Brasileiro de Informações sobre drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina; 2000. p.143.
- 38-Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, Achong D. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol.* 2000; 61(1): 32-7.
- 39-Gewiss M, Heidbreder C, Opsomer L, Durbin P, De Witte P. Acamprosate and diazepam differentially modulate alcohol-induced behavioral and cortical alterations in rats following chronic inhalation of ethanol vapour. *Alcohol Alcohol.* 1991; 26(2): 129-137.
- 40-Gianoulakis C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. *Alcohol Alcohol Suppl* 1996; 1: 33-42.

- 41-Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. 2004; 42(11): 1447-58.
- 42-Gordon AS, Diamond I. Adenosine mediates the effects of ethanol on the CAMP signal transduction system. In: Taberener PV, Badawy AAB, editors. *Advances in Biomedical Alcoholism Research*. Oxford: Pergamon Press; 1993.
- 43-Grant GF, Dawson DA. Alcohol and drug use, abuse, and dependence: classification, prevalence, and comorbidity. In: McCrady BS, Epstein EE, editors. *Addictions – a comprehensive guidebook*. London: Oxford University Press; 1999.p.10.
- 44-Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005; 23(1): 107-18.
- 45-Hammarberg A, Wennberg P, Beck O, Franck J. A comparison of two intensities of psychosocial intervention for alcohol dependent patients treated with acamprosate. *Alcohol & Alcoholism*, 2004; 39 (3): 251-255.
- 46- Hughes JR. Treating smokers with current or past alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and experimental research*, 2000; 24(11): 1633-1638.
- 47-Janowysk JS, Shimamura AP, Kritchevsky M, Squire LR. Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behav Neurosci*. 1989; 103(3): 548-60.
- 48-Jonhson BA, Roache JD, Javors MA, Di Clemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. Odansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(8): 963-71.
- 49-Johnson BA, Nassima A, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2003; 361: 1677-1685.

- 50-Kang MG, Felix R, Campbell KP. Long-term regulation of voltage-gated Ca(2+) channels by gabapentin. *FEBS Lett* 2002; 25;528 (1-3): 177-82.
- 51-Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence [letter]. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):151.
- 52-Karam-Hage M, Brower KJ. Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 57(5):542-4.
- 53-Kenedy RH, Liu SJ. Sex differences in L-type calcium current after chronic ethanol consumption in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 15(3): 196-203.
- 54-Kianmaa K, Tabakoff B. Neurochemical correlates of tolerance and strain differences in the neurochemical effects of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18;383-8.
- 55-Klein-Schwartz W, Shepard JG, Gorman S, Dahl B. Characterization of gabapentin overdose using a poison center case series. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; 41(1): 11-5.
- 56-Klingemann H, Gmel G. Introduction, editors: Social consequences of alcohol-the forgotten dimension? In: *Mapping the social consequences of alcohol consumption*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2001. p. 1-9.
- 57-Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877: 445-60.
- 58-Kopelman MD. Alcohol Brain Damage. In: *The International Handbook of Addictive Behaviour*. Glass IB. Ed. London, Routledge, 1991, 141-151.
- 59-Kranzler HR, Amin H, Modesto-Lowe V, Oncken C. Pharmacologic treatments for drug and alcohol dependence. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 56: 719-24.
- 60-Krill JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*. 1997; 79(4): 983-98.
- 61-Laranjeira R, Nicastri S, Jerônimo C, Marques e equipe. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e seu tratamento. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2000; 22(2):62-71.

- 62-Laranjeira R, Nicastrí S. Abuso e dependência de álcool e drogas. In: Almeida O, Dractu L, Laranjeira R, Manual de psiquiatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.84-9.
- 63-Lewis MJ. Alcohol reinforcement and neuropharmacological therapeutics. *Alcohol* 1996; 31 (Suppl 1): 17-25.
- 64-Lezak, M. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 1995.
- 65-Lingjaerd O, Ahlfors UG, Bech P, Denker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand*,1987; 76 (suppl. 334): 81-94.
- 66-Littleton JM. Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? *Addiction* 1995; 90: 1179-1188,
- 67-Longo LP, Campbell T, Hubatch S, Divalproex sodium for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis*, 2002, Vol.21(2): 55-64.
- 68-Lovinger DM. Ethanol potentiation of 5HT-3 receptor-mediated ion current in NCB-20 neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 1991; 122: 57-60.
- 69-Maciel C., Kerr-Correa F., Psychiatric complications of alcoholism: alcohol withdrawal syndrome and other psychiatric disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2004; 26(Supl I):47-50.
- 70-Mann K, Gunther A, Stetter F, Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol*, 1999; 34(4): 567-74.
- 71-Mason B, Ownby R. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence: a review of double-blind, placebo controlled trials. *CNS Spectrum*. 2000; 5(2): 58-69.
- 72-Matsumoto I. Molecular neurobiology of alcohol withdrawal. *J Neurochem* 1998; 70 (2): 45.
- 73-Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*.1997;278(2):144-151.

- 74-Macolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC, Update on Anticonvulsivants for the treatment of alcohol withdrawal. *The Am. J. on Addiction*. 2001; 10(suppl):16-23.
- 75-Macolm R, Roberts J.S., Wang W., Myrick H., Anton R.F. Multiple previous detoxifications are associated with less responsive treatment and heavier drinking during an index outpatient detoxification. *Alcohol*, 2000; 22: 159-164
- 76-McNamara J.O., Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed.(edited by Hardman J.F., Limbird L.E., Gilman A.G.) McGraw-Hill, New York, 2001, pp 521-547.
- 77-Meloni JN, Laranjeira R. The social and health burden of alcohol abuse. *Rev. Bras Psiquiatr* 2004;26(Supl. I):7-10.
- 78-Moselhy HF, Georgiu G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol*. 2001; 36(5): 357-68.
- 79-Mueller TI, Stout RI, Rudden S, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997; 21(1):86-92.
- 80-Myrick H., Brady KT, Macolm R., New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *The Am. J. on Addiction*, 10(suppl.):3-15,2001.
- 81-Myrick H, Macolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal[letter]. *Am J psychiatry*. 1998;155(11):1632.
- 82-Myrick H, Brady KT, Macolm R. New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Am J Addictions*. 2001; 10(suppl): 3-15.
- 83-Nakamura-Palacios EM. Avaliação do padrão de uso de álcool e tabaco em pacientes do HUCAM. Apresentada em seminário interno. 2002; PPGCF-UFES. Vitória ES.
- 84-Nakamura-Palacios EM, Oliveira RW. Escala de avaliação de padrão obsessivo compulsivo para uso de álcool e drogas. Apresentada em seminário interno. 2002; PPGCF-UFES. Vitória ES.

- 85-Nestler EJ, Barrot M, Self DW. Delta fos B: A sustained molecular switch for addiction. *PNAS*.2001; 11042-46 Werme.
- 86-Noel X, Sferrazza R, Linden MVD, Partenat J, Vehas M, Hanak C, Pelc I, Verbanck P. Contribution of frontal cerebral blood flow measured by 99mTc-Bisate SPECT and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(4): 347-54.
- 87-Noel X, Van der Linden M, Schimidt N, Sferrazza R, Hanak c, Le Bon O, Demol J, Korneich C, Pelc I, Verbanck P. Supervisory attentional system in nonamnestic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatric*. 2001; 58(12): 1152-8.
- 88-Nutt DJ, Glue p, Molyneux S, Clark E. Alpha-2-adrenoceptor activity in alcohol withdrawal: a pilot study of the effects of i.v. clonidine in alcoholics and normals. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 14-8.
- 89-O'Connor PG, Farren CK, Rounsaville BJ, O'Malley SS. A preliminary investigation of the mangement of alcohol dependence with naltrexone by primary care providers. *Am J Med* 1997; 103: 477-82.
- 90-Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisions of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics o neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp res*. 2004; 28(4): 667-75.
- 91-Oscar-Berman M. Neuropsychological consequences of long term chronic alcoholism. *Am Sci* 1980; 68: 410-9.
- 92-Parsons OA. Neurocognitive Deficits in Alcoholics and Social Drinkers: A Continuum? *Alcoh Clin Exp Reseach* 1998; 22(4): 954-61.
- 93-Parsons OA, Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Nerol Clin*. 1993; 11(1): 205-18.
- 94-Penland S, Hoplight B, Obernier J, Crews FT. Effects of nicotine dependence and brain damage. *Alcohol*. 2001; 24(1): 45-54.
- 95-Prater CD, Miller KE, Zylstra RG. Outpatient detoxification of the addicted or alcoholic patient. *Am Fam Physician*. 1999; 60: 1175-83.
- 96-Rogers RD, Robbins TW. Investigating the nurocognitive déficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiology* 2001; 11:250-7.

- 97-Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology*. 2005; 64(5); 792-8.
- 98-Sarnyai Z, Shahan Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001; 53(2): 209-43.
- 99-Sasaki H, Matsuzaki T, nagawa HA, Sekizawa K, Maruyama Y. Cognitive function in rats with alcohol ingestion. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52(4): 845-8.
- 100-Satel SL, Price LH, Plumbo JM, McDougle CJ, Krystal JH, Gawin F, Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(12): 1712-6.
- 101-Schimidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the subscript 9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psichol* 1998; 155(4): 474-8.
- 102-Singh L, Woodruff GN. CCK Antagonists: pharmacology and applications to drug abuse. *Alcohol* 1992; 1:27.
- 103-Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption; psychosocial and biochemical methods. Totowa, NJ: Hanumana Press, 1992:41-72.
- 104-So CC, Wong KF. Valproate-associated dysmyelopoiesis in elderly patients. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118(2): 225-8.
- 105-Spreen O, Strauss E. In: *A Compendium of Neuropsychological Test-Administration, Norms and Commentary*. New York: Oxford University, 1998.
- 106-Sullivan JT., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo CA., Sellers EM., Assesment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assesment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353-57.
- 107-Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 1999; 340: 1482-90.
- 108-Swift RM, Davidson D, Whelihan W. Kuznetsov O. Odansetron alters human alcohol intoxication. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 514-21.

- 109-Tabakoff B. Current trends in biologic research on alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 1983; 11(1): 33-7.
- 110-Tabakoff B, Hellevo K, Hoffman PL. Alcohol. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin (Germany); 1995. p.373-458.
- 111-Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sci* 1983; 32(3): 197-204.
- 112-Tabakoff B, Hoffman PL, Moses F. Neurochemical correlates of ethanol withdrawal: alterations in serotonergic function. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29: 471-6.
- 113-Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsi JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*. 1998; 29(3):233-49.
- 114-Tzschentke TM. The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. *Amino Acids*. 2000; 19(1): 211-1.
- 115-Vaillant GE. *The natural history of alcoholism*. Cambridge: Harvard University Press;1983.
- 116-Valladolid GR, Carrasco JSD. *Guia práctica de intervencion en el alcoholismo*. Agencia Antidroga Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid; 2000.
- 117- Volpicelli JR. Naltrexone in alcohol dependence. *Lancet* 1995; 346: 456.
- 118-Watson WP, Robinson E, Little HJ. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology*. 1997;36(10):1369-1375.
- 119-Weissenborn R, Duka T. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 2003; 165(3): 306-12.
- 120-Wilkinson DA, Poulos CX. The chronic effects of alcohol on memory. A contrast between a unitary and dual system approach. *Recent dev Alcohol*. 1987; 5: 5-26.

- 121-Woodward JJ. A comparison of the effects of ethanol and the competitive glycine agonist 7-chlorokynuretic acid on N-methyl-D-aspartate acid-induced neurotransmitter release from rat hippocampal slices. *J Neurochem* 1994; 62: 987-91.
- 122-World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Eighth Revision.* Geneva: WHO; 1968.
- 123-World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. Tenth Revision.* Geneva: WHO; 1993.
- 124- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol*. 1992; 9(1): 17-22.
- 125-Zar JH. In: *Bioestatistical analysis.* Prentice-hall, Inc., new Jersey, USA, 1999.
- 126- Zernig G, Fabisch K, Fabisch H. Pharmacotherapy of alcohol dependence. *Trends Pharmacol Sciences* 1997; 18(7): 229-231.

10. ANEXOS

- Anexo 1 Termo de consentimento livre e esclarecido.
- Anexo 2 Critérios para dependência segundo o DSM-IV.
- Anexo 3 Escala quantitativa de uso de álcool.
- Anexo 4 Tabela para o registro diário de autoconsumo de álcool.
- Anexo 5 Mini exame do estado mental.
- Anexo 6 Instrumento de avaliação de abstinência.
- Anexo 7 Escala de beber obsessivo compulsivo.

Anexo 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado **“Avaliação da eficácia da gabapentina no tratamento da síndrome de abstinência e dependência do álcool”**.

Objetivo do estudo:

Observar a eficácia do uso da gabapentina no tratamento da síndrome de abstinência e dependência do álcool. Também serão avaliados as repercussões da medicação em funções cognitivas frontais, tais como a atenção e a memória operacional.

Procedimentos:

Para iniciar as avaliações você deverá estar retornando após 7 dias da primeira consulta e ter iniciado o tratamento de desintoxicação no CPTT-PMV-SEMUS (Centro de Prevenção e Tratamento ao Toxicômano da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Vitória). Você será avaliado inicialmente através de uma entrevista clínica e submetido a uma série de exames: hemograma completo, exames laboratoriais que analisam a função hepática e renal, fezes e urina. Caso seja incluído no estudo, estes exames serão repetidos em 15 e 30 dias.

Após esta etapa, será colocado em um dos seguintes grupos da pesquisa:

- 1- Pacientes usando 1 a 2 cápsulas por dia de gabapentina 300 mg por 30 dias.
- 2- Pacientes usando 1 a 2 cápsulas por dia de placebo (substância inerte) por 30 dias.

Neste estudo alguns pacientes receberão uma medicação e outros receberão uma substância neutra para o organismo, pois queremos saber se após o tratamento inicial de 07 dias, a gabapentina será eficaz em manter o paciente em abstinência do álcool.

Após sete dias alguns receberão uma medicação e outros receberão uma substância neutra para o organismo, pois queremos saber se após o tratamento inicial é eficaz manter uma medicação por mais dias ou não.

Pode ser considerado então que esse estudo pretende comparar a eficácia da gabapentina em relação ao placebo nos primeiros trinta dias, após o tratamento inicial da síndrome de abstinência.

Para que este estudo tenha uma validade maior é importante que o paciente não saiba qual medicação está tomando e não saiba se está usando a substância ativa ou a neutra (placebo).

Durante o estudo todos os pacientes receberão acompanhamento e tratamento habitual de rotina que é oferecido no CPTT.

Uma vez em tratamento num dos grupos acima, serão aplicados a você alguns testes psicológicos para avaliação de memória, atenção e desejo de utilização do álcool, os quais serão realizados no início, e em 30 dias após o início do tratamento.

A gabapentina é indicada como monoterapia de crises parciais com ou sem generalização secundária. Deve ser conservado em temperatura ambiente 15 a 30° C, ou seja, em local fresco e seco.

Você não deve dirigir automóveis ou operar máquinas perigosas até que você saiba que este medicamento não afeta suas habilidades para realizar estas atividades.

Não deve ser usado na gravidez ou se estiver amamentando.

Pode ser ingerido com ou sem alimentos, uma vez que alimentos não alteram sua ação.

É geralmente bem tolerada, no entanto, você deverá informar qualquer reação desagradável que venha ocorrer durante o tratamento. As reações adversas mais freqüentemente observadas foram: sonolência, tontura,

fadiga (cansaço), dor de cabeça, tremor, incordenação dos movimentos musculares, indigestão gástrica, nervosismo, rinite, astenia (fraqueza), nistagmo (oscilação rítmica dos globos oculares), diplopia (visão dupla), náusea e vômito entre outros menos freqüentes que foram relatados em estudos clínicos.

Não deve ser usado em pessoas hipersensíveis a gabapentina, e não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses.

A gabapentina é eliminada exclusivamente por excreção renal. Não há evidência de metabolismo hepático em seres humanos e não induz enzimas oxidativas hepáticas de função mista, que são responsáveis pelo metabolismo de fármacos.

Não foi observada toxicidade aguda, com risco de vida, com superdoses de gabapentina de até 49 gramas. Os sintomas de superdosagem incluíram tonturas, visão dupla, fala empastada, sonolência, letargia e diarreia leve.

Fica assegurada a desistência dos pacientes em qualquer etapa do estudo e caberá também ao médico pesquisador responsável, a qualquer momento, a exclusão de qualquer voluntário em consideração ao seu bem estar.

Será garantido aos participantes do estudo, assistência médica e hospitalar necessárias ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento médico de qualquer evento adverso ou danos físicos relacionados ao tratamento oferecido e que todas as providências serão tomadas pela instituição onde será realizado o estudo. Não está incluída nesta indenização, qualquer compensação financeira por qualquer motivo.

Todas as informações obtidas relativas a sua participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade de sua participação.

Você não deverá usar nenhum outro tipo de medicação durante o período em que estiver fazendo o tratamento em estudo, sem que o seu médico tenha conhecimento, mesmo os medicamentos que não tem a sua venda controlada por receita médica, sob risco de apresentar complicações sérias de saúde.

No caso de ocorrer alguma intercorrência em qualquer etapa do estudo você terá fácil acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa. Os responsáveis pelo estudo são: Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios CRM 4746/ES, Dr. Fernando Antônio Furieri CRM 4297/ES, que poderão ser encontrados no endereço – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Av Marechal Campos, 1468 B. Maruípe e pelos telefones (0xx27) 3335-7337, 3335-7281, 33357330 (fax), 3324-9107, 33243706 (fax), 8805-1787 (cel). Se necessário for, este atendimento também será realizado pelo serviço de Pronto Socorro do Hospital Cassiano Antônio de Moraes - Universidade Federal do Espírito Santo. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética em pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa.

Desta forma, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo:

“Avaliação da eficácia da gabapentina no tratamento da síndrome de abstinência e dependência do álcool”.

Eu discuti com o **Dr. Fernando Antônio Furieri** sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal.

Data:

Assinatura da testemunha.

Data:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios – CRM 4746

Dr. Fernando Antônio Furieri – CRM 4297

Médicos responsáveis pelo estudo.

Data: __/__/____.

Anexo 2

DSM-IV & DSM-IV-TR: Critérios para dependência.

Um padrão mal adaptativo de uso de substância, levando a prejuízos clinicamente significantes ou ao desconforto (“distress”), manifestado por três ou (mais) dos seguintes itens, ocorrendo em um período de 12 meses.	álcool
1. tolerância, definido por: a) uma necessidade de quantidades marcadamente aumentadas da substância para atingir intoxicação ou o efeito desejado. b) efeito marcadamente diminuído com o uso continuado da mesma quantidade da substância.	
2. abstinência, manifestada pelos seguintes sintomas: a) síndrome de abstinência característica para a substância (critérios A e B específicos estabelecidos para a substância). b) a mesma substância (ou uma muito próxima) é tomada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.	
3. a substância é frequentemente ingerida em quantidades maiores ou em um período maior que o pretendido.	
4. há um desejo persistente ou esforços sem sucesso para interromper ou controlar o uso da substância.	
5. um tempo muito grande é gasto em atividades necessárias para se obter a substância (p.ex., visitas a múltiplos médicos, ou dirigir longas distâncias), para o uso da substância (p.ex., corrente de fumo), ou para se recuperar de seus efeitos.	
6. atividades sociais, ocupacionais, ou recreacionais importantes são desistidas ou reduzidas por causa da substância.	
7. o uso da substância é continuada a despeito do conhecimento de haver problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrente que parecem ter sido causados ou exacerbados pela substância (p.ex., uso da cocaína apesar de reconhecer a depressão induzida pela droga, ou uso continuado do beber apesar de reconhecer que uma úlcera pode ser piorada pelo consumo do álcool).	
Especificar se: com dependência fisiológica: evidência de tolerância ou abstinência (i.e., ambos os itens 1 e 2 estão presentes).	
Sem dependência fisiológica: nenhuma evidência de tolerância ou abstinência (i.e., nenhum dos itens 1 e 2 estão presentes)	

Anexo 3

Paciente: _____

Aplicador: _____

Data: ___/___/____.

Escala quantitativa de uso de álcool (EQA).

1. Qual a bebida alcoólica que você mais usa ou usou com mais frequência?

- cerveja, chope
- vinhos
- cachaça, pinga
- uísque, vodka, conhaque
- outras _____

2. Qual a frequência de uso de bebidas alcoólicas?

- atualmente não bebo
- bebo todos os dias
- bebo de 5-6 dias/semana
- bebo de 3-4 dias/semana
- bebo de 1-2 dias/semana
- bebo menos que 1 vez/mês

3. Quantas doses de bebidas você usou por dia, no último ano, ou desde a última consulta? (veja a equivalência de doses).

- não se aplica
- 1-2 doses/dia
- 3-4 doses/dia
- 5-6 doses/dia
- 7-10 doses/dia
- mais que 10 doses/dia

4. No último ano/semanas quantas vezes você ficou alcoolizado (tomou um porre)?

- não se aplica
- todos os dias
- 5-6 dias/semana
- 3-4 dias/semana
- 1-2 dias/semana
- de 3-4 dias/mês
- de 1-2 dias/mês
- menos que 1 vez/mês

5. No último mês quantos dias você bebeu? _____

Equivalência de dose: 1 dose = 1 lata de cerveja
 = 80 ml de vinho (+_ 1 taça ou 1 copo)
 = 40 ml de destilados (+_ ¼ de copo de uísque)

1 garrafa de cerveja (600 ml) = 2 doses
 1 garrafa de vinho = 9 doses
 1 litro de uísque = 25 doses

Lembrar que a questão quer saber nas ocasiões em que bebe, quantas doses usa. Por exemplo: ontem eu tomei 1 dose de uísque e um copo de vinho(=2 doses); na semana passada eu tomei 4 copos de vinho(= 4 doses); portanto, em média quando eu bebo tomo cerca de 3 doses.

Anexo 5

Miniexame do Estado Mental

MiniMental State Examination – MMSE (Fostein et al., 1975 – trad. Bertolucci et al., 1994)

Questões;	Pontos
1- Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês?	5
2- Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou Hospital? Andar?	5
3- Nomeie três objetos (carro, vaso, janela) levando 1 segundo para cada> Depois, peça ao paciente que os repita para você. Repita as respostas até o indivíduo aprender as 3 palavras (5 tentativas).	3
4- Setes seriados: Subtraia 7 de 100. Subtraia 7 desse número, etc. Interrompa após 5 respostas. Alternativa: Soletre “MUNDO” de trás para frente.	5
5- Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos na questão 3.	3
6- Mostre uma caneta e um relógio. Peça ao paciente que os nomeie conforme você os mostra.	2
7- Peça ao paciente que repita “nem aqui, nem ali, nem lá”.	1
8- Peça ao paciente que obedeça à sua instrução: “Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão”.	3
9- Peça ao paciente para ler e obedecer ao seguinte: “Feche os olhos”.	1
10- Peça ao paciente que escreva uma frase de sua escolha.	1
11- Peça ao paciente que copie o seguinte desenho	1

Anexo 6

Instrumento de avaliação de abstinência

Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised – CIWA-AR , Stuppaeck et col , 1994.

Nome: _____ Data: _____
 Pulso ou FC: _____ PA: _____ Hora: _____

1. Você sente um mal estar no estômago (enjôo)? Você tem vomitado? _____

0	Não
1	Náusea leve sem vômito
4	Náuseas recorrentes com ânsia de vômito
7	Náuseas constantes, ânsia de vômito e vômito

0	Não
1	Não visível mas sente
4	Moderado, com os braços estendidos
7	Severo, mesmo com os braços estendidos

2. Tremor com os braços estendidos e os dedos separados: _____

3. Sudorese: _____

0	Não
4	Facial
7	Profusa

4. Tem sentido coceiras, sensação de insetos andando no corpo, formigamentos, pinicações? _____

0	Não	4	Moderado/grave
1	Muito leve	5	Grave
2	Leve	6	Muito grave
3	Moderado	7	Extremamente grave

5. Você tem ouvido sons a sua volta? Algo perturbador, sem detectar nada por perto? Código da questão 4. _____

6. As luzes têm parecido muito brilhantes? De cores diferentes? Incomodam os olhos? Você tem visto algo que tem lhe perturbado? Você tem visto coisas que não estão presentes? _____

0	Não	4	Alucinações moderadas
1	Muito leve	5	Alucinações graves
2	Leve	6	Extremamente graves
3	Moderado	7	Contínua

7. Você se sente nervoso (a) (observação) _____

0	Não
1	Muito leve
4	Leve
7	Ansiedade grave, um estado de pânico, semelhante a um episódio psicótico agudo?

8. Você sente algo na cabeça? Tontura, dor, apagamento? _____
 Código da questão 4. _____

9. Agitação: (observação) _____

0	Normal
1	Um pouco mais que a atividade normal
4	Moderadamente
7	Constante

10. Que dia é hoje? Onde você está? Quem sou eu? (observação) _____

0	Orientado
1	Incerto sobre a data, não responde seguramente
2	Desorientado com a data, mas não mais do que 2 dias
3	Desorientado com a data, com mais de 2 dias
4	Desorientado com o lugar e pessoa

Score: _____

Anexo 7

Paciente: _____

Aplicador: _____

Escala de beber obsessivo compulsivo (Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCDS)

Instruções: As perguntas abaixo questionam sobre seu consumo de álcool e suas tentativas para controlá-lo. Por favor, faça um círculo em torno do número da alternativa que melhor se aplica a você em cada pergunta.

1.Quanto do seu tempo, quando você não está bebendo, é ocupado com pensamentos, idéias, impulsos ou imagens relacionados à bebida?

- (0) nenhum
- (1) menos de 1 hora por dia
- (2) 1 a 3 horas por dia
- (3) 4 a 8 horas por dia
- (4) mais de 8 horas por dia

2.Com que frequência estes pensamentos surgem?

- (0) nunca
- (1) menos que 8 vezes ao dia
- (2) mais que 8 vezes ao dia, porém a maior parte do meu dia é livre destes pensamentos
- (3) mais que 8 horas por dia e durante a maior parte do dia
- (4) os pensamentos são muito numerosos e uma (1) hora raramente passa sem que vários deles ocorram.

Inserir pontuação mais elevada entre as questões 1 e 2: _____

3.Os pensamentos, idéias, impulsos ou imagens relacionados à bebida interferem em sua vida social ou seu trabalho? Há algo que você não faz ou não pode fazer por causa deles? (Se você não está trabalhando no momento, considere o quanto do seu desempenho seria afetado se você estivesse trabalhando):

- (0) os pensamentos em beber nunca interferem. Eu posso desempenhar normalmente
- (1) os pensamentos em beber interferem um pouco nas minhas atividades sociais ou profissionais, mas meu desempenho geral não é prejudicado
- (2) os pensamentos em beber realmente interferem no meu desempenho social ou profissional, mas eu ainda posso controlar a situação
- (3) os pensamentos em beber causam prejuízo substancial em minhas atividades sociais ou profissionais
- (4) os pensamentos em beber interferem totalmente na minha vida social ou profissional

4.Quanta angústia ou perturbação as idéias, pensamentos, impulsos ou imagens relacionados à bebida lhe causam quando você não está bebendo?

- (0) nenhuma
- (1) leve, infrequente, e não muito perturbadores
- (2) moderada, freqüente, e perturbadores, mas ainda controlável
- (3) severa, muito freqüente, e muito perturbadores
- (4) extrema, quase constante, a angústia é incapacitante.

5.Quanto esforço você faz para resistir a estes pensamentos ou para desviar sua atenção para outro assunto quando os mesmos surgem na sua mente enquanto você não está bebendo? (o que interessa aqui é o esforço feito para resistir aos pensamentos em beber e não o seu sucesso ou fracasso em controlá-los)

- (0) meus pensamentos em beber são tão poucos, eu não preciso impor resistência. Se eu os tenho, eu faço um esforço sempre para resistir
- (1) eu tento resistir a maior parte das vezes
- (2) eu faço algum esforço para resistir
- (3) eu cedo a todos sem tentar controlá-los, mas eu faço isso com alguma relutância
- (4) eu cedo completa e voluntariamente a todos esses pensamentos

6.Qual o seu sucesso em interromper ou se desviar destes pensamentos quando não está bebendo?

- (0) eu tenho absoluto sucesso em interromper ou me desviar de tais pensamentos
- (1) eu sou geralmente capaz de interromper ou me desviar de tais pensamentos com algum esforço e concentração
- (2) algumas vezes eu sou capaz de interromper ou me desviar de tais pensamentos
- (3) raramente eu consigo interromper tais pensamentos e só consigo desviar-me deles com dificuldade
- (4) eu raramente consigo desviar-me de tais pensamentos, mesmo que momentaneamente

7. Quantas doses você bebe por dia?

- (0) nenhuma
- (1) menos de uma dose por dia
- (2) 1 a 2 doses por dia
- (3) 3 a 7 doses por dia
- (4) 8 ou mais doses por dia

8. Quantos dias você bebe por semana?

- (0) nenhum
- (1) não mais que 1 dia por semana
- (2) 2 a 3 dias por semana
- (3) 4 a 5 dias por semana
- (4) 6 a 7 dias por semana

Inserir pontuação mais elevada entre as questões 7 e 8: _____

9. A bebida interfere na sua atividade profissional? Há algo que você não faz ou não pode fazer por causa da bebida? (se você não está trabalhando atualmente, quanto do seu desempenho seria afetado se você estivesse trabalhando).

- (0) a bebida nunca interfere. Eu posso trabalhar normalmente
- (1) a bebida prejudica um pouco as minhas atividades profissionais, mas o meu desempenho global não é alterado
- (2) a bebida prejudica definitivamente o meu desempenho profissional, mas eu ainda consigo controlar a situação
- (3) a bebida causa um prejuízo substancial em meu desempenho profissional
- (4) os problemas de bebida prejudicam totalmente o meu desempenho no trabalho

10. A bebida interfere em sua vida social? Há algo que você não faz ou não consegue fazer por causa da bebida?

- (0) a bebida nunca interfere. Eu posso ter uma vida social normal
- (1) a bebida prejudica um pouco as minhas atividades sociais, mas meu desempenho geral não é alterado
- (2) a bebida definitivamente prejudica o meu desempenho social, mas eu ainda consigo controlar a situação
- (3) a bebida causa um prejuízo substancial em meu desempenho social
- (4) os problemas de bebida prejudicam totalmente o meu desempenho social

Inserir pontuação mais elevada entre as questões 9 e 10: _____

11. Se você fosse impedido de ingerir álcool quando você desejasse uma bebida, o quanto ansioso ou aborrecido você ficaria?

- (0) eu não ficaria nem um pouco ansioso ou aborrecido
- (1) eu ficaria apenas um pouco ansioso ou irritado
- (2) a ansiedade e a irritação aumentariam, mas continuaria controlável
- (3) eu experimentaria um aumento evidente e muito intenso da ansiedade ou irritação
- (4) eu experimentaria uma ansiedade ou irritação incapacitantes

12. Quanto esforço você faz para resistir ao consumo de bebida alcoólica? (Considere apenas o seu esforço para resistir, e não o seu sucesso ou fracasso em controlar o consumo)

- (0) eu bebo muito pouco, não preciso impor resistência. Se eu bebo, eu me esforço para sempre resistir.
- (1) Eu tento resistir a maioria das vezes
- (2) Eu faço algum esforço para resistir
- (3) Eu cedo a quase toda bebida sem tentar controlar, mas eu o faço com alguma relutância
- (4) Eu cedo completamente e voluntariamente à toda bebida

13. Qual a sua motivação em consumir bebidas alcoólicas?

- (0) nenhuma motivação
- (1) alguma motivação para beber
- (2) forte motivação para beber
- (3) motivação muito forte para beber
- (4) a motivação para beber é completamente involuntária e irresistível

14. Qual o controle que você tem sobre a bebida?

- (0) eu tenho pleno controle
- (1) eu normalmente consigo ter controle voluntário sobre a bebida
- (2) eu consigo controlá-la com dificuldade
- (3) eu raramente consigo controlar o consumo de bebida, mesmo que momentaneamente

Inserir pontuação mais elevada entre as questões 13 e 14: _____