



Protocolo de Atenção à Saúde

Uso do Dissulfiram e Naltrexona no tratamento da dependência de álcool

Área(s): Diretoria de Serviços de Saúde Mental – DISSAM/COASIS/SAIS

Portaria SES-DF Nº 135 de 03.03.2020 , publicada no DODF Nº 45 de 09.03.2020

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

PubMed, Scielo, livros de referência em psicofarmacologia e Diretrizes Nacionais na área

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Álcool, dependência, tratamento, Dissulfiram, Naltrexona.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

16 artigos e capítulos publicados entre 1997 a 2019

2- Introdução

Acolher e cuidar pessoas com transtornos por dependência de substâncias em geral e, especificamente, dependência de bebida alcoólica exige, no atual nível do conhecimento científico, condutas baseadas em evidências.

Nos últimos quarenta anos, ocorreram significativas mudanças na abordagem dos transtornos por uso abusivo de substâncias a partir da melhor compreensão das bases neurobiológicas para o elevado consumo, o abuso e a dependência ao álcool¹. O novo paradigma, desenvolvido nesse período, tem seus fundamentos nas descobertas da neurociência, da psicofarmacologia e pesquisas clínicas multicêntricas. O impacto biopsicossocial do consumo abusivo de álcool é observado nas estatísticas nacionais e

mundiais de acidentes de trânsito^{2,3}, de violência, de mortalidade e de morbidade gerais, da crescente demanda por atendimento nos serviços de saúde, pelo aumento do consumo durante a gravidez⁴ pelo consumo precoce na infância, na adolescência e pelo absenteísmo no trabalho.

Estima-se que no Brasil, 52% da população faça consumo álcool, e 9% desenvolvem dependência desta substância⁵.

3- Justificativa

O atual conhecimento científico, na área da saúde, oferece fortes evidências de tratamento eficaz para pessoas com problemas devidos à dependência de bebida alcoólica, podendo reduzir significativamente a mortalidade, a morbidade e o impacto social¹.

Há necessidade de diminuir a ampla variedade de práticas que mostram fracos resultados na abordagem de usuários que apresentam problemas com o uso abusivo de bebida alcoólica. A abordagem de transtornos por uso de substâncias é uma área crítica e vulnerável à iatrogenia e/ou a intervenções de alto risco associadas à baixa eficácia nos resultados clínicos e sociais. É uma área da saúde de atuação prioritária em virtude do significativo impacto biopsicossocial³.

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

Este protocolo tem como propósitos:

- Auxiliar no treinamento de profissionais da saúde que atendam pessoas com problemas relacionados à dependência de bebida alcoólica;
- Unificar conhecimentos técnicos e práticos, baseados em evidências, sobre a dependência de álcool;
- Aumentar a eficácia das intervenções (melhores resultados);
- Otimizar a eficiência no uso de recursos;
- Melhorar a comunicação técnica entre as equipes e profissionais que atuam na rede da saúde pública do Distrito Federal;
- Orientar médicos sobre a abordagem farmacológica da dependência alcoólica.

O tratamento de usuários que estão em uma relação de dependência com esta substância apresenta melhores resultados ao ser adotada uma abordagem interdisciplinar onde diversos profissionais contribuem com suas práticas e saberes específicos em benefício do paciente. A abordagem farmacológica é uma das estratégias possíveis para o tratamento e será mais eficiente e efetiva na medida em que a ela sejam associadas abordagens psicossociais, como: intervenções cognitivas, comportamentais e educacionais.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

F10.2 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência⁶.

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Os critérios utilizados são da CID-10, e se referem à dependência de quaisquer substâncias, porém, para o presente Protocolo, trata-se apenas da dependência de álcool.

Critérios da CID-10 para dependência de substâncias: um diagnóstico definitivo de dependência só pode ser feito se três ou mais dos seguintes critérios tiverem sido detalhados ou exibidos em algum momento dos últimos 12 meses:

1. Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância.
2. Dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância, em termos de início, término e níveis de consumo.
3. Estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, evidenciado pela síndrome de abstinência de uma substância específica, ou quando se faz o uso da mesma substância com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.
4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.
5. Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos, em favor do uso da substância psicoativa. Aumento, também, da quantidade de tempo necessário para obter ou ingerir a substância, assim como para se recuperar de seus efeitos.
6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências nocivas, tais como: danos ao fígado, por consumo excessivo de bebidas alcoólicas, estados de humor depressivos, períodos de consumo excessivo da substância, comprometimento do funcionamento cognitivo etc. Nesse caso, deve-se fazer esforço para determinar se o usuário estava realmente (ou se poderia esperar que estivesse) consciente da natureza e extensão do dano⁶.

6- Critérios de Inclusão

Pessoas que preenchem os critérios diagnósticos para dependência de álcool, mais as seguintes características:

Especificamente para uso do Dissulfiram:

Estar ciente do uso do medicamento, de seus possíveis efeitos, e concordar com seu uso; ter alta motivação para manter abstinência completa de álcool durante o uso da medicação, ser capaz de compreender os efeitos colaterais e riscos caso haja consumo de álcool concomitante ao medicamento e estar fortemente engajado na manutenção da abstinência durante o tratamento com esta medicação.

7- Critérios de Exclusão

Serão excluídos do Protocolo os usuários com diagnósticos de uso nocivo ou abuso de álcool, sem critérios clínicos para diagnóstico de dependência de álcool ou:

DISSULFIRAM¹

- Usuário não comprometido com a manutenção da abstinência total de álcool durante o uso desta medicação
- Hepatopatia grave com insuficiência hepática ou hepatite aguda
- Hipertensão portal
- Epilepsia
- Miocardiopatia grave
- Oclusão coronariana
- Gravidez (potencial teratogênico) e amamentação
- Consumo de bebida alcoólica concomitante ao uso da medicação – exclusão temporária. Avaliar a indicação para uso de naltrexona, que não demanda abstinência absoluta de álcool, e reforçar as medidas não farmacológicas.

NALTREXONA¹

- Insuficiência hepática ou hepatite aguda
- Uso de analgésicos opioides (morfina, codeína, dextrometorfano)
- Abstinência aguda de opioides
- Gravidez e amamentação.

8- Conduta

8.1 Conduta Preventiva

Há intervenções que podem ser realizadas a fim de prevenir o abuso de álcool e o desenvolvimento da dependência. Entre estas, citam-se Programas de prevenção nas escolas, por exemplo. É também recomendada a triagem de usuários em contextos de atenção primária para identificação precoce de casos de risco, ou de uso nocivo de álcool,

para intervenções breves, e no caso de identificação de casos graves, encaminhá-los para tratamento especializado. Todavia, este Protocolo é voltado ao tratamento farmacológico de uma condição de Dependência de álcool já estabelecida.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

O tratamento não farmacológico é parte essencial da abordagem à dependência de álcool, e deve englobar estratégias motivacionais, de suporte, individuais ou em grupos terapêuticos. Mesmo em contextos não especializados, como na Atenção Primária à Saúde, ou de urgência e emergência, podem-se realizar intervenções breves e buscar a adesão do usuário a um tratamento específico. Pode-se realizar o aconselhamento com foco na mudança de comportamento. Grupos de ajuda mútua também mostram benefícios. O envolvimento da família também deve ser enfatizado. Quando as intervenções psicossociais são associadas ao tratamento farmacológico, os resultados são melhores⁷.

É importante também avaliar, diagnosticar e tratar comorbidades clínicas e psiquiátricas, bem como as outras possíveis consequências do consumo excessivo de álcool.

O tratamento não farmacológico ainda deve estimular

“a procura de alternativas que possam contribuir para o sucesso no tratamento, ajudar o usuário a identificar habilidades pessoais, apoiar a tomada de decisão, encorajar a busca de fontes informais de assistência, trabalhar para identificar e resolver barreiras para o tratamento”.⁸

A SES oferece o atendimento em grupos nos CAPS-AD (endereços, contatos e áreas de abrangência disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/saude-mental/>)

8.3 Tratamento Farmacológico

Apesar do quadro de abstinência fazer parte da síndrome de dependência do álcool, e ser potencialmente grave, seu tratamento específico não será abordado neste Protocolo. O tratamento para intoxicação aguda, *delirium tremens*, para prevenção da síndrome de Wernicke-Korsakoff, e de outras consequências da dependência, como quadros demenciais, neurológicos, hepáticos ou nutricionais também não serão abordados no presente documento.

DISSULFIRAM

O Dissulfiram (DSF) foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da dependência de álcool⁹ pela Food and Drug Administration (FDA), na década de 1950, que é

uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos similar à nossa ANVISA.

É um medicamento metabolizado no fígado, cuja principal ação é a de interferir no metabolismo hepático do álcool por meio da inativação da enzima acetaldéido-desidrogenase e assim impede a conversão do acetaldéido (substância resultante da desidrogenação hepática do álcool) em ácido acético/acetato que participa de outras vias metabólicas. O acúmulo de acetaldéido na corrente sanguínea, por excessivo consumo de álcool, provoca várias reações físicas desagradáveis que fazem com que a pessoa desenvolva aversão e rejeição à ingestão de álcool. Este efeito aversivo leva a pessoa a evitar o consumo de qualquer bebida alcoólica ou ter contato com substância que contenha álcool (perfumes, xaropes). Muitas pessoas que fazem uso de Dissulfiram e que, acidentalmente ou não, venham a ter contato com álcool apresentam o chamado efeito antabuse em grau leve, outros, com alguma complicação clínica prévia, podem ser muito afetados com rápida evolução até o óbito. Daí a importância do engajamento ativo no tratamento e do compromisso do usuário em se manter em abstinência caso venha a utilizar o Dissulfiram^{9,10}.

Os sintomas do efeito antabuse são: rubor facial, náuseas, vômitos, hipotensão, alteração do nível de consciência, precordialgia, taquipneia, sudorese, visão borrada, vasodilatação^{9,10}.

Há duas formas de administração de Dissulfiram: a forma tradicional e uma forma supervisionada. Esta última modalidade surgiu de pesquisas na década de 1980¹¹ e tem mostrado melhores resultados resultantes da integração das abordagens médica, farmacológica, psicológica, educacional e social no tratamento. Evidências acumuladas nas últimas décadas de pesquisa sugerem efeitos psicológicos como principal modo de ação do Dissulfiram supervisionado¹².

NALTREXONA

A Naltrexona é um antagonista dos receptores opioides μ , o que impede que opioides exógenos se liguem a eles e reduz os efeitos prazerosos do consumo da bebida alcoólica^{9,13}. A maioria dos ensaios clínicos duplo-cegos da literatura favoreceu a prescrição de Naltrexona para a dependência do álcool, a fim de reduzir o consumo excessivo dessa substância¹⁴.

Após a liberação do Dissulfiram, a Naltrexona, na década de 1990 foi o primeiro medicamento a ser aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América para o tratamento da dependência do álcool. Meta-análises de vários ensaios revelaram que a Naltrexona oral é eficaz na redução da recidiva ao consumo excessivo de álcool¹⁵.

8.3.1 Fármaco(s)

DISSULFIRAM COMPRIMIDO 250 MG

NALTREXONA (CLORIDRATO) COMPRIMIDO 50 MG

Nível de atenção e Acesso: Medicamentos de médica complexidade: inclui medicamentos que não fazem parte dos Componentes Básico, Estratégico e Especializado ou que não estão contemplados nos protocolos do Ministério da Saúde, mas que são importantes para a saúde da população local. Este elenco de medicamentos disponibilizados pela SES-DF é dispensado nas Farmácias da Atenção Secundária.

8.3.2 Esquema de Administração

DISSULFIRAM

O usuário deve estar há pelo menos 12 horas sem ingestão de álcool.

A dosagem inicial diária é de 250 a 500 mg nas primeiras duas semanas. A partir da terceira semana, a dosagem diária, de manutenção, pode ser de 250 mg^{1,9}.

Caso se opte pela administração de dose supervisionada, a Unidade de Saúde onde o usuário é acompanhado deverá realizá-la.

NALTREXONA

A dose oral recomendada inicial é de 50mg ao dia ou 100mg segundas e quartas feiras e 150 mg nas sextas feiras^{1,10}.

Os usuários devem estar totalmente abstinentes de opioides por pelo menos 7 dias antes de iniciar o uso da Naltrexona¹.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O Dissulfiram deve ser mantido por tempo indeterminado. Os critérios de interrupção são: consumo de qualquer quantidade de álcool, desenvolvimento de hipotireoidismo, aumento das enzimas hepáticas em mais do que 3 a 5 vezes o valor de referência¹⁶; neuropatia periférica, convulsões, hipertensão não controlada.

Naltrexona: o tempo mínimo de tratamento recomendado é de 12 semanas. Deve-se interromper o tratamento caso ocorra: indicação de uso de opioides para analgesia, ou aumento de enzimas hepáticas em mais do que 3 a 5 vezes o valor de referência, ou sinais e sintomas compatíveis com hepatite. Nestes casos, deve-se investigar e tratar a causa identificada¹⁶.

Em caso de abandono do tratamento, o usuário deve retornar para reavaliação do quadro clínico e laboratorial, reinserção nos Programas de intervenção psicossociais e farmacológicos.

9- Benefícios Esperados

Melhora na qualidade de vida;

Redução das complicações e agravos relacionados ao comportamento de dependência de álcool;

Especificamente quando do uso da Naltrexona:

- Redução do desejo por álcool e da quantidade de álcool consumida;
- Redução dos efeitos de "recompensa" (via dopamina) do uso de álcool;
- Aumento do tempo sem consumo de álcool;
- Redução da tendência a querer beber mais.

No caso do dissulfiram:

- Abstinência do álcool.

10- Monitorização

Deve-se realizar minucioso exame físico, avaliar uso de medicamentos e de outras substâncias psicotrópicas, para manejo de possíveis interações, além da investigação de comorbidades clínicas e psiquiátricas antes do início do tratamento com Dissulfiram ou Naltrexona.

Antes do tratamento, estão também indicados pelo menos os seguintes exames complementares: enzimas hepáticas, incluindo GGT, bilirrubinas, lipidograma, triglicerídeos; ácido úrico; hemograma; lipase; vitamina B12; glicemia de jejum, TSH. A função hepática deve ser acompanhada periodicamente durante o tratamento. No caso do uso de Dissulfiram, a função tireoidiana também.

Caso ocorra o efeito antabuse quando da associação de dissulfiram ao consumo ou contato com produtos que contenham álcool, deve-se suspender a medicação até a pessoa ficar sem contato com álcool por pelo menos 12 horas.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

A dependência de álcool é um quadro crônico, passível de controle, porém sem cura. Após a obtenção da estabilidade clínica, a pessoa poderá receber alta dos serviços de atenção secundária (CAPS e Policlínicas) ou terciária (hospitais).

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

Não se aplica. Todavia, recomenda-se a clara informação ao usuário a respeito dos possíveis efeitos adversos, contraindicações e riscos da utilização dos medicamentos, especialmente quanto à obrigatoriedade de abstinência absoluta de álcool quando do uso de Dissulfiram.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

As Superintendências Regionais deverão acompanhar as hospitalizações devido a consequências da dependência de álcool, bem como internações específicas por este motivo ao longo do tempo.

A DISSAM deverá anualmente avaliar os relatórios de internações e dos Programas em curso.

14- Referências Bibliográficas

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

2 – Damacena G N, Malta D C, Boccolini C S, Souza Júnior P R B, Almeida W S, Ribeiro, L S, Szwarcwald C L. Consumo abusivo de álcool e envolvimento em acidentes de trânsito na população brasileira. Ciênc. Saúde Coletiva [online]. 2016, vol.21, n.12, p.3777-3786.

3 – Laranjeira R. *et al.* II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas. São Paulo: Instituto Nacional de Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas, 2012.

4 – Segre C A M *et al.* Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2010.

5 - Associação Brasileira de Psiquiatria. Abuso e dependência do álcool. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Associação Brasileira de Psiquiatria, 2012. Disponível em <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_alcool.pdf> Acesso em 22/04/2019.

6 - CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1. 5.

7 – Anton R F, O'Malley S S, Ciraulo D A, *et al.* Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 May 3;295(17):2003-17.

8 - Distrito Federal. Brasília Vida Segura: Apostila de treinamento para facilitadores. Brasília, 2019.

9 – Cordioli A V *et al.* Psicofármacos: consulta rápida. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 841 p.

10 - Stahl, S M. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4ª. Ed. (reimpr.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

11 – Azrin N H *et al.* Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 1982 Jun;13(2):105-12. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7130406>>. Acesso em: 18/06/2019.

12 – Krampe H, Spies C D, Ehrenreich H. Supervised disulfiram in the treatment of alcohol use disorder: a commentary. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2011, 35(10):1732-1736

13 - Castro L A, Baltieri D A. Tratamento Farmacológico da Dependência do Álcool. *Rev. Bras. Psiquiatr*, 2004, vol.26, suppl.1, pp.43-46. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26s1/a11v26s1.pdf>> acesso em: 22/04/2019.

14 - Pettinati H M, O'Brien C P, Rabinowitz C P, Wortman S P P, Oslin D W, Kampaman K M, Dackis C A. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(6):610-625, December 2006.

15 - Garbutt, J. C. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Current Pharmaceutical Design*, 2010;16(19):2091-7.

16 – Larson A M. Drug induced liver failure. In Lindor K (ed.) *Uptodate*, 2019. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury/print?search=drug%20hepatitis&source=search_result&selectedtitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1> Acesso em 02/12/2019.

16 – Fluxograma

