

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO E PESQUISA- INESP
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL -CCE

FERNANDA GERVÁSIO FREIRE

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ANTICONVULSIVANTES
NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL.**

RECIFE

2015

FERNANDA GERVÁSIO FREIRE

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ANTICONVULSIVANTES
NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL.**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino e Pesquisa- INESP e ao Centro de Capacitação Educacional- CCE, como parte das exigências para a conclusão do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu em* farmacologia clínica na atenção ao paciente.

Orientador: prof. Eduardo da Silva Gonçalves, PhD.

RECIFE

2015

**Catálogo na fonte -
Recife/PE**

F866i Freire, Fernanda Gervásio.

Intervenções farmacológicas de anticonvulsivantes no tratamento da síndrome de dependência do álcool / Fernanda Gervásio Freire. – Recife: INESP, 2015.

18 f.

Orientadores: Eduardo da Silva Gonçalves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Farmacologia na atenção ao paciente) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa.

1. Síndrome de dependência do álcool. 2. Tratamento. 3. Anticonvulsivantes. 4. Benzodiazepínicos. I. Título.

CDU 615.03

FERNANDA GERVÁSIO FREIRE

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ANTICONVULSIVANTES
NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em farmacologia clínica na atenção ao paciente.

Recife, _____ de 2015.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos meus pais por ter me permitido chegar até aqui, em busca de qualificação profissional e pessoal, assim como também agradeço a todas as pessoas que contribuíram para o desenvolvimento da minha monografia.

RESUMO

Os constantes estudos voltados para a área da neurologia impulsionam de maneira ampla o desenvolvimento de novas pesquisas clínicas de interesse científico na descoberta de intervenções farmacológicas (IF) que possibilitem o tratamento de um sério problema de saúde pública enfrentado em todo o mundo: a Síndrome de Dependência do Álcool (SDA), que acomete cerca de 12% da população adulta brasileira. Para o planejamento geral do tratamento, leva-se em consideração três níveis de atendimento, sendo eles: tratamento ambulatorial, internação domiciliar e internação hospitalar. O tratamento farmacológico baseia-se em reposição de vitaminas no uso de substâncias psicoativas: benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, por exemplo. O presente estudo objetivou realizar um levantamento bibliográfico acerca da eficácia terapêutica e dos benefícios da utilização dos principais fármacos anticonvulsivantes utilizados de forma secundária no tratamento da Síndrome de Dependência do Álcool (SDA). Portanto, estudos direcionados à ação dos fármacos anticonvulsivantes para fins terapêuticos voltados à Síndrome de Dependência do Álcool confirmam haver eficácia e segurança farmacológica quando investigados no tratamento dos transtornos relacionados ao uso do álcool. Os agentes anticonvulsivantes (topiramato, carbamazepina, gabapentina e valproato de sódio) representam uma ampla área para possíveis desenvolvimentos de pesquisas objetivando proceder ao estudo de novas intervenções farmacológicas para tratamento da SDA, pois mimetizam a ação do álcool, de modo que inibem os receptores excitatórios do glutamato e aumentam a neurotransmissão GABAérgica.

Palavras-chave: Síndrome de Dependência do Álcool. Tratamento. Anticonvulsivantes. Benzodiazepínicos.

ABSTRACT

The constant studies on the area of neurology boost the development of broad way to new clinical research of scientific interest in the discovery of pharmacological interventions (IF) to enable the treatment of a serious public health problem faced around the world: Alcohol Dependence Syndrome (ADS), which affects about 12% of Brazilian adults. For the general treatment, planning takes into account three levels of service, as follows: outpatient treatment, home and hospital admission. Pharmacological treatment is based on replacement of vitamins in substance abuse: benzodiazepines and anticonvulsants, for example. This study aimed to conduct a literature review on the therapeutic efficacy and benefits of use of the main anticonvulsant drugs used secondarily in the treatment of Alcohol Dependence Syndrome (ADS). Therefore studies addressing the action of anticonvulsant drugs for therapeutic purposes aimed at Alcohol Dependence Syndrome confirm their efficacy and safety pharmacology when investigated in the treatment of disorders related to alcohol use. The anticonvulsant agents (topiramate, carbamazepine, gabapentin and valproate) represent a large area for possible development of research aiming to carry out a study of new pharmacological interventions for the treatment of SDA therefore mimic the action of alcohol, so that inhibit excitatory receptors glutamate and increase GABAergic neurotransmission.

Keywords: Alcohol dependence syndrome. Treatment. Anticonvulsants. Benzodiazepines

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
1.1	JUSTIFICATIVA.....	08
1.2	METODOLOGIA	08
1.3	OBJETIVO	09
2	REVISÃO DE LITERATURA	09
2.1	SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL	09
2.1.2	Tratamento.....	10
2.1.2.1	Carbamazepina	11
2.1.2.2	Gabapentina	12
2.1.2.3	Topiramato	12
2.1.2.4	Valproato de sódio	13
3	CONCLUSÃO	15
	REFERÊNCIAS	16

1 INTRODUÇÃO

As intensas descobertas e os elevados avanços da ciência voltada para neurologia impulsionam cada vez mais o desenvolvimento de pesquisas clínicas de interesse científico na descoberta de intervenções farmacológicas (IF) que possibilitem o tratamento de um sério problema de saúde pública enfrentado em todo o mundo: a Síndrome de Dependência do Álcool (SDA), que acomete cerca de 12% da população adulta brasileira (CARLINI et al., 2009).

O quadro chamado de SDA tem início em aproximadamente 06 horas após a diminuição da ingesta ou a interrupção do uso do álcool, é exatamente quando aparecem as primeiras sintomatologias em casos mais simples, que são: ataques de tremores, ansiedade, taquicardia, insônia, inquietação e náuseas. Cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas mais severos que incluem febre baixa, taquipnéia, tremores e profunda sudorese (DEPETRILLO; McDONOUGH, 2006).

Em aproximadamente 5% dos pacientes não tratados, podem surgir as convulsões. Em situações extremamente graves, há o surgimento de *delirium tremens* (DT) entre 1 a 4 dias após a interrupção do uso do álcool, que, por sua vez, é caracterizado pelo rebaixamento do nível de consciência, com desorientação, alterações senso perceptivas, tremores severos e sintomas autonômicos, como: taquicardia, elevação da pressão arterial e da temperatura corporal (MAJOR et al., 2013).

Para o planejamento geral do tratamento, levam-se em consideração três níveis de atendimento, sendo eles: tratamento ambulatorial, internação domiciliar e internação hospitalar. Quanto à sua classificação terapêutica, o tratamento pode ser dividido em não farmacológico que inclui os cuidados gerais e orientações, e em farmacológico que por sua vez se baseia em reposição de vitaminas no uso de substâncias psicoativas (benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, por exemplo) (APA, 2010).

Atualmente, existem três medicações aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) aplicadas em protocolos farmacoterapêuticos para tratar, de forma específica, a dependência de álcool, são elas: naltrexona, acamprosato e dissulfiram. No entanto, novos

estudos vêm comprovando de maneira ampla a segurança e a eficácia terapêutica dos agentes anticonvulsivantes de forma secundária ao tratamento de transtornos como a DAS, atuando na prevenção de complicações bem como em processos de desintoxicação por apresentarem um melhor perfil de reações adversas, os mais utilizados são: carbamazepina, ácido valpróico, gabapentina e topiramato (JOHNSON et al., 2005).

Os anticonvulsivantes são uma classe terapêutica designada à intervenção farmacológica que age de maneira significativa na prevenção de recaídas durante o tratamento da SDA devido à ausência de potencial de abuso, possui algumas características que lhe conferem vantagens, tais como: ação estabilizadora do humor, menor interação com o álcool (comparados aos benzodiazepínicos), essas são razões que tornam os anticonvulsivantes promissores para a prevenção de recaídas durante o tratamento da SDA (GODART, 2009).

É importante ressaltar a baixa incidência de reações adversas, como, por exemplo, déficits cognitivos, o que implica uma melhor tolerância pelo paciente em tratamento (LECHTENBERG; WORNER, 2007).

1.1 JUSTIFICATIVA

O alcoolismo, principalmente quando associado com os sintomas da síndrome de dependência do álcool, é um grave problema de saúde que acomete um considerável percentual de indivíduos, na maior parte homens. O ramo da farmacologia clínica se preocupa cada vez mais com o acompanhamento farmacoterapêutico desse tipo de problema, tendo em vista as diversas consequências que o mesmo pode trazer.

De maneira eficaz, os anticonvulsivantes têm sido amplamente utilizados para o controle da sintomatologia clínica associada à dependência do álcool, apresentada por pacientes alcoólatras.

1.2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo feito através de levantamento bibliográfico utilizando artigos pertinentes ao tema, dentro de um conjunto de lógica. Os dados foram coletados através do Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online*

(SciELO), Google Acadêmico, Science Direct e Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde (Bireme) sendo encontrados artigos científicos. A pesquisa considerou artigos publicados a partir de 2005, no idioma português e inglês.

Inicialmente foram identificados 75 artigos voltados ao tema proposto na presente pesquisa. Através da Pubmed e da SciELO foram identificados 55 artigos e, pela Bireme foram localizados 20 artigos. Após criteriosa análise, foram excluídos aqueles que não se enquadravam no objetivo da pesquisa, sendo selecionados 33 artigos para leitura e elaboração do resumo.

Com os artigos em mãos, deu-se início a um processo de análise e síntese dos mesmos com uma leitura exploratória para reconhecimento dos artigos que interessavam à pesquisa; leitura seletiva para selecionar os que seriam usados no estudo, leitura analítica dos selecionados e por último a leitura interpretativa com o intuito de conferir significado mais amplo aos resultados dados com a leitura analítica.

1.3. OBJETIVO

Realizar um levantamento bibliográfico acerca da eficácia terapêutica e dos benefícios da utilização dos principais fármacos anticonvulsivantes utilizados de forma secundária no tratamento da Síndrome de Dependência do Álcool (SDA). No presente estudo levou-se em consideração o destaque das seguintes alternativas terapêuticas: carbamazepina, o valproato de sódio, o topiramato e a gabapentina, em função da disponibilidade de ensaios clínicos controlados na literatura especializada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

A utilização do álcool de maneira crônica acarreta determinadas alterações nos sistemas de neurotransmissores excitatórios e inibitórios, que exercem efeitos

neuromoduladores na liberação de dopamina no *Núcleo Accumbens* (NA), e quando há redução ou abstenção completa de tal consumo os pacientes podem apresentar um conjunto de sinais e sintomas, denominados Síndrome de Dependência do Álcool (ROMACH; SELLER, 2006).

Cerca de 2,5 milhões de pessoas morrem anualmente por problemas diretamente relacionados ao uso abusivo de álcool que por sua vez, é a causa de aproximadamente sessenta tipos de doenças (ZALESK, 2006).

Estudos evidenciam que tal síndrome é causada e evoluída por influência de diversos fatores nos quais os usuários podem estar expostos habitualmente, tais como: a vulnerabilidade genética, o sexo, o padrão e o nível de consumo de álcool ao longo da vida (CORDEIRO; BALDAÇARA, 2007) até o desenvolvimento da dependência, as características individuais biológicas/psicológicas e os fatores socioculturais.

Levando em consideração os sinais e sintomas mais comuns da síndrome de dependência do álcool, estão presentes os sinais de agitação, ansiedade, fortes alterações de humor onde o indivíduo apresenta-se irritado e com disforia, tremores, náuseas, vômitos, taquicardia, hipertensão arterial, entre outros. Algumas complicações mais graves como alucinações e convulsões podem surgir se o caso for mais evoluído (MILLER; SANSCHERZ, 2006).

O *Delirium Tremens* (DT) é um agravante do estado confusional breve, no entanto é indicativo de risco de vida, que se acompanha de perturbações somáticas. É uma das maiores consequências sofridas por pacientes gravemente dependentes que estão em estados de abstinência absoluta ou relativa de álcool, com uma longa história de uso. Este estado mais avançado instala-se de um a três dias após o fim do consumo alcoólico e tende a durar de uma semana a dois meses (maioria entre 10 e 12 dias). Nos pacientes já idosos o curso torna-se mais prolongado, com maior risco de mortalidade e maior número de complicações (WILLIAMS; McBRIDE, 2008).

2.1.2 Tratamento

No planejamento geral do tratamento farmacoterapêutico, a absorção oral de diversos medicamentos pode estar prejudicada nos primeiros dias de manifestação da síndrome, portanto, deve-se proceder à administração parenteral, seja ela por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) durante tal período (BONNET et al., 2013)

Dentre os psicofármacos mais utilizados no âmbito da neurociência, os benzodiazepínicos e os anticonvulsivantes são as medicações de primeira escolha para o controle dos sintomas da síndrome de dependência do álcool. Esquemas de administração são planejados de acordo com a intensidade dos sintomas, de modo que permitem uma utilização de doses menores de medicação, quando comparados aos esquemas posológicos fixos e habituais (GARBUIT et al., 2009).

Como exemplo, tem-se o esquema terapêutico para tratamento do *Delirium Tremens*: diazepam 60 mg por dia (ou lorazepam até 12mg por dia, em casos de hepatopatia grave) e haloperidol 5mg por dia. No caso de ocorrer distonia induzida por neurolépticos (particularmente se forem administrados por via parenteral) (MATTSON et al., 2011).

Como escolha terapêutica de anticonvulsivantes para tratamento da síndrome de dependência do álcool, destacam-se as seguintes opções terapêuticas: carbamazepina, gabapentina, topiramato, valproato de sódio (DEPETRILLO; McDONOUGH, 2006).

2.1.2.1 Carbamazepina

É um medicamento anticonvulsivante, utilizado principalmente em casos de epilepsia, mas também é utilizado em doenças neurológicas, distúrbio bipolar, dores crônicas devido aos problemas nos nervos e na síndrome de dependência do álcool (MALCOLM; MYRICK, 2011). Estudos demonstram que a carbamazepina age de modo superior ao lorazepam diminuindo o consumo de álcool (GARBUIT; WES, 2009).

O principal mecanismo de ação da carbamazepina se baseia na diminuição da neurotransmissão glutamatérgica bloqueando os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ao inibir o influxo de íons Ca^{+2} (ZULLINO et al., 2012).

2.1.2.2 Gabapentina

A gabapentina é um aminoácido que possui a estrutura do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), contudo não interage de modo significativo com esse ou outro neurotransmissor e possui ação anticonvulsivante com efeitos colaterais toleráveis pelos usuários, tais como: sonolência, fadiga, ataxia, edema periférico e tontura (ROWBOTHAM, 2005).

Estudos evidenciam a eficácia no tratamento da síndrome de dependência do álcool através do aumento da neurotransmissão GABAérgica ao promover elevação da síntese e liberação do GABA pela ligação às subunidades dos canais de cálcio tipo L, restaurando a ação inibitória do sistema GABAérgico (ADAM et al., 2006).

2.1.2.3 Topiramato

O topiramato é um fármaco amplamente indicado em monoterapia, tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia. A princípio, o topiramato foi desenvolvido como uma droga de ação hipoglicemiante, pelo fato de inibir a síntese de carboidratos através de fontes não glicídicas (gliconeogênese) pelo bloqueio da enzima frutose-1,6-bisfosfatase. A estrutura química do topiramato é semelhante à da acetazolamida, que por sua vez possui importantes propriedades anticonvulsivantes. Essa ampla semelhança fez com que novas pesquisas clínicas fossem desenvolvidas acerca da atividade anticonvulsivante do topiramato para possível investigação da sua eficácia e segurança terapêutica (JOHNSON et al., 2011).

O topiramato possui diversas apresentações em seus comprimidos, entre elas: 25, 50, 100, 200, 300 ou 400 mg ou cápsulas de 15, 25 e 50 mg. A dosagem usualmente recomendada para adultos é de até 200 a 400 mg/dia. Como sugestão, orienta-se é iniciar com 25 mg/dia e aumentar de forma lenta em 3 a 8 semanas até se atingir a dose de 300 mg/dia ou 400 mg/dia. Alguns autores sugerem que nestes casos o escalonamento da dose de forma mais lentamente minimiza as queixas dos efeitos colaterais (CARLLINI, 2009).

O principal mecanismo para a indicação do topiramato no tratamento da síndrome de dependência do álcool se fundamenta na redução da administração aguda de álcool ao inibir a liberação de dopamina, através da potencialização da neurotransmissão GABAérgica. De maneira sucinta, a quantidade de dopamina essencial para a percepção das propriedades reforçadoras é diminuída consideravelmente quando se administra o álcool de forma aguda (SWIFT, 2003).

2.1.2.4 Valproato de sódio

O valproato de sódio é um fármaco indicado como monoterapia ou tratamento adjuvante em pacientes com tipos de convulsões múltiplas que incluem crises de ausência (BALTIERI; ANDRADE, 2009). O valproato de sódio é o sal sódico do ácido valpróico, designado como 2-propilpentanato de sódio, e quimicamente designado como $C_8H_{15}NaO_2$ (BOOK; MYRICK, 2005). O mecanismo de ação do valproato de sódio que fundamenta o seu uso no tratamento da síndrome em questão, se baseia no aumento da neurotransmissão GABAérgica, através da intensificação da síntese e liberação do GABA ao atuar nos receptores GABAA, por meio da ativação da enzima glutâmica descarboxilase e da inibição das enzimas que degradam o GABA (ZULLINO, 2012).

Diversos fármacos possuem mecanismos de ação que atuam em outras áreas distintas daquelas a que se destinam, tanto de forma benéfica quanto de maneira potencialmente prejudicial (NALPAS, 2008). Este fato torna-se claro ao analisar-se o destaque terapêutico pelo amplo espectro de atuação dos fármacos anticonvulsivantes (ATCs), abrangendo desde tratamentos para dores de cabeça e transtornos alimentares até a terapêutica de psicopatologias como a Síndrome de Dependência do Álcool (LARANJERA et al., 2010).

Estudos revelam ao envolvimento dos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do álcool sobre Sistema Nervoso Central (SNC), como por exemplo a dopamina, a serotonina (5-HT), a noradrenalina, os peptídeos opióides, a acetilcolina e os aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros têm

sido alvo de estudo da neurofarmacologia do uso crônico do álcool (EDWARDS; GROSS, 2006)

De acordo com os estudos, na farmacologia os anticonvulsivantes (ATC) possuem uma vasta propriedade quanto às suas ações que vão além dos seus efeitos contra convulsões, podendo ser incluídos o tratamento de bulimia nervosa, transtornos da compulsão alimentar periódica (APPOLINARIO-BACALTCHUK, 2008), do pânico, de estresse pós-traumático (LITTEN et al., 2005), de controle dos impulsos (ZULLINO et al., 2012) e alguns casos de transtorno bipolar (MORENO et al., 2007).

Segundo Salloum et al., 2005, o valproato e a carbamazepina de sódio foram efetivos no tratamento de uma amostra de 59 indivíduos com Síndrome de Dependência do Álcool associada a transtorno bipolar, de modo que tais drogas auxiliaram na redução dos dias de consumo pesado de álcool e os níveis séricos de glutamato.

Diferentes trabalhos evidenciam que a liberação do neurotransmissor dopamina, durante a síndrome de dependência do álcool quando não utilizam-se os fármacos anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, apresenta uma significativa redução nos seus níveis quando comparados aos níveis observados no período anterior à exposição crônica ao álcool (ZEIZE, 2005). Alguns efeitos fisiológicos podem ser observados, tais como (JOHNSON; SWIFT, 2005):

- midríase;
- tremores pela facilitação da neurotransmissão muscular;
- aumento do consumo de oxigênio;
- taquicardia por ativação de receptores beta-adrenérgicos;
- piloereção;
- aumento da temperatura corporal em até 2° C;
- hipertensão por ativação de vias alfa-adrenérgicas;
- aumento da força de contração do músculo cardíaco por ação adrenérgica inotrópica positiva;
- náuseas e vômitos devido à redução do esvaziamento gástrico.

As pesquisas sugerem que o sistema neuronal mediado por respostas voltadas ao comportamento de stress podem ser alvos bastante difundidos e úteis para possíveis farmacoterapias no tratamento do alcoolismo, conferindo uma das razões pelas quais os anticonvulsivantes são tão eficazes no tratamento de tal síndrome (JOHNSON, 2008). Em

uma análise de modelos animais (ratos e camundongos), a inter-relação entre consumo excessivo de álcool que causa em dependência da substância e aumento do comportamento sensitivo ao stress já vem sendo demonstrado em alguns estudos (GEORGE et al., 2008).

3 CONCLUSÃO

Portanto, estudos direcionados à ação dos fármacos anticonvulsivantes para fins terapêuticos voltados à Síndrome de Dependência do Álcool confirmam haver eficácia e segurança farmacológica quando investigados no tratamento dos transtornos relacionados ao uso do álcool.

Os agentes anticonvulsivantes (topiramato, carbamazepina, gabapentina e valproato de sódio) representam uma ampla área para possíveis desenvolvimentos de pesquisas objetivando proceder ao estudo de novas intervenções farmacológicas para tratamento da SDA, pois mimetizam a ação do álcool, de modo que inibem os receptores excitatórios do glutamato e aumentam a neurotransmissão GABAérgica.

É necessário que haja a devida qualificação da equipe multiprofissional disposta a auxiliar e orientar o tratamento desses pacientes, revendo conceitos assistenciais e buscando atualizações nas inovações lançadas no mercado farmacêutico. Quando não é possível o tratamento ambulatorial ou quando a gravidade do quadro se impõe, a hospitalização pode ser necessária para assegurar a abstinência.

REFERÊNCIAS

- APPOLINARIO, J.C.; BACALTCHUK, J. Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 24(Supl III): 54-9, 2008.
- ADAM, F.; MENIGUAX, C.; SESSLER DI et al. — A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. **Anesth Analg** 2006; 103:1278 -1282.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, D.C: APA; 2010.
- BALTIERI, D.A.; ANDRADE, A.G. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcoholdependent outpatients. **Rev Bras Psiq**, 25: 156-9, 2009.
- BONNET, U.; BANGER, M.; LEWEKE F.M et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. **Pharmacopsychiatry**, 32: 107-9, 2013.
- BOOK, S.W.; MYRICK, H. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. **Expert Opin Investig Drugs**, 14(4): 371-6, 2005
- CARLINI, E.A.; GALDURÓZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; NAPPO S.A. Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001. São Paulo: **Cromosete Gráfica e Editora**; 2009.
- CORDEIRO, D.C & BALDAÇARA L. Emergências Psiquiátricas. IN: Cap 12. Aoki PS. Emergências relacionadas ao Álcool. Editora Roca, São Paulo. 2007.Pp.137- 154.
- DEPETRILLO, P.B.; MCDONOUGH, M.K. AWS and the AWS typology. In: Alcohol Withdrawal Treatment Manual. Adobe Trade Markers; 2006. p. 7-17.
- DAVID, T.; GEORGE, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. **Science** 319, 1536 (2008): 1536-1539
- EDWARDS, G.; GROSS, M.M. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. **British Medical Journal** 2006, (1):1058-1061.
- GARBUTT, J.C.; WEST, S.L.; CAREY, T.S.; LOHR, K.N.; CREWS, F.T. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. **JAMA**, 281: 1318-25, 2009
- GODDARD, G.V.; MCINTYRE, DC; LECH D.C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. **Exp Neurol**, 25: 295-330, 2009.
- JOHNSON, B.A.; SWIFT, R.M.; ADDOLORATO, G.; CIRAULO D.A; MYRICK, H. Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. **Alcohol Clin Exp Res**, 29(2): 248-54, 2005.

JOHNSON, B.A.; AIT-DAOUD, N.; BOWDEN, C.L.; DICLEMENTE, C.; ROACHE, J.D.; LAWSON, K.; JAVORS, M.A.; MA, JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. **Lancet** 2008; 361: 1677-1685.

JOHNSON, B.A.; SWIFT, R.M.; AIT-DAOUD, N.; DICLEMENTE, C.C.; MARTIN, A.J.; ROBERT, J.M.J. Development of novel pharmacotherapies for the treatment of alcohol dependence: focus on antiepileptics. **Alcohol Clin Exp Res**, 28: 295-301, 2011.

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A.C et al. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e o seu tratamento. **Rev Bras Psiq**, 22(2): 62-71, 2010.

LITTEN, R.Z.; FERTIG, J.; MATTSON, M.E.; EGLI, M. Development of medications for alcohol use disorders: recent advances and ongoing challenges. **Expert Opin Emerg Drugs**, 10(2): 323-43, 2005.

LECHTENBERG, R.; WORNER, T.M. Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. **Alcohol Alcoholism**, 26(2): 221-5, 2007.

MALCOLM, R.; MYRICK, H. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict*, 10(Suppl): 16- 23, 2011.

MAJOR, L.F.; HAWLEY, R.J.; LINNOILA, M. The role of the central adrenergic system in the mediation of the ethanol intoxication and ethanol withdrawal syndrome. **Psychopharmacol Bull** 2013;20(3):487-93

MATTSON, M.E.; DEL BOCA, F.K.; CARROLL, K.M.; COONEY, N.L.; DICLEMENTE, C.C.; DONOVAN, D et al. Compliance with treatment and follow-up protocols in project MATCH: predictors and relationship to outcome. **Alcohol Clin Exp Res** 2011;22(6):1328-39

MILLER, W.R.; SANCHEZ-CRAIG, M. How to have a high success rate in treatment: advice for evaluators of alcoholism programs. **Addict** 2006;91:779-85.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M.; RATSKE, R. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Rev Bras Psiq**, 26(Supl III): 37-43, 2007.

NALPAS, B: de la pharmacologie a la clinique. **Encephale**, 16: 175-9, 2008.

ROMACH, M.K.; SELLERS, E.M. Management of the Alcohol Withdrawal Syndrome. **Annu Rev Med** 2006;42:323-40.

ROWBOTHAM, M.C — Treatment of neuropathic pain: perspectives on current options. In Pain -An Update Review: Refresher Course Syllabus. IASP 2005; 107-19.

SALLOUM, I.M.; CORNELIUS, J.R.; DALEY, D.C.; KIRISCI, L.; HIMMELHOCH, J.M.; THASE, M.E. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind. 2008

SWIFT, R.M. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: initiating abstinence. **Lancet**, 361: 1666-7, 2012.

WILLIAMS, D.; MCBRIDE, A. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. **Alcohol & Alcoholism** 2008;33(2):103-15.

ZALESKI, M.; LARANJEIRA, R.R.; MARQUES, A.C.; RATTO, L.; ROMANO, M.; ALVES, H.N.; SOARES, M.B.; ABELARDINO, V.; KESSLER, F.; BRASILIANO, S.; NICASTRI, S.; HOCHGRAF, P.B.; GIGLIOTTIADE, P.; LEMOS, T. Brazilian Association of Studies on Alcohol and Other Drugs.[Guidelines of the Brazilian Association of Studies on Alcohol and Other Drugs(ABEAD) for diagnoses and treatment of psychiatric comorbidity with alcohol and other drugs dependence]. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006 Jun;28(2):142-8. Epub2006 Jun.

ZULLINO, D.F.; KHAZAAL, Y.; HATTENSCHWILER, J.; BORGEAT, F.; BESSON, J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. **Drugs Today**, 40(7): 603-19, 2012.

ZEISE, M.L.; Acamprosate (calcium homotaurinate) decrease post-synaptic potentials in the rat neocortex: possible involvement of excitatory amino acid receptors. **Eur J Pharmacol**, 231: 47-52, 2005.