

SANDRO IÊGO DA SILVA SANTOS

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



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

Salvador
2013



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

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

Salvador
2013

SANDRO IÊGO DA SILVA SANTOS

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

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

Orientador: Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira

Salvador
2013

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Iêgo, Sandro

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E METANÁLISE SOBRE A
EFICÁCIA DA BUSPIRONA E DA CARBAMAZEPINA NO
TRATAMENTO DE PREVENÇÃO DE RECAÍDAS EM PACIENTES COM
DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA / Sandro Iêgo. -- Salvador, 2013.
175 f. : il

Orientadora: Irismar Reis de Oliveira.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) --
Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal
da Bahia, 2013.

1. carbamazepina. 2. buspirona. 3. prevenção de
recaídas no alcoolismo. I. Reis de Oliveira, Irismar.
II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

SANDRO IÊGO DA SILVA SANTOS

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

Salvador, Bahia, 01 de novembro de 2013

COMISSÃO EXAMINADORA:



PROF DR IRISMAR REIS DE OLIVEIRA (Orientador)



PROF. DR. EDUARDO PONDE DE SENA (Examinador Interno)



PROFA. DRA. ROSA GARCIA LIMA (Examinador Externo)



PROFA. DRA. MARIA CONCEIÇÃO DO ROSÁRIO (Examinador Externo)



PROF. DR. ROBERTO ALVES BANACO (Examinador Externo)

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

À Rozana pelo suporte providencial.

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

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

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

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

Minha profunda gratidão e respeito.

Divido com vocês os méritos desta conquista!

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

IÊGO, SANDRO. Ensaio Clínico randomizado e metanálise sobre a eficácia da buspirona e da carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica. 2013. 175 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2013.

RESUMO

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

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

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

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

IÊGO, SANDRO. Ensaio Clínico randomizado e metanálise sobre a eficácia da buspirona e da carbamazepina no tratamento de prevenção de recaídas em pacientes com dependência alcoólica. 2013. 175 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2013.

ABSTRACT

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

Background. Few studies have investigated the potential benefits of either carbamazepine and/or buspirone therapy in the treatment of alcohol relapse prevention, and the overall effect of these treatments on alcohol consumption remains inconclusive. Furthermore, as the main available pharmacological treatments are not successful in all cases, these drugs may represent a promising strategy to treat some non-responding groups of patients. **Objective.** We carried out two different studies to (1) evaluate the efficacy of carbamazepine and/or buspirone in preventing relapse in alcohol-dependent patients; and to (2) perform a meta-analysis of previous studies comparing these drugs with a placebo to treat alcoholism. **Methods.** (*Study 1*) We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design, 26-week trial to compare the efficacy of t.i.d. administrations of 200 mg carbamazepine, of 10 mg buspirone and combined carbamazepine-buspirona to a placebo in 36 alcohol-dependent adult males. (*Study 2*) All published placebo-controlled trials of carbamazepine or buspirone were examined, and suitable data was extracted for calculate mean effect size. Results of the present clinical trial were also computed. **Results.** (*Study 1*) Both carbamazepine and carbamazepine-buspirona treatments were shown to improve the alcohol dependence severity index compared to buspirone or a placebo, but only at a trend level of significance ($p=0.09$). While better performance was observed with respect to the placebo than pharmacological treatments for all other alcohol measures and survival analysis data, no significant differences were detected among the groups. (*Study 2*) Meta-analysis showed that both carbamazepine and buspirone reduced the number of drinks per drinking days than the placebo. Carbamazepine use increased the relative risk of drop-out by 57%, while buspirone decreased the relative risk of drop-out. Buspirone was effective in decreasing the number of drinking days, reducing craving and alcohol dependence

severity, as well as symptoms of anxiety and depression. However, it failed to maintain abstinence and postpone the return to drinking. **Conclusion.** Neither the clinical trial nor the metaanalysis provided evidence that carbamazepine or buspirone treatment supports abstinence in alcohol-dependent patients. Nonetheless, meta-analytical data point to the possible use of these drugs as an alternative to prevent excessive drinking in alcoholics, with buspirone demonstrating a more favorable effect. These drugs may represent another intervention option, especially for patients whose objective of moderate drinking was not achieved through the use of first-line treatments.

Keywords: carbamazepine, buspirone, alcohol relapse prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Diagrama esquemático do desenho do estudo	55
Figura 02	Fluxograma de avaliações em cada visita da pesquisa.....	57
Figura 03	Fornecimento dos medicamentos do estudo.....	59
Figura 04	Diagrama de fluxo com as fases da pesquisa.....	74
Figura 05	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	76
Figura 06	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de 05 dias consecutivos de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	82
Figura 07	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	85
Figura 08	Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de intoxicação por álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	86
Figura 09	Momentos de aferição das variáveis nos estudos da metanálise.....	88
Figura 10	Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da metanálise.....	121
Figura 11	Proporção de pacientes abstêmios tratados com carbamazepina.....	129
Figura 12	Proporção de pacientes abstêmios tratados com buspirona.....	130

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes no início do estudo	78
Tabela 02	Tabela de sobrevida: tempo para recaída de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.....	82
Tabela 03	Medidas de Resultado: Padrões de consumo de álcool após o tratamento.....	83
Tabela 04	Medidas de Resultado: Dados adicionais de efeito do tratamento.....	89
Tabela 05	Resumo das Características dos Ensaio Clínicos incluídos que avaliaram o tratamento da CBZ ou BSP na prevenção de recaídas do alcoolismo.....	124
Tabela 06	Variáveis identificadas nos estudos selecionados, efeito do tratamento da buspirona e carbamazepina BSP e CBZ.....	126
Tabela 07	Tamanhos de efeito dos estudos com carbamazepina e buspirona.	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
2.1	Classificação dos Transtornos Relacionados ao Álcool	24
2.2	Dados epidemiológicos dos transtornos relacionados ao álcool.....	25
2.3	Psicofarmacologia do álcool.....	26
2.4	Tratamento da dependência do álcool.....	29
2.4.1	Objetivos do tratamento e avaliação de efetividade.....	29
2.4.2	Estágios e modalidades de tratamento da dependência de álcool.....	31
2.4.3	Tratamento Farmacológico Preconizado na Prevenção de Recaídas.....	34
2.5	A Buspirona e a Carbamazepina na prevenção de Recaídas no Tratamento do Alcoolismo.....	35
2.5.1	A Carbamazepina.....	35
2.5.2	A Buspirona.....	38
2.5.3	O uso combinado da Carbamazepina e Buspirona.....	40
2.6	A pesquisa.....	41
	ESTUDO 01	
	Estudo randomizado, com dose fixa, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, para avaliar a eficácia do tratamento com o uso da carbamazepina e da buspirona na dependência alcoólica.....	42
3	OBJETIVOS.....	43
3.1	Objetivo principal.....	44
3.2	Objetivos secundários.....	44
4	MÉTODOS.....	45
4.1	Desenho do estudo.....	46
4.2	População do Estudo.....	46
4.2.1	Amostra.....	46
4.2.2	Crterios de Seleção da Amostra.....	47

4.2.3	Local e recrutamento.....	48
4.2.4	Pesquisadores.....	48
4.3	Instrumentos de Avaliação.....	49
4.3.1	Dados clínicos e Sócio-Demográficos.....	49
4.3.2	Exames Clínicos e Laboratoriais.....	50
4.3.3	Avaliação do Alcoolismo e do consumo de álcool.....	50
4.3.4	Avaliação Complementar de aspectos Psicológicos e Psiquiátricos	51
4.4	Procedimentos.....	52
4.4.1	Cálculo do tamanho da Amostra.....	53
4.4.2	Randomização.....	53
4.4.3	Intervenções.....	55
4.4.4	Avaliações Laboratoriais.....	59
4.4.5	Avaliação de Segurança e Tolerabilidade aos medicamentos.....	59
4.5	Eventos Adversos.....	60
4.5.1	Registro de Eventos Adversos.....	61
4.6	Controle de Qualidade.....	62
4.6.1	Cegueira.....	63
4.6.2	Monitoramento e Segurança dos dados.....	64
4.6.3	Programa de garantia de qualidade Novartis.....	64
4.7	Resultados Esperados.....	65
4.7.1	Resultado primário.....	66
4.7.2	Resultados Secundários.....	66
4.8	Análise Estatística.....	67
4.9	Retirada dos pacientes do Estudo.....	70
4.10	Questões Éticas e Reguladoras.....	71
5	RESULTADOS.....	73
5.1	Características da amostra.....	79
5.2	Eficácia do tratamento: Abstinência.....	79
5.3	Eficácia do tratamento: Controle do consumo moderado de álcool.....	83
5.3.1	Dias de consumo de álcool.....	84
5.3.2	Consumo de álcool por 5 dias consecutivos.....	84
5.3.3	Consumo pesado de álcool.....	85

5.3.4	Intensidade no consumo de álcool.....	87
5.3.5	Intoxicação alcoólica.....	87
5.4	Medidas adicionais de eficácia do tratamento.....	88
5.4.1	Gravidade da dependência de álcool.....	90
5.4.2	Fissura por álcool.....	90
5.4.3	Gravidade dos sintomas de abstinência.....	90
5.4.4	Gravidade de sintomas de depressão.....	91
5.4.5	Gravidade dos sintomas de ansiedade.....	91
5.4.6	Qualidade de Vida.....	92
6	DISCUSSÃO.....	94
	ESTUDO 02	
	Uso da Buspirona e da Carbamazepina no tratamento de	
	Prevenção de Recaídas em pacientes com Dependência	
	Alcoólica: Revisão Sistemática e Metanálise.....	95
7	OBJETIVOS.....	111
7.1	Principais.....	112
7.2	Secundários.....	112
8	MÉTODOS.....	113
8.1	Desenho do estudo	114
8.2	Busca da Literatura.....	114
8.3	Seleção dos Artigos.....	114
8.4	Seleção e Extração dos Dados.....	115
8.5	Análise da qualidade metodológica e evidência científica dos estudos.....	116
8.6	Síntese e Análise dos Dados.....	117
9	RESULTADOS.....	120
9.1	Seleção dos estudos.....	121
9.2	Características dos Estudos.....	122
9.3	Resultados dos Estudos de Carbamazepina.....	123
9.4	Resultados dos Estudos da Buspirona.....	128
10	DISCUSSÃO.....	134
10.1	A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Situação de Abstinência.....	135

10.2	A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Alcançar o Controle do Consumo Moderado.....	136
10.3	A CBZ e a BSP na Prevenção de Recaídas de Álcool: Medidas Adicionais de Eficácia do Tratamento.....	137
10.4	Comparação com outras Drogas.....	140
10.5	Diferença entre os estudos e Risco de Vieses.....	143
10.6	Considerações Finais.....	143
11	CONCLUSÃO.....	149
11.1	Estudo 01.....	150
11.2	Estudo 02.....	150
	REFERÊNCIAS.....	152

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O alcoolismo é um problema de saúde pública mundial, responsável por 4% das mortes em todo o mundo e por mais de 60 tipos de enfermidades, além de ser o precursor de diversos tipos de ferimentos e de violência^{1,2}. No Brasil a prevalência é estimada em 11,2%, é o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente e a terceira causa de aposentadorias por invalidez^{3,4}, e também é associado com criminalidade e mortes evitáveis^{5,6}.

Os fármacos mais recomendados para o tratamento da dependência alcoólica são acamprosato, naltrexona e dissulfiram. Embora sejam os medicamentos de primeira linha de escolha e os mais bem estudados na literatura, esses fármacos possuem efetividade limitada no alcoolismo. Dentre os fatores preditivos para pior resposta ao tratamento já identificados, encontram-se a comorbidade com depressão, episódios de convulsões não relacionadas ao alcoolismo e sintomas de abstinência⁷.

Já estão estabelecidas pela literatura, a eficácia e a preferência das intervenções psicossociais como a primeira escolha no tratamento de recaídas no alcoolismo. Para ampliação dos ganhos e benefícios, é recomendado que este tratamento seja realizado em associação com abordagens farmacológicas, especialmente com o uso do acamprosato, naltrexona ou dissulfiram^{8,9}. Entretanto, esta estratégia não beneficia a todos os pacientes, especialmente àqueles com pronunciados sintomas de abstinência ao álcool e persistentes mesmo após a desintoxicação, presença de *kindling* e de convulsões não relacionadas à síndrome de abstinência, além dos pacientes com comorbidade de depressão ou ansiedade graves^{7,10-13}.

Com o racional de lidar com esses fatores e beneficiar grupos não respondedores ao tratamento convencional, outros fármacos tem sido investigados no

tratamento da prevenção de recaídas, dentre os quais se encontram a buspirona e a carbamazepina.

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

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

Nossos resultados não confirmaram a eficácia da carbamazepina ou da buspirona em manter a abstinência. No entanto, eles apontam para alguns possíveis benefícios do uso dessas drogas que podem auxiliar no tratamento de prevenção de recaídas, especialmente quando a meta terapêutica for o controle sobre consumo moderado de álcool.

O presente trabalho relata estas duas pesquisas e é parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPg-PIOS) da Universidade Federal da Bahia

(UFBA). Os resultados desse estudo estão sendo trabalhados para publicação em dois artigos, que já estão sendo preparados para submissão. Durante o curso da pós-graduação, já foram publicados um total de 05 artigos, sendo 02 do grupo de pesquisas coordenado pelo Prof. Dr. Irismar Reis de Oliveira, 02 em colaboração com o grupo de pesquisas do Consórcio Nacional do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e 01 em colaboração no trabalho de conclusão de mestrado de uma discente do PPg-PIOS. A revisão da literatura para escrita desta tese será adaptada para compor um capítulo do livro organizado pelo PPg-PIOS.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os Transtornos Relacionados ao Álcool constituem crescentes problemas de saúde pública mundial. O uso inadequado do álcool é apontado como único fator causal em mais de 60 tipos de doenças e precursor de outras doenças, ferimentos e violência^{1,2}. Estima-se que o álcool é a causa de morte em 4% dos óbitos em todo o mundo².

2.1 Classificação dos Transtornos Relacionados ao Álcool

O Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – DSM-IV¹⁴ classifica os Transtornos Relacionados ao Álcool em: (1) Transtornos por Uso de Álcool, que incluem a *Dependência de Álcool* e o *Abuso de Álcool* e (2) Transtornos Induzidos por Álcool, que incluem a *Intoxicação com Álcool* e a *Abstinência de Álcool*, dentre outros.

A Intoxicação com Álcool é uma síndrome aguda e reversível, ocasionada durante ou logo após a ingestão de álcool, com alterações comportamentais ou psicológicas, produzidas pela ação da droga no Sistema Nervoso Central¹⁴. Na Abstinência de Álcool observam-se sintomas característicos, devido à cessação ou redução da ingestão de álcool após uso pesado ou prolongado, que incluem alterações autonômicas, sistêmicas e psiquiátricas¹⁴.

A Dependência de Álcool é apontada por evidências de tolerância, sintomas de abstinência e/ou padrão compulsivo de uso, além de prejuízos e/ou sofrimento para o indivíduo¹⁴. A tolerância ocorre quando há acentuada diminuição do efeito para a mesma quantidade de álcool, ou necessidade de aumento progressivo da quantidade para produzir intoxicação¹⁴. Alcoolismo é outro termo utilizado para designar a dependência alcoólica¹⁵. No Abuso de Álcool observam-se as consequências

prejudiciais pelo uso repetido, marcado por prejuízo ou sofrimento para o indivíduo, entretanto não se observam os sintomas de tolerância, abstinência ou uso compulsivo¹⁴.

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10¹⁶, inclui os problemas relacionados ao uso de álcool na seção dos transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso do álcool. A classificação da CID-10 é análoga ao do DSM-IV¹⁴, para os diagnósticos de *síndrome de dependência, síndrome [estado] de abstinência e intoxicação aguda*. Diferentemente do DSM-IV, a CID-10 não apresenta a categoria abuso de álcool e acrescenta o diagnóstico para *uso nocivo à saúde*, que refere-se a situação de consumo insuficiente para os critérios de dependência, mas capaz de produzir complicações físicas ou psicológicas.

2.2 Dados Epidemiológicos dos Transtornos Relacionados ao Álcool

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2011 o *Global Status Report on Alcohol and Health*² com informações sobre o consumo e as consequências do uso nocivo de álcool em todo o mundo, bem como as políticas de intervenção disponíveis. Esse relatório aponta que uso de álcool é a causa da morte de aproximadamente 2,5 milhões de pessoas por ano em todo o mundo, responsável por 6,2% dos óbitos em homens e 1,1% em mulheres. Também é o terceiro maior fator de risco para doenças e deficiências, ocupando o primeiro lugar em países em desenvolvimento².

Nos Estados Unidos, o alcoolismo é o segundo transtorno psiquiátrico mais comum, com a prevalência estimada entre 6% e 16%¹⁷⁻¹⁹. Os custos com alcoolismo, relacionados à perda de produtividade, gastos com saúde e consequências legais,

foram estimadas em U\$ 130 bilhões no ano de 1990²⁰ e em mais de 185 bilhões em 2006²¹.

No Brasil a prevalência de alcoolismo na população foi estimada 11,2% em um estudo epidemiológico que avaliou uma amostra de 8.589 entrevistados em 107 cidades brasileiras²². Resultados de estudos epidemiológicos já realizados no Brasil mostram prevalência que oscilam entre 3% a 24%²³⁻²⁷.

A pesquisa de Carlini e colaboradores (2002)²² também apontou que a dependência de álcool é mais prevalente nos homens (17,1%) que nas mulheres (5,7%), com prevalência maior nas regiões Norte e Nordeste do país (acima de 16%). Cerca de 70% dos entrevistados já haviam feito uso de álcool ao longo da vida e essa proporção se manteve estável para diferentes faixas etárias, sendo que 48,3% dos entrevistados com idade entre 12 a 17 anos já haviam usado bebidas alcoólicas²².

O alcoolismo é a terceira causa de aposentadorias por invalidez no país e o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente^{3,4}. É associado com baixa produtividade e acidentes de trabalho, elevado absenteísmo, criminalidade e mortes evitáveis^{5,6}.

2.3 Psicofarmacologia do Álcool

Do ponto de vista farmacológico, o álcool é um agente inespecífico que tem como alvos primários conhecidos até o momento, receptores de glicina, receptores N-metil D-aspartato (NMDA), receptores do ácido gama-aminobutírico A (GABA_A), receptores serotoninérgicos e colinérgicos nicotínicos, além de canais de cálcio tipo L e potássio ativados por proteína G²⁸. Por meio de ações diretas ou indiretas, pode afetar ampla variedade de sistemas de neurotransmissores no Sistema Nervoso

Central (SNC), produzindo distintos efeitos, como o de depressor¹ do SNC, o de reforço² e de recompensa³, e o de alívio de estresse⁴ 15,29.

O seu efeito depressor no SNC é o resultado de ações distintas e sinérgicas em dois diferentes circuitos, produzindo simultaneamente o aumento da inibição e a diminuição da excitação neuronal³⁰. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e o glutamato o principal neurotransmissor excitatório³¹. O álcool é um agonista do GABA pela sua ação em receptores GABA_A, que resulta no aumento da neurotransmissão inibitória. O álcool também é um antagonista do glutamato tanto em receptores N-metil D-aspartato (NMDA) como em receptores não-NMDA diminuindo a neurotransmissão excitatória no SNC. Essas ações combinadas em diferentes regiões do encéfalo também explicam alguns dos efeitos da intoxicação, tais como ataxia, diminuição do funcionamento cognitivo e amnésia^{15,28,32}.

Os efeitos de reforço e de recompensa produzidos pelo álcool decorrem de três diferentes e simultâneas ações em neurocircuitos de recompensa no SNC^{15,32,33}. Esses circuitos têm como principais sistemas, as vias e os receptores de Dopamina, de GABA e de Opióides, em neurônios situados principalmente na Área Tegmentar Ventral (ATV), *Nucleus Accumbens* (NAc) e Amígdala³³. Primeiramente, através da ativação de receptores GABA_A e liberação de GABA na ATV, NAc e amígdala. Segundo pelo aumento da liberação de opióides na ATV, NAc e amígdala. E por fim, por meio do aumento de dopamina no NAc através da ação tanto na ATV como no NAc³⁴.

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

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

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

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

Estas ações decorrentes do uso agudo de álcool produzem diminuição do limiar do potencial de ação neuronal para estimulação dos circuitos de recompensa, ou seja, aumenta a atividade sináptica desses circuitos. Entretanto, o seu uso crônico produz aumento desse limiar durante a abstinência, e diminui a sensação de recompensa³⁴.

Além de produzir “recompensa cerebral”, o álcool age também produzindo alívio do estresse, por meio da inibição do fator liberador de corticotropina (CRH), que é um neuropeptídeo liberado pelo hipotálamo^{15,29,35}. Quando liberado, o CRH promove dentre outras ações, a secreção do hormônio adrenocortitrófico (ACTH) na hipófise, que desencadeia as respostas fisiológicas relacionadas ao estresse e a ansiedade³⁶. Deste modo, frente a situações potencialmente estressoras, o indivíduo sob a ação do álcool não produz as reações fisiológicas de ansiedade esperadas, ou o faz de forma reduzida.

Esses diferentes efeitos fisiológicos produzidos pelo álcool, medeiam as principais, distintas e sinérgicas variáveis que influenciam a manutenção do comportamento de beber, tornando o alcoolismo um transtorno de difícil tratamento. O melhor prognóstico é alcançado através da associação de intervenções medicamentosas e psicossociais⁵ em um plano de tratamento bem definido⁹.

2.4 Tratamento da Dependência do Álcool

2.4.1 Objetivos do Tratamento e Avaliação de Efetividade

As metas do tratamento do alcoolismo podem ser duas: 1) alcançar a situação de *abstinência* na qual há a interrupção total do consumo de álcool; ou 2) a redução da ingestão de álcool até atingir o *controle moderado do consumo de álcool*³⁷. A

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

abstinência completa é a meta recomendada pela maioria dos especialistas e pelas organizações de apoio, como os Alcoólicos Anônimos³⁸. Também é a mais apropriada para alcoolistas com comorbidade física ou psiquiátrica, como depressão ou problemas no fígado³⁷.

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

Uma parte dos pacientes não deseja a abstinência como meta terapêutica e preferem conduzir o tratamento de modo a alcançar o controle do consumo moderado de álcool. Esta é uma opção usualmente desencorajada, pois quanto mais grave a condição de dependência, torna-se mais difícil o retorno para o beber controlado e moderado³⁹.

A verificação do efeito do tratamento sobre o controle sobre o beber moderado é mais difícil de ser concluído, e geralmente é inferido por meio da análise de diferentes índices de consumo de álcool em conjunto. Os índices mais utilizados incluem o tempo para a primeira ocorrência (análise de sobrevivência) e/ou a frequência das ocorrências durante um determinado período dos episódios de consumo pesado de álcool, consumo de álcool por 05 dias consecutivos e de intoxicação por álcool.

Um consumo é considerado pesado quando é maior que cinco ou mais doses de bebida alcoólica por dia em homens, ou quatro mais doses em mulheres⁴⁰. Outras medidas para avaliação do beber controladamente são o número de dias em que houve consumo de álcool e a intensidade (ou gravidade) da ingestão de álcool. A intensidade no consumo de álcool pode ser determinada calculando a média da

quantidade de unidades padrões de etanol (SEU)⁶ nos dias em que houve consumo de álcool. Um SEU equivale a 360 ml de cerveja, a 150ml de vinho ou a 44 ml de destilados.

Observações adicionais são empregadas em adjunto às descritas acima para estimar a efetividade do tratamento, como a determinação do nível de fissura⁷ pelo álcool, índices em escalas de gravidade da dependência alcoólica e medidas de abandono do tratamento.

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

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

2.4.2 Estágios e Modalidades de Tratamento da Dependência de Álcool

⁶ Do inglês: standard ethanol unit.

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

O tratamento é realizado em dois estágios: a desintoxicação e a prevenção de recaídas, também chamada de reabilitação. A desintoxicação objetiva tornar o indivíduo capaz de parar de beber mediante redução dos efeitos da abstinência⁴¹. Na fase de desintoxicação, os psicofármacos benzodiazepínicos possuem as mais fortes evidências de eficácia de tratamento^{37,42-44}.

O segundo estágio de tratamento é denominado reabilitação, é iniciado logo após a desintoxicação e visa manter o indivíduo abstêmio ou prevenir recaídas⁴¹. As intervenções psicossociais são reconhecidas como as mais efetivas para esse estágio de tratamento^{8,45}.

A metanálise conduzida por Andréasson e Öjehagen⁴⁶ comparando 23 estudos confirmou a eficácia da psicoterapia no tratamento para o alcoolismo. O melhor prognóstico é alcançado quando a terapia é específica para alcoolismo e realizada em conjunto com familiares. A efetividade do tratamento parece não ser afetada pelo ambiente de tratamento – ambulatorial ou internamento, ou pelo tipo de abordagem psicoterápica adotada⁴⁶⁻⁴⁸. As modalidades de tratamento com maior evidência de eficácia são aquelas baseadas nas Terapias Comportamental, Cognitivo-Comportamental, Motivacional e Programa de 12 Passos^{45,49-51}.

Porém, a associação das intervenções psicossociais com a farmacoterapia aumenta o efeito do tratamento⁵², sendo a estratégia recomendada pela OMS⁹ e pelos mais importantes centros de pesquisa em alcoolismo no mundo^{37,43,44}.

2.4.3 Tratamento Farmacológico Preconizado na Prevenção de Recaídas

As intervenções farmacológicas são sugeridas em adjunto ao tratamento psicossocial na prevenção de recaídas, e podem ser adotadas em diferentes estágios do transtorno álcool e de suas consequências^{37,53}. As drogas preconizadas para o

tratamento da dependência alcoólica são acamprosato, naltrexona e dissulfiram⁸ (SWIFT, 2007). A escolha da droga será determinada por alguns fatores tais como: função hepática, motivação para alcançar ou manter abstinência, efeitos colaterais tolerados, uso de outras substâncias narcóticas, além da eficácia da droga⁴¹.

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é um co-agonista de receptores de glutamato (NMDA) que age por meio do bloqueio da excitabilidade glutamatérgica, produzindo redução do desejo (fissura) de beber⁵⁴. Possui excelente perfil de tolerância e segurança⁵⁵. Embora nem todos os estudos tenham encontrado eficácia clínica⁵⁶, o acamprosato mostrou superioridade ao placebo em manter abstinência em 07 estudos de metanálise^{35,57-64,28,29,35,57,63,65,66}. Porém, falhou em prevenir o consumo de álcool após o primeiro episódio de consumo de álcool⁶⁷.

A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides tipo μ , κ e δ ⁶⁸. Embora o seu mecanismo de ação no alcoolismo não seja amplamente compreendido, é sugerido que a naltrexona diminui o desejo (fissura) e a sensação de prazer do beber devido ao bloqueio dos efeitos dos opióides liberados pelo álcool^{8,41}. Estudos de metanálise encontraram efeito significativo da naltrexona tanto em manter abstinência como na prevenção do beber pesado⁵⁷.

O dissulfiram é um inibidor da enzima hepática aldeído-desidrogenase, que é a responsável pelo metabolismo do acetaldeído. O dissulfiram age sensibilizando o organismo ao álcool por meio do acúmulo do acetaldeído no organismo, produzindo sudorese, dores de cabeça, palpitações, taquicardia, dispneia, náuseas, vômito, hipotensão e outros efeitos aversivos para o indivíduo durante a ingestão etílica.^{41,69,70}. A associação com esses sintomas desencorajam o indivíduo ingerir álcool novamente

em uma situação futura⁶⁹. Foi a primeira droga autorizada pela US FDA⁸ para o tratamento de alcoolismo em 1949³⁸. Oferece como grande atrativo, o custo consideravelmente menor em relação aos outros dois acima descritos⁷¹.

Na comparação de eficácia entre tratamentos envolvendo terapia cognitivo-comportamental breve com acamprosato, naltrexona ou dissulfiram, o último foi mais efetivo em reduzir a quantidade de dias de beber pesado e a média de consumo de álcool semanal, além de aumentar o tempo para o primeiro episódio de ingestão de álcool e os dias sem consumo de álcool⁷². Outras pesquisas também mostraram a superioridade do tratamento com dissulfiram em relação a naltrexona e acamprosato em estudos separados⁷²⁻⁷⁹.

Entretanto, o tratamento mostra efetividade somente quando o paciente está motivado, supervisionado, auxiliado por um familiar próximo e participando de intervenções que envolvam reforço comunitário^{8,54,80}. Ademais, a baixa aderência é um grande problema no uso de dissulfiram, a maior parte dos pacientes descontinua o tratamento em poucos meses⁸¹. Deste modo, o dissulfiram tem sido recomendado como 2ª linha de tratamento na prevenção de recaídas, ou como adjuvante ao tratamento com acamprosato ou naltrexona^{37,38}.

A combinação de naltrexona e acamprosato foi sugerida no intuito de ampliar os benefícios obtidos no uso desses fármacos em monoterapia, baseada no racional que eles têm mecanismos de ação específicos em diferentes sistemas de neurotransmissores envolvidos no alcoolismo^{82,83}. Três ensaios clínicos foram conduzidos para avaliar essa combinação^{52,84,85}.

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

No estudo de Kiefer e colaboradores (2003)⁸⁴, a combinação do acamprosato mais a naltrexona produziu menor taxa de recaídas do que o placebo ou acamprosato, mas não em relação à naltrexona. A naltrexona também foi eficaz no estudo de Anton e colaboradores (2006)⁸⁵, contudo nem o acamprosato isolado nem em combinação com a naltrexona foram superior ao placebo. O único estudo no qual a associação das duas drogas mostraram superioridade ao uso isolado dessas drogas ou ao placebo foi o de Feeney e colaboradores (2006)⁵². O dissulfiram foi mais efetivo em reduzir dias de beber pesado e o consumo médio semanal de álcool que a naltrexona e acamprosato, e em aumentar o tempo para a primeira ingestão de álcool, bem como o número de dias sem consumo de álcool⁵².

Embora sejam os medicamentos de primeira linha de escolha e os mais bem estudados na literatura, o acamprosato, a naltrexona e o dissulfiram possuem efetividade limitada no alcoolismo. Após um ano de iniciado o tratamento, cerca de um terço se mantém abstinência, um terço apresenta o beber moderado e o outro um terço restante retorna ao padrão de consumo anterior ao tratamento^{86,87}. Dentre os fatores preditivos para pior resposta ao tratamento já identificados, encontram-se a comorbidade com depressão, episódios de convulsões não relacionadas ao alcoolismo e sintomas de abstinência⁷. Com o racional de lidar com esses fatores e beneficiar grupos não respondedores ao tratamento convencional, outros fármacos tem sido investigados no tratamento da prevenção de recaídas, dentre os quais se encontram a buspirona e a carbamazepina.

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

2.5.1 A Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um anticonvulsivante que age bloqueando os canais dos receptores de NMDA e potencializando a ação do GABA⁸⁸. A CBZ não produz dependência, não potencializa a depressão respiratória e do SNC causado pelo álcool, não inibe a aprendizagem, e não tem potencial de abuso^{89,90}.

No alcoolismo, a CBZ já tem sido utilizada como alternativa ou em adjunto com os benzodiazepínicos no tratamento sintomas da síndrome de abstinência, sendo empregada há mais de 30 anos na Europa com esse fim^{90,91}. Em pacientes com os sintomas da síndrome de abstinência grave, a CBZ foi capaz de diminuir esses sintomas com eficácia análoga aos benzodiazepínicos, como o diazepam⁹², o oxazepam^{93,94} e o lorazepam⁹⁵.

A eficácia demonstrada pela CBZ no tratamento de sintomas graves da abstinência alcoólica sugere que ela pode ser também utilizada como potencial ferramenta farmacológica no tratamento de longo prazo da dependência alcoólica¹⁰. O racional para o uso da CBZ no tratamento da dependência alcoólica é baseada no seu potencial em suprimir os sintomas de abstinência e o “kindling”⁹ em estruturas límbicas, bem como em melhorar sintomas que geralmente persistem por semanas após o tratamento de desintoxicação, tais como distúrbios do sono, ansiedade e instabilidade do humor¹⁰⁻¹³.

Alguns estudos encontraram resultados sugerindo que a CBZ pode reduzir o consumo de álcool após o tratamento de abstinência^{13,96}. Entretanto, o mecanismo psicofarmacológico exato pelo qual a CBZ poderia reduzir o consumo de álcool é desconhecido^{10,97,98}. É possível que a CBZ possa potencializar ou modular efeitos

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

“anti-álcool” em sistemas de circuitos cerebrais que sofrem interferência tanto das ações do álcool quanto da CBZ.

Vários sistemas de receptores e segundo mensageiros estão envolvidos nas adaptações celulares ao álcool que resultam nos efeitos de tolerância e dependência^{20,29,34}. A ação crônica do etanol no SNC produz adaptação de canais iônicos, de proteínas ligantes de guanina e de estruturas da membrana^{20,99}, em neurocircuitos análogos aos quais a CBZ participa.

A revisão de Post (1987)¹⁰⁰ sobre os mecanismos de ação da CBZ nos transtornos afetivos aponta algumas pistas do seu eventual mecanismo de ação na dependência e abuso de álcool. Alguns dos efeitos bioquímicos descritos por Post (1987)¹⁰⁰ são exclusivos da CBZ na comparação a outros anticonvulsivantes, e incluem a capacidade de:

- a. Aumentar disparos de neurônios do lócus coeruleus, quando o etanol age como depressor no lócus coeruleus^{101,102};
- b. Aumentar o triptofano plasmático potencializando a disponibilidade de serotonina. Estudos demonstraram que sistemas serotoninérgicos cerebrais desempenham importante papel no desenvolvimento da tolerância ao etanol^{99,103};
- c. Deslocar os receptores ligantes da adenosina. Neurocircuitos envolvidos na sinalização da adenosina têm participação essencial em mecanismos cerebrais relacionados ao abuso de álcool^{99,104}.

O uso da CBZ no tratamento específico da prevenção de recaídas foi investigado em apenas dois estudos^{11,13}. Mueller e colaboradores (1997)¹³ avaliaram 29 pacientes durante 12 meses, randomizados para CBZ ou placebo. A CBZ reduziu

a intensidade do beber e o número máximo de dias de beber pesado em alcoolistas, no período de dois e quatro meses de acompanhamento. Pacientes que usaram CBZ também demoraram mais tempo para o primeiro episódio de ingestão de álcool e de beber pesado¹³.

Kranzler e colaboradores (1995)¹¹ realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar o efeito da CBZ em homens dependentes de cocaína. O tratamento não reduziu significativamente o consumo de álcool após 11 semanas de tratamento. Entretanto, os pacientes tratados com CBZ diminuíram os dias de consumo de álcool em relação ao grupo controle, quando avaliados 03 meses após o tratamento¹¹.

Outros anticonvulsivantes também têm sido estudados no tratamento da desintoxicação e prevenção de recaídas do alcoolismo. Resultados de estudos que avaliaram o uso de valproato em pacientes com dependência alcoólica são sugestivos de que o fármaco pode reduzir índices de recaída para o beber pesado e promover abstinência^{105,106}. Vale salientar que esses estudos envolveram amostras pequenas.

O topiramato foi estudado mais detalhadamente em estudos mais robustos, e os resultados sugerem que o seu tratamento em indivíduos com dependência alcoólica pode reduzir a intensidade de consumo de álcool e de dias de consumo pesado de álcool, além de aumentar os dias sem ingestão de álcool, quando comparados com placebo^{107,108}. Dois outros estudos mostraram uma modesta superioridade do topiramato em relação à naltrexona em alguns índices de consumo de álcool^{109,110}. Entretanto, o fármaco foi associado a maior número de eventos adversos e maior taxa de abandono do tratamento que o placebo¹¹¹.

2.5.2 A Buspirona

A buspirona (BSP) é um fármaco da classe das azapironas, formada por drogas ansiolíticas não-benzodiazepínicas, e é a única comercializada no Brasil^{112,113}. A BSP possui um efeito ansioseletivo, ou seja, apresenta propriedades ansiolíticas sem as atividades anticonvulsivante, miorelaxante e hipnótica^{113,114}.

O mecanismo de ação da BSP ainda não é completamente conhecido, mas sabe-se que participa de pelo menos três circuitos específicos¹¹⁵. O primeiro é uma ação como agonista total dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} pré-sinápticos somatodendríticos, produzindo diminuição da frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico. A segunda também envolve os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, mas atuando como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos e reduzindo a ação da serotonina pela competição por esses receptores. E finalmente também age como um antagonista dos autoreceptores de dopamina D₂^{112,113,115,116}. Seus efeitos sobre a ansiedade parecem estar relacionados com a sua ação em receptores serotoninérgicos pré-sinápticos, enquanto que seu efeito sobre o álcool deve-se provavelmente pela atividade em receptores serotoninérgicos pós-sinápticos^{113,115}.

O racional para o uso da BSP é baseado em dados que indicam que a preferência por álcool está associada com níveis mais rebaixados de serotonina em regiões do SNC relacionadas com o prazer¹¹⁷. Outros achados indicam que inibidores seletivos da recaptação de serotonina reduzem a preferência e o consumo de álcool, sugerindo o envolvimento das vias serotoninérgicas centrais na dependência e abuso de álcool^{69,118,119}.

Os efeitos isolados da BSP em monoterapia na redução do beber foram investigados em alguns estudos, mas os resultados foram pouco conclusivos e

discordantes^{38,46,69}. Em um estudo duplo-cego e controlado por placebo, 50 pacientes ambulatoriais foram tratados durante 08 semanas com BSP. Observou-se a redução da fissura do álcool em 40% dos pacientes e diminuição na gravidade da dependência de álcool em 57% deles¹²⁰. Outro estudo duplo-cego e controlado por placebo mostrou que a BSP é superior ao placebo como ansiolítico e na redução do número de dias em que alcoolistas portadores de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) desejaram álcool¹²¹.

No tratamento de alcoolistas ansiosos, a BSP foi associada com maior retenção ao tratamento, redução da ansiedade, lentificação no tempo de retorno ao consumo de álcool pesado e menor quantidade de dias de consumo de álcool período pós-tratamento que placebo¹²². No ensaio clínico randomizado e duplo-cego realizado por Fawcett e colaboradores (2000)¹²³, 156 homens com dependência alcoólica foram tratados com lítio, BSP ou placebo. A quantidade de álcool consumida diariamente foi reduzida significativamente nos três grupos, bem como o percentual de dias de uso de álcool. Entretanto apenas a BSP foi superior ao placebo no nível de tendência à significância¹²³.

Em três estudos, a BSP não mostrou superioridade ao placebo no tratamento de prevenção de recaídas do alcoolismo. O estudo de Malcolm e colaboradores (1992)¹²⁴ envolveu alcoolistas ansiosos, e os autores concluíram que os pacientes não receberam benefício da BSP nos índices de consumo de álcool e de ansiedade. Malec e colaboradores (1996)¹²⁵ não selecionaram os alcoolistas com base na comorbidade com sintomas de ansiedade, e os resultados mostraram que a BSP foi superior ao placebo em várias medidas de psicopatologia, mas não em medidas relacionadas ao consumo de álcool. Finalmente, George e colaboradores (1999)¹²⁶ acompanharam pacientes com dependência de álcool por 01 ano, após 05 semanas de internação

para desintoxicação. Não foram observadas diferenças significativas no tempo para recaída para consumo de álcool entre BSP e placebo. Por conta dessas discordâncias, o Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido não recomenda o uso da BSP em monoterapia³⁷.

2.5.3 O Uso Combinado da Carbamazepina e Buspirona

Mallat-Tostes (1990)¹²⁷ sugeriu que a associação CBZ-BSP poderia ser eficaz no tratamento de alcoolismo, tornando o sujeito abstinente ou dando-lhe a capacidade de beber moderadamente. Em um estudo aberto, Mallat-Tostes tratou 14 pacientes com diagnóstico de dependência alcoólica e a capacidade de beber controladamente foi alcançada pela maioria dos pacientes em duas semanas. O tratamento foi eficaz em reduzir o consumo de álcool em todos os pacientes, com exceção de dois nos quais os efeitos colaterais exigiram a interrupção dos medicamentos. Embora nenhum paciente tenha se tornado abstinente nesse estudo, todos adquiriram a capacidade de beber controladamente¹²⁷.

A associação CBZ-BSP também foi investigada em um estudo piloto¹²⁸, no qual 10 pacientes dependentes de álcool foram tratados com a combinação das drogas por um período mínimo de 06 meses. Muitos pacientes relataram o desinteresse total ou parcial pela ingestão de bebidas, no qual 05 pacientes tornaram-se totalmente abstinentes, 04 passaram a beber moderadamente e 01 voltou a beber como anteriormente, após um período de abstinência que duraram 02 meses.

Diante do que foi exposto até aqui, a CBZ e a BSP em monoterapia e em associação são possíveis ferramentas farmacológicas no tratamento do alcoolismo que carecem de investigação mais cuidadosa. Os estudos realizados até o momento necessitam de detalhamento metodológico mais apropriado para avaliar a eficácia

dessas intervenções, especialmente dos estudos com CBZ e com a associação CBZ-BSP. Ademais, estudos clínicos e experimentais sobre a neurobiologia dessa associação de drogas poderá auxiliar no esforço para compreender o alcoolismo e talvez outras dependências a drogas.

2.6 A Pesquisa

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

ESTUDO 01

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

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

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

3.2 Objetivos Secundários

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

MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

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

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

4.2 População do Estudo

4.2.1 Amostra

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

4.2.2 Critérios de Seleção da Amostra

Foram considerados elegíveis para o estudo sujeitos: sexo masculino, dependentes de álcool de acordo com os critérios do DSM –IV¹⁴, idade entre 18-60 anos, escore no Questionário *Short Alcohol Dependence Data* (SADD) ≥ 10 , escore no Mini-Mental > 24 , com pelo menos um membro da família ou pessoa responsável disponível como fonte de informação complementar, e em consumo de álcool ativo por pelo menos 01 semana antes da inclusão.

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

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

4.2.3 Local e Recrutamento

A pesquisa foi conduzida em 04 diferentes Serviços de Saúde localizados na cidade de Salvador-Bahia. Salvador é terceira maior cidade do Brasil, com a população aproximada de 2,6 milhões de habitantes¹²⁹ e com prevalência de alcoolismo em homens estimada em 12,4%²⁶.

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

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

4.2.3 Pesquisadores

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

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

4.3 Instrumentos de Avaliação

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

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

4.3.1 Dados Clínicos e Sócio-Demográficos

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

4.3.2 Exames Clínicos e Laboratoriais

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

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

4.3.3 Avaliação do Alcoolismo e do Consumo de Álcool

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

a) *Composite International Diagnostic Interview – CIDI*¹³⁰

Entrevista clínica estruturada baseada nos critérios diagnósticos do CID-10¹⁶, empregada para diagnóstico de transtornos mentais. A versão em português foi validada por Miranda (1992)¹³¹. Neste estudo foram utilizadas as seções diagnósticas dos transtornos interesse do estudo, descritos nos critérios de elegibilidade da seleção da amostra.

b) *Short-form of Alcohol Dependence Data - SADD*¹³².

É um questionário autoaplicável composto por 15 itens e pontuação máxima de 45 pontos, com a finalidade de avaliar a gravidade da dependência alcoólica. A pontuação de 0 – 9 pontos indica dependência leve; de 10 – 19 indica uma dependência moderada e acima de 20 indica uma alta dependência. Foi traduzida e validada para a população brasileira^{133,134}.

c) *Questionário Sobre Uso de Álcool – QSUA*

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

d) *Brief Alcohol Withdrawal Rating Scale – BAWRS*¹³⁵.

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

4.3.4 Avaliação Complementar de Aspectos Psicológicos e Psiquiátricos

a) *The Wang Anxiety Rating Scale – WARS*¹³⁶.

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

b) *Visual Analogic Scale (VAS)*

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

c) *The Psychological General Well-Being – PGWB*¹³⁷ É um questionário de qualidade de vida, que avalia dimensões associadas ao bem estar psicológico e saúde geral. Possui subescalas para avaliação de dimensões de estados afetivos, distribuídos em 23 itens com pontuação que varia de 0 a 5 em cada item. O escore final é dado em valores que variam entre 0 (pior qualidade de vida) a 115 (melhor qualidade vida).

d) *Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*¹³⁸

Escala de gravidade de sintomas depressivos com validação para língua portuguesa¹³⁹. Possui 21 itens, pontuação de 0 a 4 pontos para cada item, com escore total de 84 pontos. A avaliação da gravidade dos sintomas é realizada a partir das seguintes pontuações: 7 - 17 (leve), 18 - 24 (moderado), e acima de 25 (grave).

e) *Mini-Mental State Examination*¹⁴⁰

É um questionário breve utilizado para avaliar prejuízo cognitivo. Possui pontuação máxima de 30 pontos, sendo que qualquer pontuação ≥ 25 é indicativo de funcionamento cognitivo normal. Possui tradução e validação para população brasileira¹⁴¹.

4.4 Procedimentos

4.4.1 Cálculo do Tamanho da Amostra

Antes do início da pesquisa, foi realizado um cálculo de tamanho amostral que determinou em 44 o número de pacientes em cada grupo para produzir um poder de estudo de 80%. O cálculo foi baseado nos resultados da meta-análise de Hunt¹⁴² que mostrou que 20 a 30% de uma população estável de dependentes de álcool não recaíram após 06 meses pós-tratamento, e nos dados do estudo piloto¹²⁸ que mostrou uma relação de remissão de 70% para o tratamento combinado de cabamazepina-buspirona durante 06 meses.

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

4.4.2 Randomização

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

Foram adotados procedimentos para garantir o sigilo da lista de alocação¹⁰ e a cegueira, assegurando a qualidade do estudo. Os investigadores responsáveis pela inclusão dos pacientes desconheciam para qual grupo de tratamento o próximo paciente seria alocado. Ademais, os investigadores e os pacientes não tiveram acesso à informação de qual o grupo de tratamento determinado paciente estava alocado.

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

4.4.3 Intervenções

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

¹⁰ Do inglês: *Allocation Concealment*.

Figura 01. Diagrama esquemático do desenho do estudo.

SEGMENTO 01	SEGMENTO 02	SEGMENTO 03	
<i>Período de Seleção</i>	<i>Período de hospitalização</i>	<i>Período ambulatorial</i>	
01 semana	02 semanas	24 semanas	
Recrutamento Seleção Avaliações Alocação dos grupos	Diazepam (semana 01) + Titulação da dose do tratamento ativo Avaliações	Carbamazepina 200mg + Buspirona 10mg t.i.d Carbamazepina 200mg + placebo t.i.d Buspirona 10mg + placebo t.i.d Placebo + placebo t.i.d Avaliações	Grupo 01 Grupo 02 Grupo 03 Grupo 04

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

No segundo segmento, o período de hospitalização, o paciente era admitido para internação hospitalar por 02 semanas para desintoxicação e titulação da dose do tratamento ativo. Durante essa etapa foram realizadas as visitas de número 02 a 08, e em todas elas foram realizadas as avaliações de eficácia e tolerabilidade, além da aplicação dos instrumentos de avaliação psicológica e psiquiátrica de acordo com o fluxograma de avaliações para (Figura 02).

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

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

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

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

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

Figura 03. Fornecimento dos Medicamentos do Estudo.

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

4.4.4 Avaliações Laboratoriais

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

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

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

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

4.4.5 Avaliação de Segurança e Tolerabilidade aos Medicamentos

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

4.5 Eventos Adversos

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

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

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

4.5.1 Registro de Eventos Adversos

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

clínico presente na visita inicial, este era documentado como um novo evento adverso. Essa informação era obtida através de questionamento do paciente e/ou exame.

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

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

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

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

4.6 Controle de Qualidade

4.6.1 Cegueira

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

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

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

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

4.6.2 Monitoramento e Segurança dos Dados

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

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

4.6.3 Programa de Garantia de Qualidade da Novartis

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

inclui a realização de verificações regulares de qualidade e auditorias quando necessárias, de acordo com as diretrizes da “Good Clinical Practice”¹⁴³.

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

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

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

4.7 Resultados Esperados

4.7.1 Resultado Primário

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

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

4.7.2 Resultados Secundários

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

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

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

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

4.8 Análise Estatística

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

Assim como em estudos anteriores envolvendo alcoolistas^{13,123,144}, não foram excluídos das análises os pacientes que descontinuaram o tratamento antes do final do estudo. Os dados dos pacientes que cumpriram as exigências da análise de intenção do tratamento foram analisados pelo método *Last Observation Carried Forward*¹¹ (LOCF), com exceção para as situações nas quais o abandono ocorreu

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

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

Foram considerados abstinentes todos os pacientes que não consumiram álcool durante o tempo em que permaneceram no estudo, inclusive aqueles que saíram do estudo antes do final do tratamento. Alguns investigadores consideraram os pacientes abstêmios que descontinuaram o estudo como falha do tratamento^{145,146}, e assumiram o pior cenário no qual a data de abandono é considerada como a data do primeiro episódio de consumo de álcool. Assim como Fawcett e colaboradores (2000)¹²³, nós consideramos essa opção como muito conservadora.

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

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

Os efeitos do tratamento sobre o tempo para ocorrência do primeiro episódio de recaída nas variáveis de interesse do estudo foram analisados utilizando métodos de análise de sobrevivência. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para determinar as potenciais diferenças entre os grupos, dos tempos (em semanas) para as primeiras

ocorrências dos seguintes eventos: abandono do tratamento, ingestão de álcool, 05 dias consecutivos de consumo de álcool, consumo pesado de álcool, intoxicação e detecção de álcool na urina.

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

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

A Análise de Variância (ANOVA) foi empregada para comparar a diferença das médias dos quatro grupos de intervenção, nos escores pós-tratamento das seguintes variáveis: número de dias de consumo de álcool, número de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos, intensidade no consumo de álcool, número de episódios de consumo pesado de álcool e número de episódios de intoxicação. O período de análise para determinação desses índices foram as duas semanas anteriores a avaliação. A intensidade no consumo de álcool foi determinada calculando a média da quantidade de unidades padrões de etanol (SEU)¹² nos dias

de consumo de álcool. Um SEU equivale a 360 ml de cerveja, a 150ml de vinho ou a 44 ml de destilados. Para essas variáveis foi utilizada apenas a observação pós-tratamento, porque a observação pré-tratamento ocorreu após o período de internação hospitalar, quando todos os pacientes estavam igualmente abstinentes garantida pela internação.

4.9 Retirada dos Pacientes do Estudo

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

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

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

¹² Do inglês: standard ethanol unit.

4.10 Questões Éticas e Reguladoras

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

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

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

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

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

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

RESULTADOS

5 RESULTADOS

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

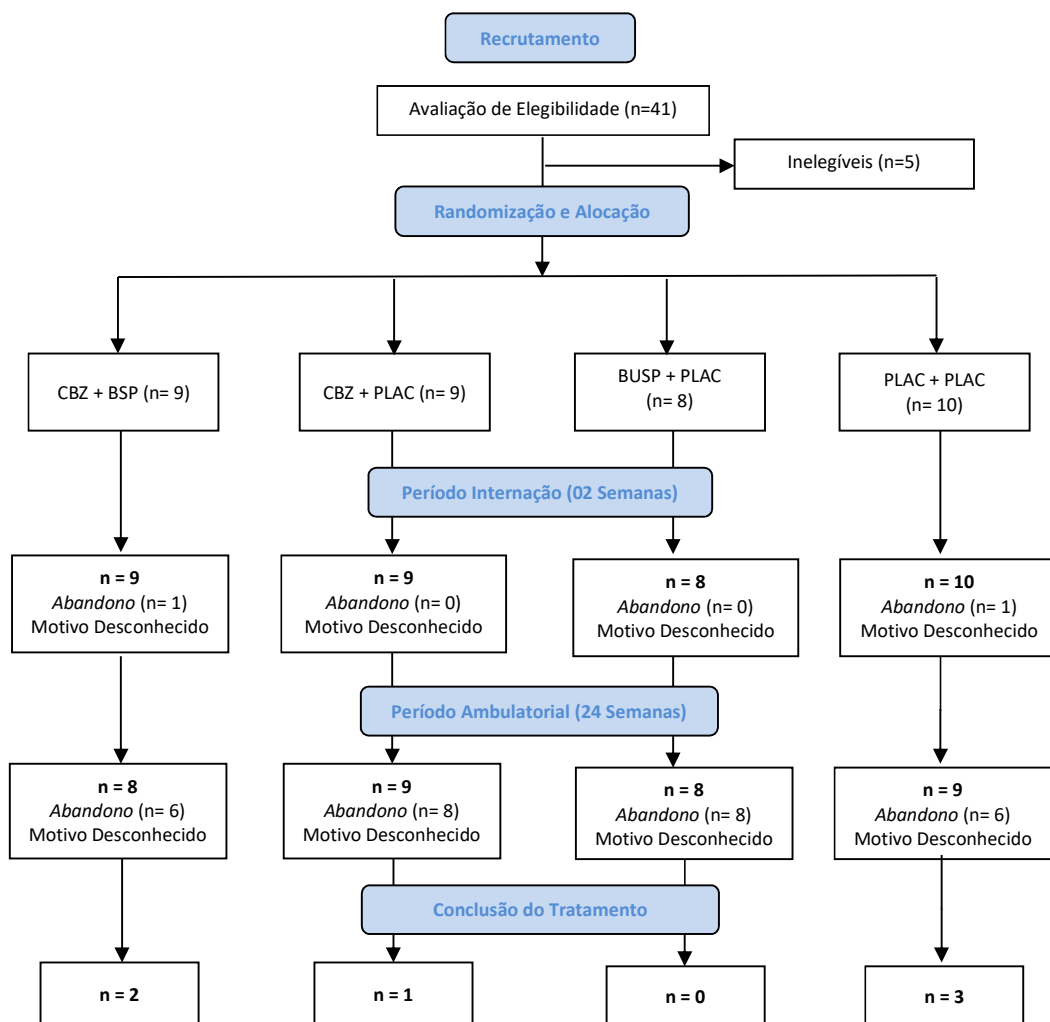


Figura 4. Diagrama de fluxos com as fases da pesquisa.

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

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

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

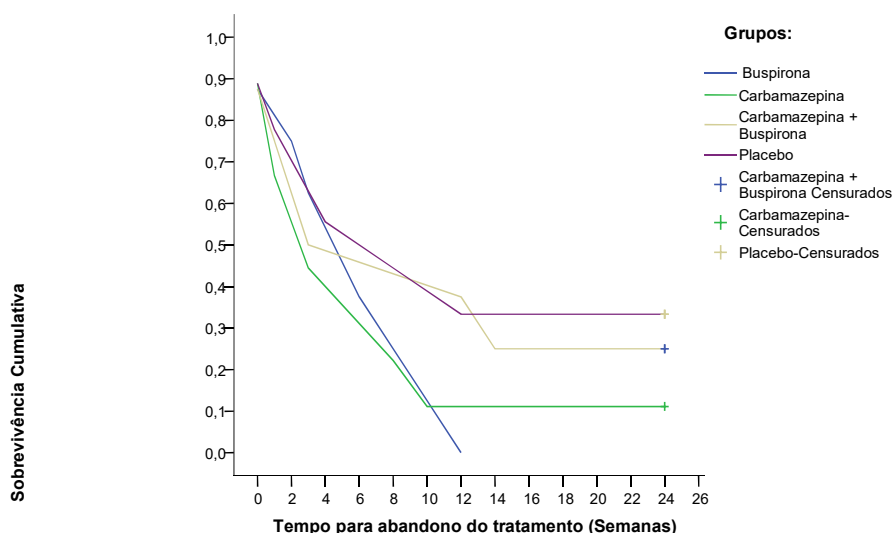


Figura 05. Análise de sobrevida do tempo para o abandono do tratamento de reabilitação do alcoolismo em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

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

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

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

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

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

5.1 Características da Amostra

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

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

5.2 Eficácia do Tratamento: Manutenção da Situação de Abstinência

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

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

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

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

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

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

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

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

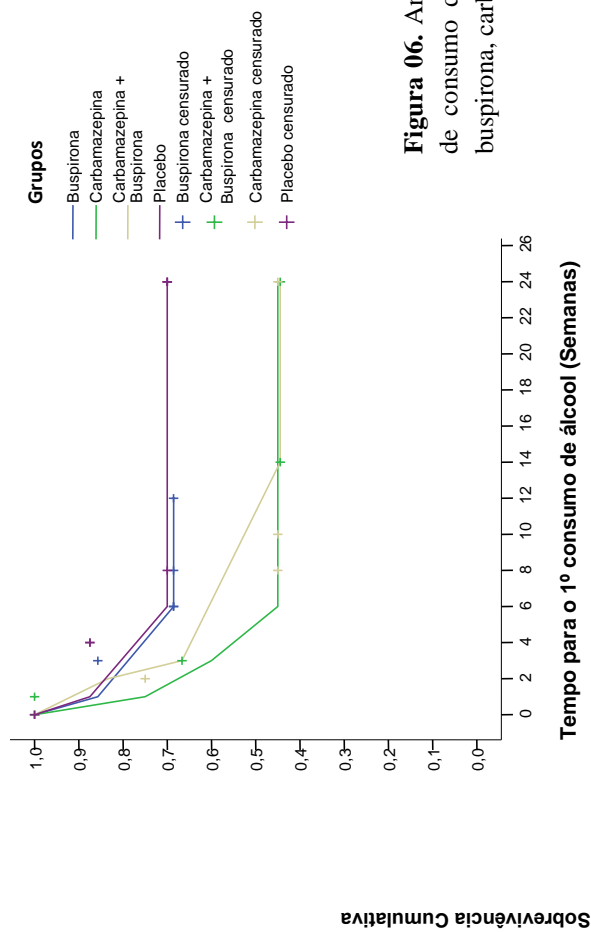


Figura 06. Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

5.3 Eficácia do Tratamento: Controle do Consumo Moderado de Álcool

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

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

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

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

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

* Valores das médias e desvios padrões.

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

5.3.1 Dias de Consumo de Álcool

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

5.3.2 Consumo de álcool por 05 dias consecutivos

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

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

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

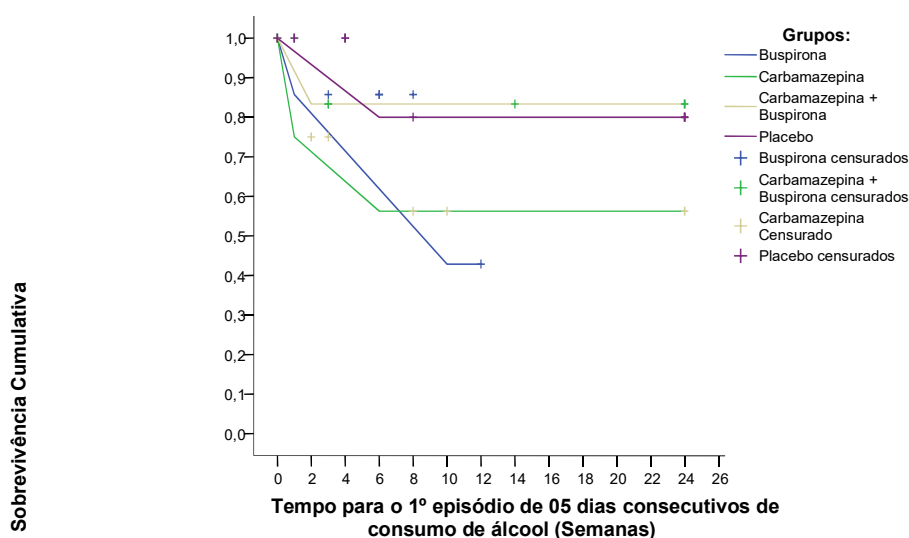


Figura 07. Análise de sobrevida do tempo para o primeiro episódio de 05 dias consecutivos de consumo de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

5.3.3 Consumo Pesado de Álcool

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

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

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

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

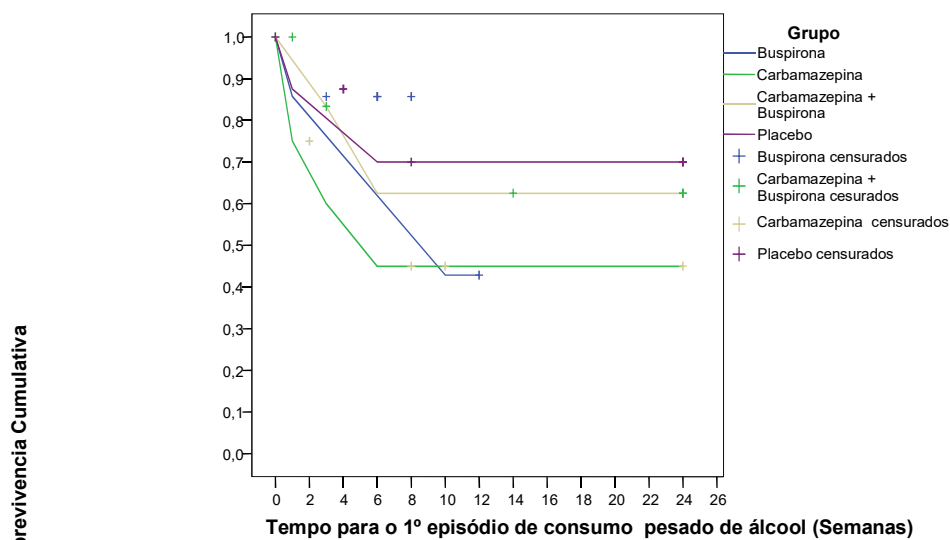


Figura 08. Análise de sobrevivência do tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool em pacientes tratados com carbamazepina-buspirona, carbamazepina, buspirona e placebo.

5.3.4 Intensidade no consumo de Álcool

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

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

5.3.5 Intoxicação Alcoólica

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

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

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

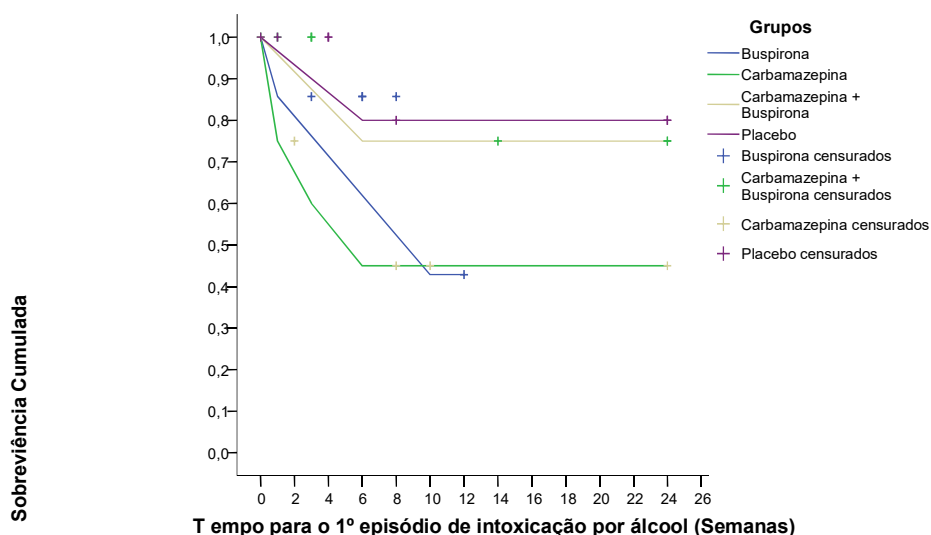


Figura 09. Análise de sobrevivência do tempo para o primeiro episódio de intoxicação por álcool em pacientes tratados com carbamazepina, buspirona e placebo.

5.4 Medidas Adicionais de Eficácia do Tratamento

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

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

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

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

5.4.1 Gravidade da Dependência de Álcool

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

5.4.2 Fissura por Álcool

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

5.4.3 Gravidade dos Sintomas de Abstinência

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

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

5.4.4 Gravidade de Sintomas de Depressão

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

5.4.5 Gravidade dos Sintomas de Ansiedade

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

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

5.4.6 Qualidade de Vida

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

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

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

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

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

6.1 Efeito do Tratamento sobre a Manutenção da Situação de Abstinência

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

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

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

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

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

A adoção desse método foi cuidadosamente ponderada e respaldada por estudos pregressos¹²³, mas pode produzir um viés nos resultados dessa variável específica. É possível que os pacientes que abandonaram o estudo pudessem estar em consumo de álcool ao final das 24 semanas do estudo, e ainda assim seriam contabilizados como abstêmios. Embora tenhamos optado pelo método LOCF para análise dos resultados do estudo, acreditamos que a avaliação mais conservadora para esta medida reflete com mais acurácia o desempenho dos grupos.

Assim como em nossa pesquisa, estudos prévios também falharam em mostrar da superioridade da CBZ ou da BSP em relação ao placebo em produzir ou manter a abstinência. No estudo de Mueller e colaboradores (1997)¹³, o placebo foi superior à

CBZ na análise de sobrevida para o primeiro episódio de consumo de álcool. Também não foram favoráveis à BSP na comparação ao placebo, os resultados dos estudos que avaliaram o tratamento com BSP para tornar o paciente abstêmio¹²⁵, para em manter o paciente abstêmio até o final do tratamento^{123,124,126}, ou em ampliar o tempo de recaída para o primeiro consumo de álcool nas análise de sobrevida^{122-124,126}.

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

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

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

Nas medidas de avaliação pós-intervenção, os tratamentos farmacológicos do estudo também não mostraram benefícios superiores ao placebo em diminuir o número médio de dias de consumo de álcool e a intensidade no consumo de álcool. Entretanto, a BSP apresentou desempenho modestamente superior no número médio de episódios de consumo pesado de álcool e de intoxicações. E na comparação do número médio de episódios de consumo de álcool por 05 dias consecutivos, a diferença a favor da BSP foi mais expressiva.

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

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

Diferente do nosso trabalho, outros estudos que investigaram o tratamento da prevenção de recaídas no alcoolismo encontraram alguns indícios favoráveis à CBZ e à BSP para a meta de alcançar o controle do beber^{11,13,122,123}. O tratamento com CBZ no ensaio clínico de Mueller e colaboradores (1997)¹³ produziu a diminuição da intensidade no consumo de álcool e do número máximo de dias de consumo pesado de álcool, e estendeu o tempo para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool.

Os efeitos benéficos da CBZ no estudo de Kranzler e colaboradores (1995)¹¹ só foram observados após 03 meses da conclusão das 12 semanas de tratamento,

no qual os pacientes tratados com CBZ exibiram menor quantidade de dias de consumo de álcool. Assim como em nosso estudo, não foram observadas diferenças pós-tratamento entre os grupos nas duas únicas medidas avaliadas pelos pesquisadores, que foram intensidade e número de dias de consumo de álcool¹¹.

Em relação ao tratamento com BSP, três outros estudos também obtiveram resultados negativos em todas as medidas de controle sobre o consumo de álcool¹²⁴⁻¹²⁶. Malcolm e colaboradores (1992)¹²⁴ compararam os grupos na análise de sobrevivência dos tempos para consumo, consumo pesado por 05 dias consecutivos e intoxicação por álcool, além da proporção de abstêmios, e em nenhuma foram encontradas evidências favoráveis a BSP. As variáveis avaliadas por Malec e colaboradores (1996)¹²⁵ foram diferentes, mas também com resultados negativos na quantidade de dias e intensidade de consumo de álcool¹²⁵. George e colaboradores (1999)¹²⁶ se limitaram a avaliar somente o tempo para primeiro consumo de álcool, e também não encontrou diferença em relação ao placebo.

Outros trabalhos apresentaram alguns resultados favoráveis à BSP para o controle do consumo moderado, com superioridade ao placebo em prolongar o tempo para o retorno do consumo pesado¹²², em reduzir a quantidade de dias de consumo¹²² e a intensidade no consumo de álcool¹²³.

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

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

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

A diminuição nos índices da gravidade da dependência de álcool nos grupos com tratamento com CBZ poderia indicar uma maior probabilidade desses grupos em controlar o comportamento de beber, uma vez que essa variável é um construto concebido para ser associado com os efeitos precursores e/ou resultantes do consumo de álcool. Contudo, o benefício produzido pela CBZ+BSP e pela CBZ na diminuição da gravidade da dependência ao álcool na nossa amostra, não foi acompanhada pelo melhor desempenho desses grupos nos índices que avaliaram os padrões de consumo de álcool. Como nenhum dos dois estudos progressos que investigaram o uso de CBZ avaliaram a gravidade da dependência de álcool em suas amostras^{11,13}, não foi possível a comparação desses resultados. No trabalho de Tollefson e colaboradores (1992)¹²¹ a BSP produziu diminuição da gravidade da dependência em relação ao placebo, mas não alcançou significância estatística no estudo de Malec e colaboradores (1996)¹²⁵.

Em relação a intensidade da fissura pelo álcool, todos os grupos em nosso estudo diminuíram escores da escala VAS após o tratamento, e novamente o placebo apresentou a maior redução. Mesmo com a diminuição de quase 8 pontos na VAS, a CBZ obteve o desempenho menos favorável entre os grupos, com índices distantes dos apresentados pelo placebo. Trata-se de um resultado inesperado, embora não disponhamos de outros dados do tratamento com CBZ na intensidade da fissura de álcool na prevenção de recaídas. Mas no tratamento da desintoxicação, a CBZ tem robustas evidências a seu favor em diminuir a fissura pelo álcool^{90,91}.

Como esperado, todos os grupos apresentaram baixas médias de gravidade de sintomas de abstinência no período pré-tratamento, já que eles estavam em consumo ativo de álcool quando ingressaram no estudo. Todas as intervenções conseguiram manter essas baixas médias, porém os tratamentos com uso de CBZ (CBZ e CBZ+BSP), obtiveram desempenhos discretamente inferiores ao placebo e à BSP. Esses dados são divergentes com os da literatura, na qual as evidências dão suporte ao uso da CBZ no tratamento de desintoxicação alcoólica pelos seus reconhecidos efeitos em diminuir os sintomas de abstinência^{10,12,90,91}. Enquanto o placebo e a BSP em nosso estudo diminuíram essas médias após a intervenção, a gravidade da abstinência permaneceu com os mesmos valores na CBZ e teve um leve aumento na combinação CBZ+BSP. Uma possível explicação é que ainda os valores pré-tratamento estivessem baixos em todos os grupos, esses valores estavam ainda mais baixos nos grupos CBZ e CBZ+BSP, de modo que as diminuições produzidas pelos tratamentos com os outros grupos foram insuficientes para alcançar índices pré-tratamento da CBZ.

Caso seja considerado que esses dados descrevem acuradamente a situação da nossa amostra, é possível supor a presença de sintomas de abstinência não

pareceu ser um importante fator preditivo para o retorno ao consumo de álcool. Uma das argumentações aceitas para explicar possíveis motivos para o impulso de beber baseia-se na observação de que a abstinência prolongada produz os indesejáveis sintomas de abstinência, e o retorno ao beber diminui esses sintomas¹⁵. Como a gravidade dos sintomas da abstinência na amostra permaneceu em níveis muito baixos durante todo o tratamento, o retorno ao consumo de álcool não parece ser melhor explicado pelo impulso produzido pela abstinência.

Todas as intervenções também foram beneficiadas com a redução dos sintomas depressivos. A depressão é uma comorbidade prevalente no alcoolismo^{147,148}, mas devido à exclusão de pacientes com depressão na seleção da amostra, os escores do índice de gravidade de sintomas depressivos estavam com valores baixos na linha de base.

A melhora dos sintomas depressivos em uma amostra composta por indivíduos com baixa gravidade de sintomas depressivos pode ser explicada pela possível associação causal entre o alcoolismo e a depressão^{149,150}. Em consonância com esta perspectiva encontra-se o fato que o grupo placebo foi o grupo com a mais pronunciada melhora dos índices de consumo de álcool e dos sintomas depressivos. Embora não seja consenso, os estudos apontam que a direção dessa relação é melhor explicada por problemas com álcool aumentando o risco da depressão, que a depressão aumentando o risco de alcoolismo^{149,150}. Deste modo, é possível que a melhora dos sintomas de depressão foi produzida pela melhora do alcoolismo.

E finalmente, os benefícios dos efeitos das intervenções também se refletiram nas medidas de qualidade de vida, que é um construto que se refere à condição global da saúde e do bem-estar. Todos os grupos exibiram aumento das médias nessa variável, com o placebo com o maior aumento. Esse achado tem consonância com o

melhor desempenho desse grupo nas medidas relacionadas ao uso de álcool, abstinência, depressão e ansiedade. Provavelmente, a melhora da qualidade de vida dos pacientes é resultante da melhora dos índices nessas variáveis.

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

6.3 Abandono do Tratamento

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

O placebo sofreu 67% de perdas durante o tratamento ambulatorial, o tempo médio de permanência no tratamento foi de aproximadamente 11 semanas, e 33% dos participantes completaram as 24 semanas de intervenção. A BSP foi o grupo que experimentou a maior taxa de abandonos, com tempo médio de permanência no tratamento de 06 semanas, e nenhum paciente completou a metade do tempo de

tratamento, com 100% de abandono até a 12ª semana. Ambos são índices bastante elevados de perda, mas observa-se uma diferença muito acentuada entre os grupos.

Em estudos anteriores, as taxas de abandono também foram mais expressivas na CBZ que no placebo. Apenas 8% dos participantes em uso de CBZ completaram os 12 meses de tratamento no ensaio de Mueller e colaboradores (1997)¹³, enquanto no placebo a quantidade foi de 50%. Em Kranzler e colaboradores (1995)¹¹ a diferença foi menos pronunciada, mas também favorável ao placebo com 65% pacientes que concluíram o tratamento, contra 55% na CBZ.

A BSP apresentou menor taxa de abandono que o placebo em ensaios clínicos prévios¹²⁰⁻¹²⁵. As taxas de abandono variaram de 71% placebo e 70% BSP de perdas em 12 semanas de tratamento¹²² a 64% placebo e 20% BSP de perdas em 08 semanas de intervenção.

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

A motivação para tornar-se abstinência tem sido apontada como um importante fator preditivo para o sucesso do tratamento¹⁵¹. Diferente de outros estudos^{120,122,125} não foi adotada como critério de seleção da nossa amostra, a exigência da manifestação expressa por parte do paciente em tornar-se abstinência. Deste modo, é possível que a motivação para continuar o tratamento não tenha sido alta. Corroboram

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

para esta hipótese, o fato de que quase 30% dos pacientes da amostra, abandonaram antes de completar a primeira semana, e o fracasso em estabelecer contato com os desistentes para investigar o motivo da descontinuação.

Também não foi adotado o tratamento psicossocial juntamente com as intervenções do estudo como em outros ensaios^{11,122,123,126}. Embora permitido, nenhum participante da amostra estava em acompanhamento com abordagem psicossocial durante a pesquisa. O tratamento psicossocial é associado com maior retenção no tratamento medicamentoso de prevenção de recaídas¹⁵².

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

As implicações dessas altas taxas de abandono resultam principalmente no favorecimento da formação de vieses. Como os grupos estiveram expostos a períodos distintos de tratamento, é possível a ocorrência de uma situação de desigualdade entre as intervenções, na intensidade de tratamento em que cada grupo esteve

exposto. Outro problema é a possibilidade do melhor resultado do grupo placebo estar associado a um viés, no qual os grupos farmacológicos tenham aumentado a probabilidade de abandono da amostra. Nesse caso, os pacientes que permaneceram no tratamento com placebo, poderiam ser também os mais prováveis à boa resposta terapêutica, devido a alguma outra razão não controlada no estudo.

6.4 O Efeito Placebo na Prevenção de Recaídas

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

Por outro lado, outros ensaios clínicos para prevenção de recaídas no alcoolismo têm encontrado resultados próximos às das intervenções com tratamento ativo¹⁵³, e com taxas de respostas da intervenção com placebo maiores que às observadas em outros transtornos psiquiátricos, como por exemplo, a depressão e a esquizofrenia^{85,153-155}. O estudo de metanálise conduzido por Moore e Aubin (2012)¹⁵¹ avaliando uma amostra de 2082 participantes tratados com placebo, mostrou que 18% desses pacientes estavam abstêmios ao final da intervenção. Quando comparados com o tratamento com acamprosato e naltrexona, o acamprosato produziu abstinência em 23% dos pacientes contra 15% dos tratados com placebo, e a naltrexona alcançou abstinência em 35% dos pacientes, contra 30% dos tratados com placebo. Em nosso

trabalho, o placebo foi eficaz em produzir abstinência ao final do tratamento em 33% dos pacientes, índice próximo dos dados apresentados acima.

Outro dado relevante relacionado aos ensaios clínicos de alcoolismo é a correlação negativa entre o tamanho do efeito do tratamento para produzir abstinência e as taxas de respostas ao placebo¹⁵³. Ou seja, quanto maior a resposta ao placebo em uma amostra, menor será a diferença entre os resultados positivos dos grupos de tratamento com fármacos e do placebo. Este foi o caso da nossa amostra, que apresentou altas taxas de resposta ao placebo.

O efeito placebo é a denominação utilizada para descrever várias e diferentes respostas produzidas por genuínos eventos psicobiológicos que ocorrem devido ao contexto terapêutico¹⁵⁶. Os mecanismos subjacentes ao efeito placebo são variados e envolvem aspectos psicológicos (relacionados ao condicionamento respondente e operante) e neurobiológicos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Alguns desses mecanismos presentes no tratamento outras doenças já foram identificados, e envolvem circuitos de receptores que são ativados tanto através das drogas terapêuticas, como por meio de estímulos sociais condicionados disponíveis no contexto terapêutico.

Esses mecanismos ainda não são amplamente compreendidos no tratamento do alcoolismo, mas suspeita-se que a motivação para o tratamento e a supervisão produzem efeitos que modificam os resultados do tratamento¹⁵¹.

6.5 Limitações do estudo

Este estudo foi cuidadosamente planejado e desde a concepção do projeto foram adotadas medidas para controlar vieses e efeitos de confusão, de modo a garantir a validade interna e externa dos resultados. Entretanto, esses esforços foram

insuficientes para evitar os prejuízos provocados pelas adversidades encontradas ao longo da pesquisa.

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

Os outros estudos que avaliaram a BSP ou CBZ na prevenção de recaídas também apontaram o tamanho amostral como limitação de seus respectivos estudos, que variou de 29¹³ a 64 participantes¹²⁴. A exceção foi o estudo de Fawcett e colaboradores (2000)¹²³ que avaliou 156 pacientes, entretanto o tempo de recrutamento foi de 05 anos.

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

É razoável suspeitar que o tamanho amostral e as perdas de seguimento também tenham contribuído para o aparecimento de possíveis erros β , ou falsos negativos. Quando comparados com a literatura, observamos que alguns resultados

do estudo divergem dos dados de relativa robustez encontrados na literatura, como por exemplo, os resultados contrários à CBZ na fissura e sintomas de abstinência. Dada as fragilidades dos achados do estudo anteriormente discutidas, é plausível a desconfiança da interferência de vieses e efeitos de confusão alterando o efeito dos resultados acima citados e de outros achados do estudo.

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

6.6 Considerações Finais

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

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

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

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

ESTUDO 02

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

OBJETIVOS

7 OBJETIVOS

7.1 Objetivo Principal

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

7.2 Objetivos Secundários

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

8 MÉTODOS

8.1 Desenho do Estudo

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

8.2 Busca da Literatura

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

8.3 Seleção dos Artigos

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

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

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

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

8.4 Seleção e Extração dos Dados

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

Os dados extraídos foram:

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

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

Muitos dados de interesse foram apresentados somente em forma de gráficos sem a representação numérica. Para que esses resultados fossem incluídos na metanálise, foi empregado o método de extração descrito e validado por Oliveira e colaboradores (2003)¹⁵⁹. Os gráficos foram identificados, digitalizados e ampliados em 1600% para aumentar a precisão da aferição. O software utilizado foi o Adobe Photoshop CS5.1 (Adobe Systems Incorporated, USA), que também possibilitou a identificação das coordenadas de cada ponto no gráfico através da projeção do cursor nos eixos X e Y. Os valores das coordenadas foram importados para o Excel® (Microsoft Corporation) e realizados os cálculos necessários para transformação em dados numéricos.

8.5 Análise da qualidade metodológica e evidência científica dos estudos

Os avaliadores independentes analisaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão utilizando a Escala de Jadad¹⁶⁰, que avalia três aspectos considerados críticos para um estudo bem desenhado e executado, que são: (i) o estudo foi randomizado? (ii) o estudo foi descrito como duplo cego? (iii) foram descritas as retiradas e abandonos do estudo? A pontuação foi feita da seguinte forma: um ponto para uma resposta positiva e um ponto foi deduzido se a

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

8.6 Síntese e Análise dos Dados

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

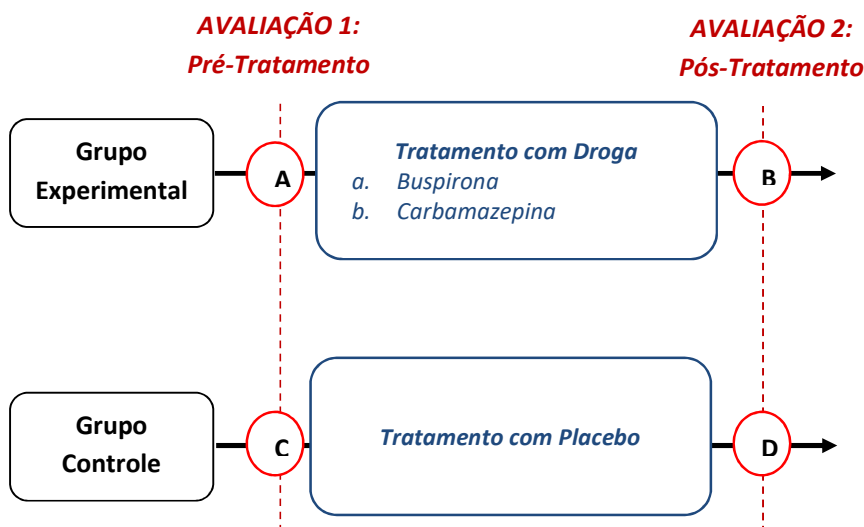
A análise dos dados foi feita inicialmente com a análise descritiva das características dos estudos, pacientes, procedimentos, das intervenções e os desfechos encontrados. Devido à diversidade do tipo e da quantidade de variáveis aferidas em cada estudo, foi estabelecido que a análise estatística fosse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

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

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

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

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



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

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

dados heterogêneos. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de heterogeneidade ($\alpha=0,05$) e a inconsistência entre os estudos foi quantificada usando o teste I^2 de Higgins¹⁶¹. Esse teste descreve a proporção da variância entre os estudos que não é devida a chance; $I^2 < 25,0\%$ e $I^2 > 50\%$ refletem respectivamente, baixa e alta inconsistência.

A análise de dados estatísticos foi realizada pelos softwares *WinPEPI*¹⁶², *Comprehensive Meta-análisis* versão 2¹⁶³ e *RevMan*⁴³.

RESULTADOS

9 RESULTADOS

9.1 Seleção dos Estudos

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

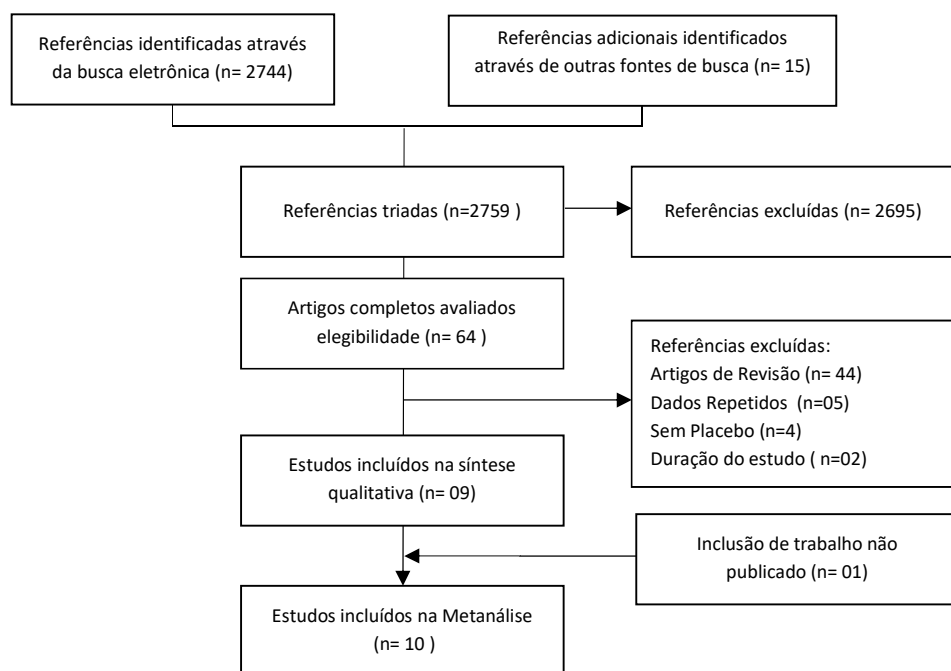


Figura 10. Diagrama de fluxos da seleção dos artigos da metanálise.

9.2 Características dos Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Estudos com uso de Buspirona.

† Estudos com uso de Carbamazepina.

I = Incompleto.

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

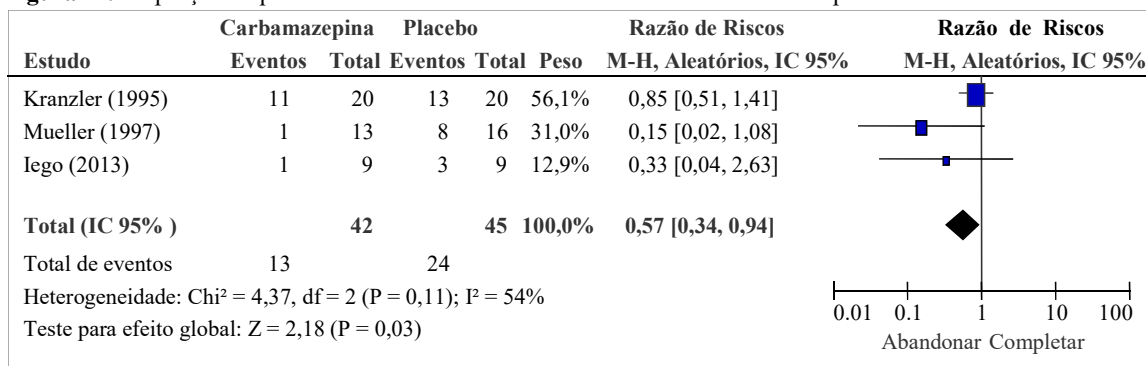
Medida	k	N (Ativo/placebo)	RR-MH/DMP (IC 95%)	Z (p)	Teste de Homogeneidade		
					Q	p	I ²
<i>Carbamazepina</i>							
Intensidade no consumo de álcool	3	87 (42 / 45)	-0,59 (-1,03, -0,16)	-2,67 (0,01)	4,84	0,09	59%
Proporção de pacientes que não abandonaram o estudo	3	87 (42 / 45)	0,57 (0,34, 0,94)	2,18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

9.4 Resultados dos Estudos com Uso da Carbamazepina

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

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

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

Figura 11. Proporção de pacientes abandonaram o estudo tratados com carbamazepina.

9.5 Resultados dos Estudos da Buspirona

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

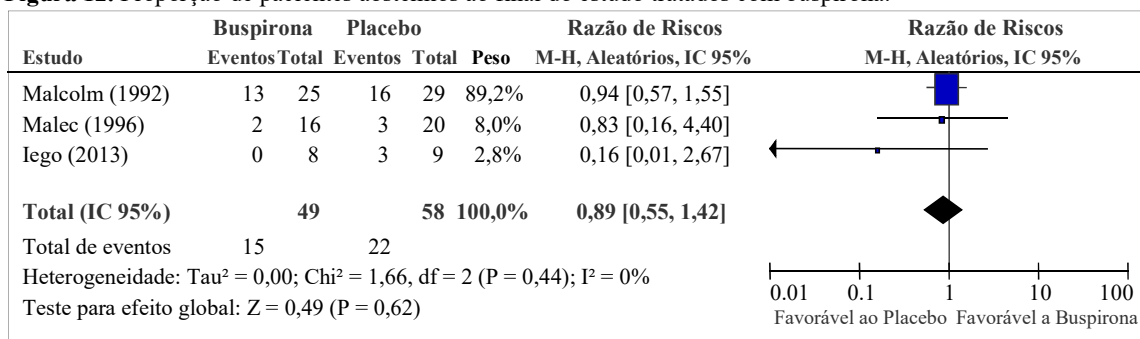
A metanálise não conseguiu produzir dados indicativos de que o tratamento com a BSP possa auxiliar o paciente dependente de álcool a manter a abstinência. As duas variáveis associadas a essa meta terapêutica foram a proporção de abstêmios ao final do tratamento e a diferença do tempo médio para o primeiro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

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

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

Dos três estudos incluídos para a análise da proporção de abstêmios^{124,125} (IEGO e cols., 2013) e dos 04 incluídos para o primeiro consumo de álcool^{122,124,126} (IEGO e cols., 2013), somente os participantes do estudo de Malec e colaboradores (1996)¹²⁵ não estavam em abstinência no início do estudo. Entretanto, conforme ilustrado na figura 12 esse estudo teve peso reduzido na análise e teve a mesma direção dos demais.

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



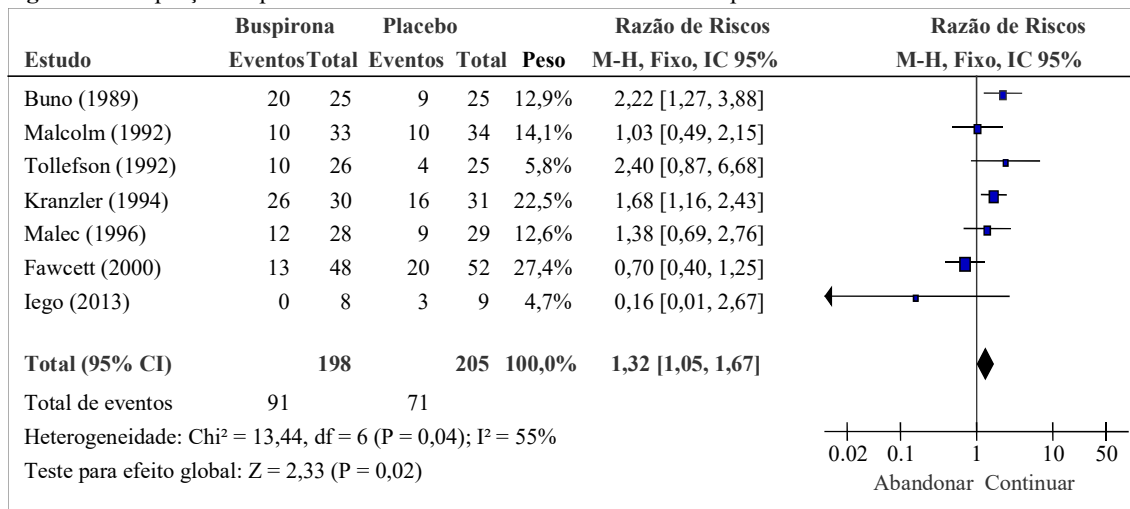
Já para a outra meta terapêutica, os resultados das análises nas medidas do número de dias de consumo de álcool e da intensidade de consumo de álcool, foram sugestivos de que o tratamento com a BSP pode auxiliar o paciente alcançar o controle sobre o consumo moderado de álcool.

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

quantidade ingerida por pacientes tratados com placebo (DMP= - 0,74; IC 95%: -1,01 a -0,48; $p<0,01$).

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

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

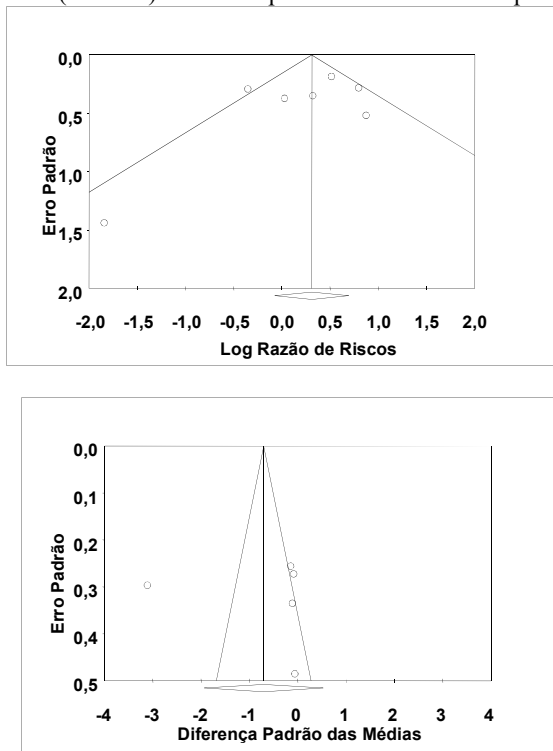


Os sintomas de ansiedade e de depressão comórbidos ao alcoolismo também foram diminuídos após o uso da BSP nos estudos avaliados. A intervenção com BSP para prevenir recaídas em alcoolistas, produziu paralelamente as reduções das

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

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

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



DISCUSSÃO

10 DISCUSSÃO

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

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

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

Não foi possível avaliar o uso da CBZ para alcançar abstinência, porque dos três artigos selecionados para a metanálise, somente o estudo de Kranzler e colaboradores (1995)¹¹ não investigou nenhuma medida de abstinência. Por este motivo, as medidas de análise presentes nos outros trabalhos não puderam preencher o critério do número mínimo de 03 estudos para realização da metanálise.

Resultados desses estudos avaliados individualmente não indicaram nenhum dado favorável ao uso da CBZ para tornar o indivíduo abstêmio. Em ambos, a CBZ não produziu resultados melhores que o placebo nas proporções de abstêmios ao final do estudo, nem no tempo para o primeiro consumo de álcool¹³ (IEGO e cols., 2013).

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

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

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

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

Para concluir com segurança que a BSP é efetiva em produzir o controle sobre o consumo de álcool, teríamos que também avaliar outras medidas que não foram possíveis de serem incluídas na metanálise. Essas medidas incluem dados de frequência e duração do consumo de intensidade nociva, como a quantidade de episódios e o tempo necessário para recaídas no beber pesado, no beber por dias consecutivos e na intoxicação.

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

Por exemplo, a CBZ retardou o tempo para o primeiro episódio de beber pesado em relação ao placebo¹³, e obteve modesta superioridade em diminuir a quantidade de dias de consumo de álcool, mas sem alcançar significância estatística¹¹. Em nosso ensaio clínico (IEGO e cols., 2013), os resultados foram desfavoráveis à CBZ nessas duas medidas referidas acima. Por outro lado, foi capaz a CBZ de reduzir a gravidade da dependência de álcool na comparação com o placebo, com resultado melhor que a BSP, no nível de tendência à significância.

No ensaio clínico randomizado conduzido por Kranzler e colaboradores (1994)¹²², a BSP ampliou o tempo de recaída dos pacientes para o primeiro episódio de consumo pesado de álcool. Os tempos para a ocorrência dos primeiros episódios de beber pesado, beber por 05 dias consecutivos e intoxicação foram investigados por Malcolm e colaboradores (1992)¹²⁴, e os autores não encontraram diferenças significativas entre a BSP e placebo.

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

Nos estudos de eficácia de intervenção medicamentosa na prevenção de recaídas do alcoolismo, é frequente a avaliação de outras variáveis além daquelas diretamente relacionadas ao consumo de álcool, mas que são consideradas medidas indiretas da eficácia do tratamento com alcoolismo.

Por exemplo, Kravitz e colaboradores (1999)¹⁶⁴ apontam que a taxa de abandono do tratamento é uma importante variável relacionada ao sucesso da intervenção no alcoolismo, porque a permanência do paciente no tratamento é associado com a abstinência, a medida primária de eficácia. Quanto mais tempo o paciente permanece no tratamento, menor o consumo de álcool^{122,164}.

A metanálise revelou que o uso da BSP aumentou em mais de 30% a probabilidade do paciente continuar o tratamento em relação ao placebo. Este é um dado relevante e animador, considerando que as taxas de abandono do tratamento são elevadas entre alcoolistas⁹, e os medicamentos de primeira escolha para o alcoolismo tem desempenho semelhante ao placebo em manter o paciente no tratamento. No estudo de metanálise envolvendo o uso do acamprosato e da naltrexona no tratamento de dependentes de álcool, ambas as drogas falharam em evitar o abandono do tratamento na comparação com placebo¹⁶⁵.

Por outro lado, nossos resultados indicaram que o uso da CBZ aumenta a probabilidade do paciente abandonar o tratamento do alcoolismo em comparação ao uso de placebo. Uma hipótese para esse achado pode ser a presença de efeitos colaterais da CBZ. No estudo de Mueller e colaboradores (1997)¹³, 03 pacientes com uso CBZ descontinuaram o estudo por conta de efeitos colaterais, enquanto nenhum placebo descontinuou por esse motivo. Em relação as outras razões para descontinuação do tratamento, os dois grupos foram idênticos. Na população avaliada por Kranzler e colaboradores (1995)¹¹, os efeitos colaterais foram relatados por 65% CBZ contra 35% placebo ($p=0,04$).

Existem outras medidas adicionais que também são associadas à eficácia do tratamento do alcoolismo, pela possível relação como antecedente e/ou resultante do comportamento de beber. Nenhuma dessas medidas pôde ser incluída na metanálise

do tratamento com a CBZ, mas as seguintes medidas se encontraram elegíveis para investigação dos efeitos do uso da BSP: a intensidade da fissura de álcool, a gravidade da dependência ao álcool, e as intensidades dos sintomas de ansiedade e de depressão.

O resultado das análises dos estudos selecionados indicou que o tratamento com BSP diminuiu a intensidade da fissura de álcool e a gravidade da dependência ao álcool. Tem sido aceito que ambas as medidas se correlacionam negativamente com o controle sobre o beber^{8,14,34}, e portanto, quanto menor a fissura ou a dependência, maior o controle sobre o beber. Ambas também são construtos que se referem às medidas adotadas nos critérios diagnósticos da dependência de álcool¹⁴, e em diversas situações pode figurar entre os fatores causais para o comportamento de beber. Por exemplo, hipóteses sugerem que o estágio de fissura no ciclo do vício, seria o elemento chave para a recaída e define a adicção como um transtorno crônico de recaídas hipóteses³⁴.

As outras medidas adicionais também foram favoráveis à BSP, que mostrou a intervenção na prevenção de recaídas com o fármaco produziu paralelamente a diminuição das intensidades dos sintomas de ansiedade e de depressão. Esses sintomas são muito prevalentes em pacientes alcoolistas^{147,148}, admite-se possível relação causal com o alcoolismo e são reconhecidos fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico^{149,150,152}.

É possível benefícios isolados em somente um dos índices avaliados (fissura ao álcool, gravidade da dependência de álcool, sintomas depressivos e sintomas ansiosos), possam não corresponder a melhora da situação de consumo de álcool, ou ainda, produzir abstinência ou controle do consumo moderado de álcool. Entretanto, a melhora desses índices conjuntamente, associada às reduções das taxas de

abandono do tratamento, e dos índices de frequência e intensidade de consumo de álcool, fornecem indícios mais robustos de que a BSP pode beneficiar o paciente a alcançar o controle sobre o consumo de álcool.

10.4 Comparação com outras Drogas

Estudos de metanálises realizadas avaliando o efeito da naltrexona e acamprosato na prevenção de recaídas deram suporte ao uso desses medicamentos no tratamento do alcoolismo^{165,166}. O acamprosato demonstrou eficácia em manter a abstinência e prolongar o período para o retorno ao consumo de álcool^{165,166}, sendo necessário o tratamento de 12 pacientes para evitar 01 episódio de recaída¹⁵¹.

Na metanálise mais recente, a naltrexona não conseguiu mostrar eficácia em manter abstinência¹⁵¹, mas revisões anteriores a naltrexona já mostrou superioridade na proporção de pacientes abstêmios e de não reincidentes ao consumo pesado de álcool¹⁶⁵, na diminuição do número de dias de consumo de álcool e em adiar o primeiro episódio de consumo de álcool¹⁶⁶. O número necessário ao tratamento foi de 17 pacientes para evitar um episódio de recaída¹⁶⁶. Entretanto, falhou em diminuir a intensidade no consumo de álcool^{165,166} e em evitar o abandono do tratamento¹⁶⁵. Outras medidas de efeito do tratamento desses dois fármacos sobre a de situação de abstinência ou controle do consumo moderado de álcool não foram apresentadas nestes artigos.

Ao contrário do acamprosato e da naltrexona, os dados disponíveis até o momento não apoiam a elegibilidade do uso BSP ou da CBZ para manter o indivíduo abstêmio de álcool. Entretanto, para a situação de controle do consumo, parece haver certo equilíbrio nos benefícios oferecidos pela BSP, acamprosato e naltrexona,

quando se observa as evidências disponíveis nas metanálises desses fármacos comparados com placebo (Tabela 08).

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

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

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

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

Como apresentado na tabela 08, todas as medidas disponíveis para o tratamento com acamprosato foram também avaliados pela BSP, e ambas obtiveram resultados análogos. Não há resultados de metanálises avaliando a sobrevida e proporção de recaídas ao beber pesado desses fármacos; e ambos mostraram superioridade ao placebo na diminuição da frequência e da intensidade de consumo de álcool, bem como na redução da taxa de abandono do tratamento.

Na comparação com a naltrexona, esta última mostrou eficácia no adiamento do retorno do beber pesado e na proporção de reincidentes do beber pesado. Não houve dados da BSP para essas medidas. A BSP foi eficaz em manter paciente no tratamento, enquanto a naltrexona falhou em evitar o abandono. E embora ambos os fármacos tenham apresentado dados favoráveis na redução da intensidade de

consumo de álcool em pelo menos um estudo, a naltrexona não foi bem sucedida na revisão mais recente e com maior tamanho amostral¹⁸.

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

No entanto, diante do suposto equilíbrio entre o acamprosato e naltrexona no controle sobre o consumo de álcool, é possível ainda que a BSP ainda possa ser uma opção farmacológica útil. Particularmente quando a meta terapêutica for o controle do consumo de álcool, e o tratamento convencional se mostrar ineficaz ou inviável. Essa sugestão é validada também pelos efeitos benéficos da BSP na redução de sintomas depressivos, ansiosos, na gravidade da dependência e na fissura, que não puderam ser comparados com as demais drogas porque não há dados disponíveis. Entretanto, faz-se necessária a realização de estudos para avaliar o efeito do tratamento com a BSP nesses subgrupos.

Devido à carência de estudos e de dados disponíveis até o momento envolvendo o uso da CBZ, torna-se prematuro o julgamento do efeito desta droga na

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

prevenção de recaídas na comparação com outros fármacos. Sugerimos a realização de novos estudos com este propósito.

10.5 Diferença entre os estudos e Risco de Vieses

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

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

Não é possível garantir a inexistência de viés de publicação. Além das evidências de heterogeneidade, é de se estranhar também a existência de apenas 09 estudos elegíveis para a metanálise (07 BSP e 02 CBZ), todos publicados entre 1989 e 2000. Em pelo menos um estudo de revisão, foram incluídos 51 estudos relacionados ao tratamento com acamprosato e naltrexona, publicados entre 1990 e 2013¹⁵³. É possível que o pequeno número de estudos publicados com BSP e CBZ tenha decorrido por um desinteresse dos pesquisadores pelo estudo dessas drogas. Mas é ainda mais provável uma possível existência de pesquisas realizadas com essas drogas ao longo desse período e que não foram publicadas, seja por questões metodológicas ou pela inexistência de resultados positivos.

É possível também que esta heterogeneidade seja verdadeira e resultante das reais diferenças entre os estudos. Por exemplo, os estudos não foram uniformes em algumas variáveis que reconhecidamente alteram o efeito do tratamento. Por exemplo, alguns estudos também fizeram uso de intervenções psicossociais em todos os grupos de comparação^{11,122,123,126}, a duração do tratamento variou consideravelmente entre os estudos (02 a 12 meses) e nem todos os estudos incluíram o desejo expresso do paciente em tornar-se abstêmio como critério para seleção da amostra^{120,122,125}.

Outro possível confundidor pode ser oriundo do fato de que os estudos selecionados utilizaram amostras muito pequenas. Exceto pelo trabalho de Fawcett e colaboradores (2000)¹²³ que envolveu 156 participantes, as amostras envolveram um número pequeno de participantes (total da amostra entre 29 e 64 participantes) e apresentaram o tamanho amostral como limitação dos estudos. É possível que isto tenha afetado o poder desses estudos, e consequentemente, comprometido a validade dos nossos achados. Aliado ao problema do tamanho amostral, foi escasso também o número de estudos selecionados para a metanálise (principalmente para a CBZ), e ainda menor a quantidade de estudos incluídos em cada análise (entre 03 a 07 estudos).

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

10.7 Considerações Finais

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

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

Outra limitação importante refere-se à insegurança quanto às validades interna e externa deste trabalho pelos potenciais prejuízos advindos dos tamanhos amostrais. Encontramos uma modesta quantidade de estudos elegíveis para a realização da metanálise, cujas amostras incluíram número reduzido de participantes e restrita quantidade de variáveis aferidas em seus resultados. Este cenário restringiu as possibilidades de variáveis selecionadas para análise, que foi executada com a inclusão de um número ainda menor de estudos em cada análise, com características heterogêneas entre si. Este conjunto de fatores comprometeu a robustez de nossos achados e o poder do estudo.

Portanto, os resultados e conclusões do nosso trabalho devem ser avaliados com a devida cautela devido às limitações impostas. Ainda assim, acreditamos que

este trabalho contribuiu para ampliar as evidências disponíveis, e retomar a discussão que parecia inconclusiva acerca do uso desses fármacos no tratamento de prevenção de recaídas.

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

Já estão estabelecidas pela literatura, a eficácia e a preferência das intervenções psicossociais como a primeira escolha no tratamento de recaídas no alcoolismo. Para ampliação dos ganhos e benefícios, é recomendado que este tratamento seja realizado em associação com abordagens farmacológicas, especialmente com o uso do acamprosato, naltrexona ou dissulfiram^{8,9}. Entretanto, esta estratégia não beneficia a todos os pacientes, especialmente àqueles com pronunciados sintomas de abstinência ao álcool e persistentes mesmo após a desintoxicação, presença de *kindling* e de convulsões não relacionadas à síndrome de abstinência, além dos pacientes com comorbidade de depressão ou ansiedade graves^{7,10-13}. Outras opções farmacológicas falharam em produzir benefício superior

ao tratamento convencional e estes subgrupos permanecem desassistidos de um tratamento mais apropriado¹⁶⁷.

Por outro lado, a CBZ e a BSP já apresentaram indícios que os habilitam para serem avaliados como possíveis candidatos, nas opções de tratamento disponíveis para esses subgrupos. Por exemplo, a CBZ tem o efeito de bloquear a progressão de doenças baseadas no modelo *kindling*¹⁶⁸. O alcoolismo caracteriza-se pela cronicidade e recorrência de recaídas, na qual os repetidos episódios de abstinência, principalmente em subgrupos não respondedores ao tratamento, induzem alterações neuroquímicas no cérebro. Estas alterações repercutem em maior gravidade no retorno ao alcoolismo, expresso no uso cada vez maior do álcool e aumento crescente da piora aos efeitos da abstinência¹⁶⁸. Caso a CBZ seja realmente capaz de reduzir padrões de consumo de álcool em pacientes que não se tornaram abstêmios, teremos então uma droga que também terá efeito protetor para as complicações advindas para o caso de possíveis recaídas.

Finalizamos com uma proposta de estratégia de uma intervenção para avaliação de investigações futuras, baseada nas recomendações atuais existentes e ampliada a partir dos nossos resultados. Nos casos em que a meta terapêutica escolhida for o controle do consumo moderado do álcool, e a resposta ao tratamento de primeira escolha for insuficiente ou insatisfatório, avaliar a possibilidade de incluir o uso da BSP ou da CBZ, no gradiente de intervenções possíveis.

Os pacientes com histórico de abandono ao tratamento, comorbidade com depressão ou transtornos de ansiedade, ou com sintomas pronunciados de ansiedade ou depressão não relacionados a abstinência, pode-se avaliar a possibilidade do tratamento com uso de BSP. A CBZ pode ser considerada em pacientes com sucessivas tentativas de desintoxicação, que apresentam convulsões associadas ou

não com a abstinência, ou ainda, naqueles com pronunciados sintomas de abstinência persistentes após a desintoxicação, que podem incluir as alterações do sono, ansiedade e instabilidade do humor. Entretanto, é importante garantir que o paciente esteja participando do tratamento psicossocial, para também diminuir a probabilidade de abandono do tratamento.

CONCLUSÕES

11 CONCLUSÕES

11.1 Estudo 01

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

11.2 Estudo 02

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

- Não foi possível avaliar o efeito da buspirona sobre outras medidas de frequência de consumo de álcool, utilizadas para aferir o controle sobre o consumo moderado.
- O uso de buspirona reduziu o risco do paciente abandonar o tratamento, e diminuiu também a gravidade da dependência de álcool, e a intensidade dos sintomas de ansiedade e de depressão na comparação com placebo.

11 REFERÊNCIAS

1. Brewer RD, Swahn MH. Binge drinking and violence. *JAMA*. 2005 Aug 3;294(5):616–618.
2. World Health Organization. Brazil socioeconomic context alcohol consumption, data source United Nations, data range: 1990-2006. Geneva World Heal. Organ. 2011.
3. Carbenite L. O alcoolismo no Brasil e as dificuldades na área - epidemiologia e prevenção. *J. Bras. Psiquiatr.* 1982;31.
4. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2005;13(spe):888–895.
5. Santana, VS & Almeida Filho N. Aspectos epidemiológicos do alcoolismo. In: *Alcoolismo hoje*. 1990. p. 29–44.
6. Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004 May;26(suppl 1):3–6.
7. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1996 Mar;1:63–7.
8. Swift R. Emerging approaches to managing alcohol dependence. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2007 Mar 1;64(5 Suppl 3):S12-22.
9. World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Geneva World Heal. Organ. 2010.
10. Ait-Daoud N, Malcolm RJ, Johnson B a. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict. Behav.* 2006 Sep;31(9):1628–49.
11. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 1995

- Jun;38(3):203–11.
12. Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *World Health Organization withdrawal. Am. J. Addict.* 2001;10 Suppl:16–23.
 13. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon D a, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997 Feb;21(1):86–92.
 14. Association. A-AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 1994.
 15. Albanese AP. Management of alcohol abuse. *Clin. Liver Dis.* 2012 Nov;16(4):737–62.
 16. OMS. CID-10 *Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.* 1997;1.
 17. Rickels K, Schweizer E. Current pharmacotherapy of anxiety and panic. In: Meltzer, H. Y. 1987.
 18. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004;61:807–816.
 19. Manuscript A. *NIH Public Access.* 2010;12(11):670–684.
 20. Buck KJ, Harris RA. Neuroadaptive responses to chronic ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991 Jun;15(3):460–70.
 21. Bouchery E, Harwood H, Sacks J, Simon C, Brewer R. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006. *Am J Prev Med.* 2011;41(5):516–524.
 22. CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO SAI. 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. 2002;

23. Monteiro AC, Monteiro MA, Santos BR. Detecção do alcoolismo na população geral através do questionário CAGE: O que mudou em cinco anos? *Rev. ABP. APAL*. 1991;13(2):45–48.
24. Almeida LM De, Coutinho ESF. Prevalência de consumo de bebidas alcoólicas e de alcoolismo em uma região metropolitana do Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 1993;27:23–9.
25. RA M-S, JU B. Prevalence of alcohol use disorders and associated factors: a population-based study using AUDIT in southern Brazil. *Addiction*. 2003;98(6):799–804 6p.
26. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, Aquino E, Kawachi I, et al. Alcohol drinking patterns by gender, ethnicity, and social class in Bahia, Brazil. *Rev. Saude Publica*. 2004;38(1):45–54.
27. Lima CT, Freire ACC, Silva APB, Teixeira RM, Farrell M, Prince M. Concurrent and construct validity of the audit in an urban Brazillian sample. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(6):584–589.
28. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br. J. Pharmacol.*. 2008 May;154(2):299–315.
29. Heilig M, Goldman D, Berrettini W, O'Brien CP. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. *Nat. Rev. Neurosci*. 2011 Nov;12(11):670–684.
30. Stahl SM. *Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 3ª Ed. 2010.
31. Kandel ER. *JHSTMJ. Principles of Neural Science*. 5ª Ed. 2013.
32. Stahl SM. *Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas*. 2002.
33. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci*. 1992 May;13(C):177–184.
34. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):217–38.

35. Liu X, Weiss F. Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotropin-releasing factor and opioid mechanisms. *J. Neurosci.* 2002;22(18):7856–61.
36. Chrousos GP, Gold PW. The Concepts of Stress and Stress System Disorders Overview of Stress Syndrome Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *Jama.* 1992;267(9):1244–52.
37. Health NCC for M. Alcohol Use Disorders: The NICE Guideline on the Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011.
38. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson B a, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J. Biol. Psychiatry.* 2008 Jan;9(1):6–23.
39. M.A. S. Alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009;373(9662):492–501.
40. Health AR. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Alcohol and development in youth: a multi-disciplinary overview. 2005;
41. Achunine G, Taylor DM. Drugs for alcohol dependence. *Medicine (Baltimore).* 2012 Dec;40(12):686–687.
42. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2004;18(3):293–335.
43. Amato L, Davoli M, Vecchi S, Ali R, Farrell M, Faggiano F, et al. Cochrane systematic reviews in the field of addiction: what's there and what should be. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Jan 15;113(2–3):96–103.
44. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ. BAP updated guidelines: Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: Recommendations from BAP. *J.*

- Psychopharmacol. 2012;26(7):899–952.
45. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*. 2002 Mar;97(3):265–77.
 46. Berglund M, Thelander S, Salaspuro M, Franck J, Andréasson S, Ojehagen A. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003 Oct;27(10):1645–56.
 47. Swan GE, Jack LM, Ward MM. Subgroups of smokers with different success rates after use of transdermal nicotine. *Addiction*. 1997 Feb;92(2):207–17.
 48. Arch RES. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH three-year drinking outcomes. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998 Sep;22(6):1300–11.
 49. Ferri M, Amato L, Davoli M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence (Review) Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *Cochrane Collab.* 2009;3(3):10–12.
 50. Luty J. What works in alcohol use disorders? *Adv. Psychiatr. Treat.* [Internet]. 2006 Jan 1;12(1):13–22.
 51. Martin GW, Rehm J. The effectiveness of psychosocial modalities in the treatment of alcohol problems in adults: A review of the evidence. *Can. J. Psychiatry.* 2012 Jun;57(6):350–358.
 52. Feeney GFX, Connor JP, Young RMD, Tucker J, McPherson A. Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: A single centres' experience with pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol.* 2006;41(3):321–327.
 53. Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet.* 2009 Jun 27;373(9682):2247–2257.
 54. Castro LA, Baltieri DA. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004 May;26(suppl 1):43–46.

55. Rosenthal RN, Gage A, Perhach JL, Goodman AM. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence. *J Addict Med.* 2008;2(1):40–50.
56. Yahn SL, Watterson LR, Olive MF. Safety and efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Subst. Abuse.* 2013 Jan;6:1–12.
57. Rösner, S.; Hackl-Herrwerth, A.; Leucht, S.; Lehert, P.; Vecchi, S.; Soyka, M. Acamprosate for alcohol dependence. 2010;9:1–118.
58. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004 Jan;28(1):51–63.
59. Bouza C, Angeles M, Magro A, Muñoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction.* 2004 Jul;99(7):811–28.
60. Kranzler HR, Gage A. Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients: Summary of results from three pivotal trials. *Am. J. Addict.* 2008 Jan;17(1):70–76.
61. Dranitsaris G, Selby P, Negrete JC. Meta-analyses of placebo-controlled trials of acamprosate for the treatment of alcohol dependence: Impact of the combined pharmacotherapies and behavior interventions study. *J. Addict. Med.* 2009 Jun;3(2):74–82.
62. Koeter MWJ, Brink W van den, Lehert P. Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2010;39(3):218–226.
63. Mason BJ, Lehert P. Acamprosate for Alcohol Dependence: A Sex-Specific Meta-Analysis Based on Individual Patient Data. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012 Mar;36(3):497–508.
64. Heilig M, Goldman D, Berrettini W, Brien CPO, O'Brien CP. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011 Nov 1;12(11):670–684.

65. Mann K, Lehert P, Morgan MY. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 Jan;28(1):51-63. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(1):51–63.
66. Bouza C, Magro A, Muñoz A, JM A. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review [corrected] [published erratum appears in *ADDICTION* 2005 Apr;100(4):573]. *Addiction*. 2004;99(7):811–828 18p.
67. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Sao Paulo Med. J.* 2010 Jan;128(6):379.
68. Ray L a, Chin PF, Miotto K. Naltrexone for the treatment of alcoholism: clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2010 Mar;9(1):13–22.
69. Johnson B. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. 2008;75.
70. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H, Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011 Oct;35(10):1749–1758.
71. Brewer C. El disulfiram supervisado es más eficaz en el alcoholismo que la naltrexona o el acamprosato e incluso la psicoterapia: como funciona y por qué es importante. *Adicciones Rev. socidroalcohol*. 2005;285–296.
72. Laaksonen E, Koski-Jännes a, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(1):53–61.
73. Petrakis I, Ralevski E, Nich C, Levinson C, Carroll K, Poling J, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2007 Apr;27(2):160–165.
74. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Rabinowitz AR, et al.

- A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict. Behav.* 2008 May;33(5):651–667.
75. Sousa A, De Sousa A De. Naltrexone versus disulfiram: a one year follow up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol.* 2004;40.
 76. Sousa A De, Sousa A De. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2005;40(6):545–548.
 77. Sousa AA De, De SJ, Kapoor H, Sousa J De, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008;34(4):460–463.
 78. Sousa A De, Sousa A De. An open randomized trial comparing disulfiram and naltrexone in adolescents with alcohol dependence. *J. Subst. Use.* 2008;13(6):382–388.
 79. Sousa A De. The Pharmacotherapy of Alcohol Dependence: A State of the Art Review. *Mens Sana Monogr.* 2010 Jan 1;8(1):69.
 80. Brewer C. Supervised disulfiram is more effective in alcoholism than naltrexone or acamprosate - or even psychotherapy: how it works and why it matters. *Adicciones.* 2005;17(4):285.
 81. Azrin NH, Sisson RW, Meyers R, Godley M. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry.* 1982;13(2):105–112.
 82. Mason BJ. Rationale for combining acamprosate and naltrexone for treating alcohol dependence. *J. Stud. Alcohol Suppl.* 2005;15(15):148–156.
 83. Results N, Questions N. Evidence-Based Treatments for Alcohol Dependence. *J. Am. Med. Assoc.* 2006;295(17):2005–2006.
 84. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003;60(1):92–

- 99.
85. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: The COMBINE study: A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2006;295(17):2003–2017.
86. Perrenoud LO, Ribeiro M. *Etiologia dos Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias Psicoativas*. 2011.
87. Ramos SDP, Woitowitz AB. [From one beer with friends to alcohol dependence: a synthesis about our knowledge of this path]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004 May;26 Suppl 1(Supl I):S18-22.
88. Hough CJ, Irwin RP, Gao XM, Rogawski MA, Chuang DM. Carbamazepine inhibition of N-methyl-D-aspartate-evoked calcium influx in rat cerebellar granule cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996 Jan;276(1):143–9.
89. Mayo-Smith MF. *Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal: A Meta-analysis and Evidence Based Practice Guideline*. 1997;278(2).
90. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010 Apr;35(2):153–67.
91. Eyer F, Schreckenber M, Hecht D, Adorjan K, Schuster T, Felgenhauer N, et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol.* 2011; 46(2):177–184.
92. Kalyoncu ÖA, Beyazyürek M, Kuru L, Solukçu R, Yazman Ü. Double-blind comparative trial with carbamazepine vs diazepam treatment of alcohol withdrawal. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996 Jun [cited 2013 Oct 14];6(3):1–2.
93. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am. J. Psychiatry.* 1989 May 1;146(5):617–621.
94. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker

- WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol Alcohol*. 1992 Mar;27(2):153–8.
95. Malcolm R, Myrick H. The differential effects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification. *Am. J.* 2002;141–150.
 96. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J. Gen. Intern. Med.* 2002 May;17(5):349–55.
 97. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacologica*. 2000;149:327–344.
 98. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: A review of the clinical data. *CNS Drugs*. 2004;18(8):485–504.
 99. Deitrich R a, Dunwiddie T V, Harris R a, Erwin VG. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol. Rev.* 1989;41(4):489–537.
 100. POST RM. Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illness. In MELTZER, H. Y. (ed.) *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York Raven Press. 1987;
 101. Strahlendorf HK, Strahlendorf JC. Ethanol suppression of locus coeruleus neurons: relevancy to the fetal alcohol syndrome. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1983;5(2):221–224.
 102. Selvage D. Roles of the Locus Coeruleus and Adrenergic Receptors in Brain-Mediated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Intracerebroventricular Alcohol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012;36(6):583–589.
 103. Atigari O V, Kelly A-M, Jabeen Q, Healy D. New onset alcohol dependence linked to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2013;25(2):105–9.

104. L. Ruby C, A. Adams C, J. Knight E, Wook Nam H, Choi D-S. An Essential Role for Adenosine Signaling in Alcohol Abuse. *Curr. Drug Abus. Rev.* 2010;3(3):163–174.
105. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: A pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(3):323–330.
106. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex Sodium (Depakote) for Alcohol Withdrawal and Relapse Prevention. *J. Addict. Dis.* 2002;21(2):55–64.
107. Leverett JP, Lassiter KS, Buchanan GM. Correlations for the Stroop Color and Word Test with measures of reading and language achievement. *Percept Mot Ski.* 2002;94(2):459–466.
108. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9370):1677–1685.
109. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction.* 2008;103(12):2035–2044.
110. Flórez G, García-Portilla P, Álvarez S, Saiz PA, Nogueiras L, Bobes J. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008;32(7):1251–1259.
111. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A Multi-site randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;
112. Andreatini R, Boerngen-Lacerda R, Filho DZ, Andreatini R, Boerngen-Lacerda, R, Filho DZ. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr.* v. 23, n. 4, p. 233-42, 2001. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2011;
113. Ferreira PB, Santos ÍM de S, Freitas RM de. Aspectos farmacológicos, efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores da buspirona. *Rev. Ciencias Farm. Basica e Apl.* 2012;33(2):171–179.
114. KL G, Ward A. Buspirona. A preliminary review of its pharmacological properties

- and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs*. 1986;32:114–129.
115. Loane C, Politis M. Buspirone: What is it all about? *Brain Res*. 2012 Jun 21;1461:111–118.
 116. Graeff FG. *Medicamentos ansiolíticos*. 1999.
 117. McBride, W. J.; Murphy, J. M.; Lumeng, L.; Li TK. *Recent Developments in Alcoholism: Treatment Research*. 1989.
 118. Naranjo, C. A; Sellers EM. Serotonin uptake attenuate ethanol intake in problem drinkers. New York Plenum Press. 1990;7:255–266.
 119. Sari Y, Johnson VR, Weedman JM. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: From animal models to clinics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2011 Jan;98(C):401–43.
 120. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology*. 1989 Jan;22(SUPPL. 1):49–59.
 121. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Tollefson SL. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1):19–26.
 122. Kranzler Burleson, J, Del Boca, F, Babor, T, Korner, T, Brown, J, Bohn, M. H. Buspirone treatment of anxious alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:720–731.
 123. Fawcett J, Kravitz HM, McGuire M, Easton M, Ross J, Pisani V, et al. Pharmacological treatments for alcoholism: Revisiting lithium and considering buspirone. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2000 May;24(5):666–674.
 124. Malcolm R, Anton RF, Randall CL, Johnston A, Brady K, Thevos A. A Placebo-Controlled Trial of Buspirone in Anxious Inpatient Alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 1992 Dec;16(6):1007–1013.
 125. Malec E, Malec T, Gagne MA, Dongier M. Buspirone in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* . 1996;20(2):307–312.

126. George DT, Rawlings R, Eckardt MJ, Phillips MJ, Shoaf SE, Linnoila M. Buspirone treatment of alcoholism: Age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999 Feb;23(2):272–278.
127. Mallat-Tostes LR. Alcoolismo: rápida indução do “beber controlado” pela associação carbamazepina-buspirona. *J. Bras. Psiquiatr.* 1990;39:285–292.
128. Oliveira IR de, Rocha FP da, Pereira EL, Miranda A de A, Ribeiro MG, Melo A. Combined carbamazepine-buspirone treatment of alcohol dependence. *J. Clin. Psychiatry.* 1993 Dec;54(12):488.
129. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2010.
130. ORGANIZATION W-WH. Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Geneva World Heal. Organ. 1989;
131. C. M. Composite international diagnostic interview (CIDI) - versão para o português. São Paulo Esc. Paul. Med. 1992;
132. Raistrick D, Dunbar G, Davidson R. Development of a questionnaire to measure alcohol dependence. *Br. J. Addict.* 1983;78(1):89–95.
133. Jorge MR, Masur J. The Use of the Short-Form Alcohol Dependence Data Questionnaire (SADD) in Brazilian Alcoholic Patients. *Br. J. Addict.* 1985 Sep;80(3):301–305.
134. Jorge MR, Masur J. Questionários padronizados para avaliação do grau de severidade da síndrome de dependência do álcool. 1986;35.
135. Brunning J, Mumford JP, Keaney FP. Lofexidine in alcohol withdrawal states. *Alcohol Alcohol.* 1986;21(2):167–170.
136. Wang RIH, Wiesen RL, Treul S, Stockdale S. A Brief Anxiety Rating Scale in Evaluating Anxiolytics. 1976;16:99–105.
137. Dupuy HJ. The Psychological General Well-Being (PGWB) Index. *Assess. Qual. Life Clin. trials Cardiovasc. Ther.* 1984;170–183.

138. Hamilton M. A Rating Scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg.* 1960;23(56):56–63.
139. Menezes PR. Validade e confiabilidade das escalas de avaliação em psiquiatria. *Rev. Psiquiatr. Clínica.* 1998;25(5):214–216.
140. Folstein MF, Folstein SE MP. Mini mental state examination: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198.
141. Brucki SMD, Nitrin R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003;61(3 B):777–781.
142. Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. Relapse rates in addiction programs. *J. Clin. Psychol.* 1971;27:455–456.
143. ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Ich Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8(R2). *Int. Conf. Harmon.* 2009;1–24.
144. FULLER RK. Assessment of treatment outcome. *Alcohol Alcohol.* 1991;
145. Dorus W, Ostrow DG, Anton R, Cushman P, Collins JF, Schaefer M, et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA.* 1989;262(12):1646–52.
146. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE, et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996;53(3):217–224.
147. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1990;264(19):2511–2518.
148. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other

- psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997;54(4):313.
149. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009 Mar;66(3):260–266.
 150. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011 May;106(5):906–14.
 151. Moore RA, Aubin HJ. Do placebo response rates from cessation trials inform on strength of addictions? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2012 Jan;9(1):192–211.
 152. Corrêa Filho JM, Baltieri DA. Preditores psicossociais e clínicos de retenção ao tratamento para alcoolismo. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2012 Dec;34(4):413–421.
 153. Litten RZ, Castle IJP, Falk D, Ryan M, Fertig J, Chen CM, et al. The Placebo Effect in Clinical Trials for Alcohol Dependence: An Exploratory Analysis of 51 Naltrexone and Acamprosate Studies. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2013 Jul 24;37(12):2128–2137.
 154. Khan A, Detke M, Khan SRF, Mallinckrodt C. Placebo Response and Antidepressant Clinical Trial Outcome. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2003;191(4):211–218.
 155. Mallinckrodt CH, Zhang L, Prucka WR, Millen BA. Signal detection and placebo response in schizophrenia: parallels with depression. *Psychopharmacol. Bull*. 2010;43(1):53–72.
 156. Finniss D, Kaptchuk T, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):686–695.
 157. Miller FGF, Kaptchuk T. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J. R. Soc. Med*. 2008 May;101(5):222–5.
 158. Kaptchuk TJ, Shaw J, Kerr CE, Conboy LA, Kelley JM, Csordas TJ, et al. “Maybe i made up the whole thing”: Placebos and patients’ experiences in a randomized controlled trial. *Cult. Med. Psychiatry*. 2009 Sep;33(3):382–411.

159. Oliveira IR de, Santos-Jesus R, Po ALW, Poolsup N. Extracting numerical data from published reports of pharmacokinetics investigations: method description and validation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003 Aug;17(4):471–2.
160. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control. Clin. Trials.* 1996 Feb;17(1):1–12.
161. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br. Med. J.* 2003;327(7414):557–560.
162. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2004 Dec 17;1(1):6.
163. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive Meta-analysis Version 2.* 2005;
164. Kravitz HM, Fawcett J, McGuire M, Kravitz GS, Whitney M. Treatment attrition among alcohol-dependent men: is it related to novelty seeking personality traits? *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999 Feb;19(1):51–6.
165. Kranzler HR, Kirk J Van. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: A meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001 Sep;25(9):1335–1341.
166. Rösner S, Leucht S, Leher P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J. Psychopharmacol.* 2008 Jan;22(1):11–23.
167. Nunes EE V., Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence. *JAMA J. Am. Med. ...* 2004;291(15):1887–1896.
168. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res. World.* 1998;22(1):25–33.

Cognitive dysfunction in post-traumatic obsessive–compulsive disorder

Manuela C. Borges, Daniela T. Braga, Sandro Iêgo, Carina C. D'Alcante, Ilduara Sidrim, Maria Cristiana Machado, Paula S. P. Pinto, Aristides V. Cordioli, Maria Conceição do Rosário, Kátia Petribú, Mauro V. Mendlowicz, Jair J. Mari, Eurípedes C. Miguel, Leonardo F. Fontenelle

Objective: To investigate whether patients who develop obsessive–compulsive disorder (OCD) after posttraumatic stress disorder, i.e. post-traumatic OCD (PsT-OCD), display a distinctive neurocognitive pattern of dysfunction.

Methods: Patients with PsT-OCD ($n = 16$), pre-traumatic OCD (PrT-OCD) ($n = 18$), non-traumatic OCD (NonT-OCD) ($n = 67$) and healthy controls ($n = 17$) had their performance compared on the following neuropsychological tests: the Wisconsin Card Sorting Test, the Iowa Gambling Task, the Wechsler Memory Scale Logical Memory, the Brief Visual Memory Test – Revised, and the Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence.

Results: Patients with OCD, as a group, were characterized by poor set-shifting abilities and impaired verbal and visuospatial memories. Impaired set-shifting abilities were found to correlate with the severity of obsessive–compulsive symptoms in all groups of patients with OCD, with the exception of PsT-OCD. Only patients with PsT-OCD were characterized by impaired visuospatial recognition, which was found to correlate with poor set-shifting abilities in this particular group of patients, but not in individuals with other types of OCD or in healthy controls.

Conclusions: Our study suggests that PsT-OCD is associated with a distinctive pattern of neurocognitive dysfunction, thus providing support for a different subtype of OCD.

Key words: obsessive–compulsive disorder, trauma, post-traumatic stress disorder, neuropsychiatry.

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2011; 45:76–85

Leonardo F. Fontenelle (Correspondence)

Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil. Av. Venceslau Brás, 71, Fundos, Botafogo, RJ, Brazil, CEP: 22.290–140. Email: lfontenelle@gmail.com

Manuela C. Borges

Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Daniela T. Braga; Aristides V. Cordioli

Departamento de Psiquiatria; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Sandro Iêgo, Paula S. P. Pinto

Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

Carina C. D'Alcante; Eurípedes C. Miguel

Departamento e Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Ilduara Sidrim; Maria Cristiana Machado; Kátia Petribú

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Brazil

Maria Conceição do Rosário; Jair J. Mari

Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Mauro V. Mendlowicz

Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil

Received 15 July 2010; accepted 23 September 2010.

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is characterized by unwanted and persistent thoughts, images, or impulses (i.e. obsessions) and/or complex behaviours that include, among others, repetitive hand washing, checking, and ordering (i.e. compulsions). In order to meet current DSM-IV-TR diagnostic criteria for OCD, a patient has to exhibit either obsessions and/or compulsions that result in marked anxiety or distress, consume time (take more than 1 h a day), or significantly interfere with the person's normal routine, occupational (or academic) functioning, or usual social activities or relationships [1]. In a recent review of studies that employed the Composite International Diagnostic Instrument as a diagnostic instrument [2], the one month prevalence of obsessive–compulsive disorder in the general population ranged from 0.3 in Brazil to 3.1% in US samples [3].

A number of correlates and potential risk factors associated with the development of OCD have been identified through epidemiological studies, including demographic characteristics (such as age, gender, employment, marital condition, education, race, and socioeconomic status), genetic features (such as familial background), and environmental factors (such as pregnancy and birth complications, substance abuse, and life events, including trauma) [4]. Indeed, the role of environmental factors in the pathogenesis of OCD, particularly life events and traumatic experiences, is still a largely under studied [4,5]. In a two-stage epidemiological study, Valleni-Basile *et al.* [6] found that adolescents who had experienced more undesirable and less desirable life events, as measured by the Codington Life Events Scale for Adolescents, were at higher risk for developing OCD later in life. Likewise, at least three studies found a significant link between victimization and the development of OCD in the general population [7–9]. For instance, experiencing a situation during which the person feared serious injury or death was associated with increased rates of several psychiatric disorders, including PTSD, major depressive episode, agoraphobia, social anxiety disorder, and OCD [7–9]. More strikingly, while PTSD acted as a strong mediator between victimization and most Axis I disorders, in one study rape remained a significant and independent predictor of OCD [8].

Although it had been suggested that traumatic events could shape the expression of OCD, only lately has evidence concerning the validity of a specific post-traumatic subtype of OCD emerged [10–13]. In a recent study, patients who developed OCD after traumatic events were compared to patients with non-trauma-related OCD and found to be characterized by a later age at onset of obsessions, higher prevalence of obsessions with aggressive content; increased levels of 'suicidality', greater severity of depression, anxiety, and aggression, symmetry, and miscellaneous obsessive–compulsive symptoms; increased rates

of mood, anxiety, impulse control and tic disorders, and a positive family history for PTSD, major depressive disorder and generalized anxiety disorder, but not for OCD [14].

Based on these findings, we have proposed that OCD developing after a traumatic event may constitute an etiologically distinct subtype of OCD. To validate this incipient psychiatric phenotype, more studies investigating whether 'post-traumatic' OCD is also associated with particular genetic and neurocognitive characteristics or different treatment outcomes are badly needed [15]. With this in mind, the present study was designed to investigate whether OCD occurring simultaneously or after PTSD (PsT-OCD) is associated with distinctive executive, memory, and intellectual patterns of dysfunction, therefore adding greater validity to its existence. Further, since traumatic events have shown to be particularly detrimental to memory abilities [16,17], we predicted that individuals for whom traumatic events/PTSD were related to OCD (PrT-OCD and PsT-OCD) would be characterized by decreased learning abilities when compared individuals with OCD without a history of similar traumatic events/PTSD, and healthy controls.

Methods

Subjects

The data set was composed of 101 consecutive outpatients with OCD diagnosis according to the DSM-IV criteria. Patients were recruited from four different university outpatient clinics: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (n = 35), Universidade Federal da Bahia (UFBA) (n = 25), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (n = 23), and Universidade de Pernambuco (UPE) (n = 18), each located in a different Brazilian city (including Porto Alegre, Salvador, Rio de Janeiro and Recife, respectively) and interviewed between August 2003 and August 2008. Healthy controls were selected among the health and administrative staff of University of São Paulo (n = 17). All institutions belonged to the neuropsychology core of the Brazilian Research Consortium on Obsessive–Compulsive Spectrum Disorders (CTOC), a collaborative enterprise of seven Brazilian centres aiming to investigate characteristics of OCD patients and their families, spanning all areas of OCD research [18].

To be included in the study, patients were required to have a DSM-IV diagnosis of OCD confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I) [19]. Individuals suffering from schizophrenia, dementia, or any other condition that could limit their understanding of the procedures involved in the research protocol were excluded. The institutional review board of each institution involved in the CTOC approved this project. Accordingly, all participants signed written informed consent after a receiving a full description of the study and the assurance that the decision to participate in the project would not interfere with their access to treatment. A complete account of the methodology of the CTOC can be found elsewhere [18].

Psychiatric assessment

Research subjects were interviewed by clinical psychologists or psychiatrists with experience in the diagnosis and treatment of individuals with OCD. An array of standardized instruments was applied: Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS) [20,21], and Beck Depression (BDI) and Anxiety Inventories (BAI) [22]. Examiners from different CTOC sites were intensively trained in two-day meetings twice a year (2004–2006) in order to guarantee satisfactory reliability among participants, which reached 96% [18].

Following the diagnostic algorithm provided by the SCID, which is based on DSM-IV criteria, a simultaneous diagnosis of OCD and PTSD was made only if the patient's obsessions and compulsions were not better explained by comorbid PTSD. For example, while a PTSD patient who develops compulsions to check the stove after a fire accident would not receive an additional diagnosis, someone with PTSD who exhibits clinically relevant washing compulsions after the same accident would be diagnosed with OCD.

Neuropsychological assessment

The C-TOC neuropsychological core selected a battery of neuropsychological tests aimed at evaluating different aspects of cognitive performance, including executive function, memory, and intellectual abilities. The evaluation of executive functioning included the administration of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), an instrument designed to assess, among other cognitive functions, set-shifting skills, an ability presumably related to dorsal aspects of the prefrontal cortex, and the Iowa Gambling Task (IGT), a test that is thought to tap decision-making biases and, as a consequence, to probe the more ventral and medial aspects of the prefrontal cortex. The battery for the assessment of memory comprised the Wechsler Memory Scale – R Logical Memory (LM), a test that investigates verbal memory, and the Brief Visual Memory Test Revised (BVMTR), to evaluate visuospatial memory abilities. Intellectual skills were evaluated by means of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI).

The methods of administration and correction of the neuropsychological tasks were standardized across the five CTOC sites. Examiners were re-trained and reassessed three times a year. A PhD-level neuropsychologist supervised the application of the neuropsychological battery on each site. A detailed description of each of these tasks is given below.

Executive function tests

Wisconsin Card Sorting Test

We employed the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [23]. In this test, subjects sit in front of a monitor exhibiting four stimulus cards with symbols that differ in colour, form, and number and are instructed to match each card of a series of 128 cards to one of the stimulus cards according to a specific criterion (colour, form, or number). Subjects are not informed of the matching criterion, but are told after each trial whether the match was correct or not. The criterion changes automatically after 10 consecutive correct matches. Perseveration consists in continuing to sort the cards according to a previous rule, even after the computer's negative feedback shows that this rule has been

changed. The number of categories completed is the number of times an individual gave 10 consecutive correct responses.

Iowa Gambling Task

We employed the computerized version of the Iowa Gambling Task (IGT) [24]. In this test, subjects sit in front of a monitor exhibiting four decks of cards (termed A, B, C and D), each containing 40 cards. They are asked to choose a card from any of the four decks. The 'disadvantageous' decks (A and B) result in large short-term monetary gains but even larger long-term losses, whereas 'advantageous' decks (C and D) lead to small short-term monetary gains but even smaller long-term losses. Thus, the disadvantageous decks appear, at first, to be the best choice, at least with respect to the amount to be won. Individuals with orbitofrontal lesions tend to choose an excessive number of cards from decks A and B.

Memory tests

Wechsler Memory Scale – R Logical Memory

Immediate and 30-min delayed trials of the WMS-R LM were administered to test verbal memory [25]. Briefly, story A is read once to the subject, who then orally provides any information recalled. Next, story B is read twice to the examinee, with any recalled information provided after each reading. The examiner records the number of free recall units and thematic units. After 30 min of other testing, the subject is asked to provide any piece of information recalled from Story A and then Story B. A standard cue is provided if the subject has no recollection of a story. The recall scores are again recorded.

Brief Visual Memory Test – Revised

The BVMTR is a test of visuospatial memory [26]. It consists of three learning trials in which six abstract designs are presented for 10 s. A learning score is calculated by summing all designs recalled across the three encoding trials (maximum score = 36). Recall is scored by the accuracy and correct placement of each figure (maximum score = 12). Delayed recall of the designs takes place after a 25-min delay. A recognition trial then followed, where subjects had to recognize six core stimuli from 12 designs (maximum score = 6).

Intellectual assessment

Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence

The Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence is a short test of adult intelligence composed of four subtests: similarities (evaluating abstract verbal reasoning), vocabulary (measuring the extent to which one has learned, been able to comprehend, and give definitions of some words), block design (assessing spatial perception, visual abstract processing and problem solving) and matrix reasoning (a subtest that evaluates nonverbal abstract problem-solving skills) [27].

Statistical analysis

The OCD sample was divided into three groups based on the presence of comorbid PTSD and its temporal relationship with OCD,

i.e. 'post-traumatic OCD' (PsT-OCD) (n = 16), 'pre-traumatic OCD' (PrT-OCD) (n = 18), non-traumatic OCD (NT-OCD) (n = 67). Demographic, clinical, and neuropsychological features of these three OCD groups were compared to those of healthy controls (n = 17) using (χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables and multivariate analysis of variance (MANOVA) for continuous variables. When the overall MANOVAs were significant ($p < 0.05$), post hoc pairwise comparisons were done using partitioned (χ^2 test for categorical variables and least significant difference (LSD) or Dunnett's tests (according to the homogeneity of variance) for continuous variables.

Because we found, as expected, some significant demographic and psychopathological differences between the groups, we employed a multiple analysis of covariance (MANCOVA) with diagnostic group as the fixed factor, neuropsychological tests as dependent variables, and the above-mentioned MANOVA findings as covariates. Statistical tests were two-tailed, and p values < 0.05 were considered significant. Corrections for multiple comparisons were not made to avoid missing potential effects.

Results

General description of the sample

We recruited a total of 118 participants who fulfilled the inclusion criteria: 101 patients with OCD and 17 healthy controls. Patients with OCD were predominantly female (n = 59; 58.4%) with a mean age of 35.4 (± 13.2) years. Of the participants 59 (59.6%) were single, 29 (28.7%) were married, 7 (6.9%) lived together with a partner, and 4 (4%) were divorced or separated. The volunteers with OCD had 13.0 \pm 3.7 years of study and 83% of them belonged to classes B or C (A being the highest and E, the lowest), according to Brazilian norms. They reported the onset of obsessions and/or compulsions at age

13.8 \pm 9.1 years. Their mean scores on the Y-BOCS, BDI, and BAI were, respectively, 26.9 \pm 7.3 (severe obsessive-compulsive symptoms), 16.5 \pm 11.2 (mild-moderate depression), and 17.0 \pm 12.7 (moderate anxiety). In terms of comorbid disorders, 58.2% of the patients with OCD exhibited a current major depressive episode, 26.5% had specific phobia, 24.5% had social phobia, 17.8% had generalized anxiety disorder, and 11.2% presented panic disorder with or without agoraphobia. Most patients were already under psychological and/or pharmacological treatment. A description of the socio-demographic features of the healthy controls can be found in Table 1.

Comparison between OCD groups and healthy controls

The clinical (PsT-OCD, PrT-OCD, and NT-OCD) and the healthy control groups had their socio-demographic, clinical and neuropsychological characteristics compared to one another as seen in Tables 1, 2 and 3, respectively.

Because there were some significant differences between the groups, spanning current age, severity of symptoms, patterns of comorbidity, and intelligence levels (Tables 1, 2 and 3), comparisons were made using multiple analysis of covariance (MANCOVA) with the diagnostic group as the fixed factor, neuropsychological tests as dependent variables, and age at presentation, Beck's anxiety and depression scores, and IQ scores as covariates. As seen in Table 4, only age of presentation reached a level of significance that allowed it to be kept in the MANCOVA model.

Although controlling for age attenuated some of the findings described in the previous model, most differences remained significant (Table 5). In our final MANCOVA model, while patients with PsT-OCD, PrT-OCD and NT-OCD exhibited more perseverative errors and verbal and visuospatial memory problems than healthy controls, individuals with PsT-OCD and PrT-OCD seemed to be particularly impaired

Table 1. Comparison of socio-demographic features between the groups

	PsT-OCD (N = 16)	PrT-OCD (N = 18)	NT-OCD (N = 67)	Controls (N = 17)	MANOVA P value
Age (in years)	39.2 \pm 12.4 [†]	41.2 \pm 12.3 ^{†§}	33.0 \pm 13.2	29.9 \pm 7.9	P = 0.01
Gender					P = 0.8
Female	9 (56.3%)	11 (61.1%)	39 (58.2%)	12 (70.6%)	
Male	7 (43.8%)	7 (38.9%)	28 (41.8%)	5 (29.4%)	
Education (in years)	11.6 \pm 4.2	13.6 \pm 4.3	13.1 \pm 3.4	14.0 \pm 2.7	P = 0.26
Marital status					P = 0.25
Single	10 (62.5%)	8 (44.4%)	41 (63.1%)	13 (76.5%)	
Married	3 (18.8%)	9 (50.0%)	17 (26.2%)	3 (17.6%)	
Divorced or separated	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	1 (5.9%)	
Other	1 (6.3%)	1 (5.6%)	5 (7.7%)	0 (0.0%)	
Socioeconomic levels					P = 0.55
Class A	0 (0.0%)	2 (11.1%)	4 (6.5%)	5 (31.5%)	
Class B	6 (42.9%)	6 (33.3%)	25 (40.3%)	7 (43.8%)	
Class C	7 (50%)	9 (50.0%)	25 (40.3%)	4 (25.0%)	
Class D or lower	1 (7.1%)	1 (5.6%)	8 (12.9%)	0 (0.0%)	

Values are reported as proportions (%) or means followed by standard deviations. PsT-OCD, post-traumatic OCD; PrT-OCD, pre-traumatic OCD; NT-OCD, non-traumatic OCD. PsT-OCD versus controls, [†]p \leq 0.05; PrT-OCD versus controls, [†]p \leq 0.01; PrT-OCD versus NT-OCD, [§]p \leq 0.05.

Table 2. Comparison of psychiatric features between the groups

	PsT-OCD (N = 16)	PrT-OCD (N = 18)	NT-OCD (N = 67)	Controls (N = 17)	MANOVA P value
Severity of symptoms					
BDI	23.8 ± 10.8 ^{††}	22.5 ± 10.5 ^{§¶}	13.1 ± 9.5 ^{††}	2.9 ± 4.0	P < 0.001
BAI	25.6 ± 17.0 ^{††}	23.6 ± 11.8 ^{§¶}	13.1 ± 9.3 ^{††}	2.9 ± 3.7	P < 0.001
YBOCS					
Obsessions	12.2 ± 5.0 [‡]	13.2 ± 3.3 [¶]	13.4 ± 3.4 ^{††}	1.3 ± 2.9	P < 0.001
Compulsions	12.4 ± 4.9 [‡]	13.4 ± 3.5 [¶]	13.7 ± 3.7 ^{††}	1.8 ± 3.2	P < 0.001
Total	24.6 ± 9.3 [‡]	26.6 ± 6.4 [¶]	27.2 ± 6.7 ^{††}	3.2 ± 5.9	P < 0.001
Comorbidity					
MDD	11 (68.8%) ^{§§}	11 (61.1%) ^{¶¶}	35 (54.7%) ^{††}	3 (18.8%)	P = 0.02
Dysthymic disorder	1 (6.3%)	1 (5.6%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)	P = 0.6
Panic disorder	6 (37.5%) ^{*††}	3 (16.7%)	2 (3.1%)	0 (0.0%)	P = 0.001
Social phobia	5 (31.3%)	4 (22.2%)	15 (23.4%)	1 (6.3%)	P = 0.28
Specific phobia	6 (37.5%) ^{†††}	4 (22.2%)	16 (25.0%)	0 (0.0%)	P = 0.01
GAD	5 (31.3%)	2 (11.1%)	11 (17.2%)	1 (6.3%)	P = 0.25
Substance abuse	2 (12.5%)	1 (5.6%)	2 (3.1%)	0 (0.0%)	P = 0.32

Values are reported as proportions (%) or means followed by standard deviations. PsT-OCD, post-traumatic OCD; PrT-OCD, pre-traumatic OCD; NT-OCD, non-traumatic OCD; PsT-OCD versus PrT-OCD, *p ≤ 0.05; PsT-OCD versus NT-OCD, †p ≤ 0.001; PsT-OCD versus controls: ‡p ≤ 0.001; ††p ≤ 0.05, †††p ≤ 0.01, PrT-OCD versus NT-OCD: §p ≤ 0.001; PrT-OCD versus controls, ¶p ≤ 0.001, ¶¶p ≤ 0.01; NT-OCD versus controls, ††p ≤ 0.001, †††p ≤ 0.01.

from the cognitive point of view. Of note, patients with PsT-OCD exhibited fewer recognition hits than patients with PrT-OCD.

Further, we also found that BVMT recognition hits correlated significantly both with WCST categories completed ($\rho = 0.72$; $p = 0.001$) and perseverative responses ($\rho = 0.61$; $p = 0.01$) in patients with PsT-OCD, but not in healthy controls ($\rho = 0.15$; $p = 0.57$ and $\rho = -0.21$; $p = 0.4$, respectively), NT-OCD ($\rho = 0.16$; $p = 0.19$ and $\rho = 0.01$; $p = 0.89$, respectively), and PrT-OCD ($\rho = 2.9$; $p = 0.28$ and $\rho = -0.16$; $p = 0.57$, respectively).

The severity of obsessive-compulsive symptoms (Y-BOCS obsessions, compulsions, and total scores) correlated significantly with WCST perseverative responses in patients with NT-OCD ($\rho = 0.47$; $p < 0.001$, $\rho = 0.47$; $p < 0.001$, and $\rho = 0.5$; $p < 0.001$, respectively) and PrT-OCD ($\rho = 0.45$; $p < 0.05$, $\rho = 0.58$; $p = 0.01$, and $\rho = 0.56$; $p = 0.01$, respectively), but not in PsT-OCD ($\rho = 0.26$; $p = 0.35$; $\rho = 0.11$; $p = 0.71$, and $\rho = 0.2$; $p = 0.49$, respectively).

Finally, we also investigated the relationship between OCD symptom severity with the recognition hits across different groups, but only one significant result emerged, i.e. Y-BOCS compulsions scores correlated negatively with BVMT-R recognition hits in patients with PrT-OCD ($\rho = -0.57$; $p = 0.02$).

Discussion

We found that patients with OCD were characterized by poor set-shifting abilities and impaired verbal and visuospatial memory even after controlling for age, education, intellectual level and severity of emotional (i.e. depression and anxiety) symptoms. Further, impaired set-shifting abilities were found to correlate with the severity of

obsessive-compulsive symptoms in all groups of patients with OCD, with the exception of PsT-OCD. Also, patients who developed OCD after PTSD were distinctively characterized by impaired visuospatial recognition, a dysfunction that was found to correlate with poor set-shifting abilities, but not to severity of OCD, in this particular group of patients.

In our study, all OCD samples exhibited higher average perseverative errors than the healthy control group, a result that could not be ascribed to differences in terms of age, education, intellectual level and severity of emotional symptoms. Also, the severity of obsessive-compulsive symptoms (i.e. obsessions, compulsions, and total scores) correlated significantly with perseverative responses in the WCST in the NonT-OCD and the PrT-OCD, but not in PsT-OCD. Accordingly, it seems that only subgroups of patients with OCD exhibit increased perseverative errors/responses in the WCST. For example, while some studies have suggested that associated depression [28,29], schizotypal symptoms [30,31], or intellectual impairment [32] are responsible for this association, other investigations, such as the current study, support the idea that patients with OCD display a primary deficit of set-shifting ability that is independent of other confounding factors. As it was previously proposed, although poor WCST performance may be worsened by a number of confounding factors, it may also be negatively influenced by certain clinical features such as symmetry/ordering symptoms [33] or genetic polymorphisms (DA-48G, DSer9Gly, 5-HTT102C and 5-HTT267C) [34]

Table 3. Comparison of neuropsychological performance between the groups

	PsT-OCD (N = 16)	PrT-OCD (N = 18)	NT-OCD (N = 67)	Controls (N = 17)	MANOVA P value
Intelligence					
Verbal IQ	85.8 ± 16.8 [†]	88.0 ± 16.1 [†]	93.0 ± 14.2	101.1 ± 12.2	P = 0.01
Visuospatial IQ	87.7 ± 16.6 [†]	91.6 ± 18.3 [†]	95.0 ± 16.2	103.4 ± 13.8	P = 0.04
Total IQ	87.3 ± 15.8 [†]	88.6 ± 16.5 ^Δ	93.5 ± 14.5	102.8 ± 12.9	P = 0.01
WCST					
Categories completed	4.2 ± 1.5	3.7 ± 1.9	4.2 ± 1.9	3.6 ± 1.2	P = 0.51
Inability to maintain set	1.6 ± 1.9	1.3 ± 1.2	1.2 ± 2.3	0.4 ± 0.9	P = 0.34
Learning to learn	-0.1 ± 10.2	-2.1 ± 10.1	0.6 ± 9.1	-4.2 ± 9.2	P = 0.37
Perseverative errors	19.0 ± 7.0 [§]	21.9 ± 10.7 ^{††}	17.5 ± 8.5 ^{‡‡}	4.5 ± 6.2	P < 0.001
Non-perseverative errors	22.1 ± 12.5	22.1 ± 11.2	24.4 ± 19.9	15.7 ± 8.3	P = 0.29
IGT					
Decks A+B	50.2 ± 8.1	51.3 ± 6.4	52.1 ± 11.8	53.3 ± 9.5	P = 0.84
Decks C+D	49.9 ± 8.1	48.7 ± 6.4	48.4 ± 11.9	46.7 ± 9.5	P = 0.85
Net score (C+D)– (A+B)	-1.6 ± 16.2	-5.13 ± 12.1	-4.4 ± 23.6	-6.8 ± 19.0	P = 0.91
Logical memory A					
Immediate recall	11.2 ± 3.7	10.8 ± 4.3	11.6 ± 4.1	13.9 ± 3.6	P = 0.1
Late recall	9.0 ± 3.5	9.0 ± 3.5	9.1 ± 4.1	10.7 ± 3.9	P = 0.49
Logical memory B					
Immediate recall	8.5 ± 3.4 [§]	8.7 ± 4.4 ^{††}	10.2 ± 3.8 ^{§§}	13.1 ± 3.2	P = 0.002
Late recall	6.5 ± 4.0 [§]	6.5 ± 3.9 ^{††}	8.0 ± 3.6 ^{§§}	10.9 ± 3.1	P = 0.002
BVMT-R					
Total recall	19.1 ± 8.6 ^{††† §}	18.2 ± 7.9 ^{††† ††}	23.0 ± 7.5 ^{‡‡‡}	28.1 ± 6.3	P = 0.001
Delayed recall	7.6 ± 3.3 ^{††††}	7.9 ± 3.1 ^Δ	9.1 ± 2.8 ^{‡‡‡}	10.8 ± 1.6	P = 0.006
Recognition hits	5.1 ± 1.0 ^{‡‡‡‡‡}	5.6 ± 0.5	5.8 ± 0.4	5.8 ± 0.4	P = 0.003

Values are reported as proportions (%) or means followed by standard deviations. PsT-OCD, post-traumatic OCD; PrT-OCD, pre-traumatic OCD; NT-OCD, non-traumatic OCD; PsT-OCD versus PrT-OCD, *p ≤ 0.01; PsT-OCD versus NT-OCD, ††p ≤ 0.05, ‡‡p ≤ 0.001; PsT-OCD versus controls, †p ≤ 0.01, §p ≤ 0.001; PrT-OCD versus NT-OCD, †††p ≤ 0.05; PrT-OCD versus controls, †p ≤ 0.05, Δp ≤ 0.01, ††p ≤ 0.001; NT-OCD versus controls, ‡‡p ≤ 0.05, §§p ≤ 0.01, ‡‡‡p ≤ 0.001.

that may be present in individuals with OCD free from other different comorbidities.

We found that all groups of patients with OCD exhibited a reduction in immediate and delayed verbal episodic memory for short prose passages (LM from the *WMS-R*) when compared to healthy controls. These findings remained significant after controlling for the effects of age, education, intellectual levels, and severity of emotional symptoms and had been already reported in sub-clinical checkers [35] and in other samples of patients

with OCD [36,37]. Of note, severity of obsessive-compulsive symptoms correlated with impairment in logical memory, particularly in patients with NonT-OCD. Recently, however, Andrés and coworkers argued that, at least in children with OCD, impaired delayed recall might be ascribable to comorbid depression [38] and resistant to treatment [39]. Therefore, if left untreated, it is possible that episodic memory impairment of children with OCD might consolidate later in life independently of depression.

Traditionally, verbal memory impairment in patients with OCD has been assessed on the basis of list-learning (California Verbal Learning Test, (CVLT) or others) or paired associates paradigms [40]. Nevertheless, the recall of orally presented stories, such as employed in the current study, has been shown to predict every day memory problems in a wide range of clinical conditions [41]. The inability of patients with OCD to memorize complex verbal information may be related to their reduced capacity for semantic processing [42,43]. As suggested by Exner *et al.* [37,44], patients with OCD might

Table 4. Multivariate analysis of variance of features that differed between groups

	Wilks' lambda	F	DF	P
Age	0.62	2.5	9.0	0.03
BDI	0.82	0.88	9.0	0.55
BAI	0.74	1.4	9.0	0.22
Verbal IQ	0.71	1.66	9.0	0.13
Visuospatial IQ	0.7	1.7	9.0	0.13
Total IQ	0.72	1.54	9.0	0.17

Table 5. Comparison of neuropsychological performance between the groups controlling for age at presentation

	PsT-OCD (N = 16)	PrT-OCD (N = 18)	NT-OCD (N = 67)	Controls (N = 17)	MANCOVA P value
WCST					
Categories completed	4.2 ± 1.9	3.7 ± 2.0	4.2 ± 2.0	3.5 ± 1.2	P = 0.53
Inability to maintain set	1.8 ± 2.3	1.3 ± 1.3	1.1 ± 2.6	.4 ± 0.8	P = 0.4
Learning to learn	0.1 ± 13.2	-2.6 ± 11.5	0.9 ± 10.4	-4.7 ± 9.7	P = 0.3
Perseverative errors	19.9 ± 8.4 [†]	22.5 ± 11.2 [‡]	17.6 ± 9.0 [§]	1.8 ± 2.1	P < 0.001
Non-perseverative errors	21.9 ± 15.4	22.0 ± 11.9	24.7 ± 2.12	14.7 ± 8.4	P = 0.3
IGT					
Decks A+B	49.1 ± 10.3	51.2 ± 7.3	52.2 ± 15.7	53.6 ± 10.5	P = 0.85
Decks C+D	50.9 ± 10.3	48.8 ± 7.3	48.4 ± 15.9	46.3 ± 10.5	P = 0.87
Net score (C+D)-(A+B)	0.2 ± 20.7	-5.29 ± 13.8	-4.3 ± 31.4	-7.3 ± 21.0	P = 0.92
Logical memory A					
Immediate recall	11.1 ± 4.0 [¶]	10.7 ± 4.5 ^{††}	11.6 ± 4.1 ^{†††}	13.9 ± 3.5	P = 0.11
Late recall	9.0 ± 3.8	9.0 ± 3.7	9.1 ± 4.2	10.7 ± 3.8	P = 0.51
Logical memory B					
Immediate recall	8.3 ± 3.6 [†]	8.6 ± 4.7 ^{§§}	10.2 ± 3.8 ^{¶¶}	13.1 ± 3.2	P = 0.002
Late recall	6.3 ± 4.2 [†]	6.4 ± 4.2 [‡]	8.0 ± 3.6 ^{¶¶}	10.8 ± 3.1	P = 0.002
BVMT-R					
Total recall	18.1 ± 9.8 ^{†††}	17.4 ± 8.4 ^{§§}	23.0 ± 7.9 ^{††}	28.0 ± 6.3	P = 0.001
Delayed recall	7.2 ± 3.7 ^{†††}	7.7 ± 3.4 ^{††}	9.1 ± 2.9 ^{††}	10.7 ± 1.6	P = 0.006
Recognition hits	5.0 ± 1.2 ^{††††}	5.6 ± 0.5	5.7 ± 0.4	5.7 ± 0.4	P = 0.001

Values are reported as proportions (%) or means followed by standard deviations. PsT-OCD, post-traumatic OCD; PrT-OCD, pre-traumatic OCD; NT-OCD: non-traumatic OCD; PsT-OCD versus PrT-OCD, *p ≤ 0.05; PsT-OCD versus NT-OCD, †††p ≤ 0.001; PsT-OCD versus controls, †p ≤ 0.001, ††p ≤ 0.05, †††p ≤ 0.01; PrT-OCD versus controls, ‡p ≤ 0.001, ††p ≤ 0.05, †††p ≤ 0.01; NT-OCD versus controls, §p ≤ 0.001, ††p ≤ 0.05, ¶¶p ≤ 0.01.

miss the overall semantic essence of the story while trying to keep track of its every single detail.

On the other hand, patients with OCD, either trauma- or non-trauma-related, displayed significantly reduced total and delayed recall of visuospatial information when compared to healthy controls. As reported for set-shifting abilities and verbal memory functioning, results for visuospatial memory could not be ascribed to differences in terms of age, education, emotional problems, or intellectual levels. Although not previously employed in OCD, the BVMT results replicated visuospatial memory deficits seen in previous studies that used the WAIS-R Visual Construction, the Benton Visual Retention, or the Rey Complex Figure Test [45]. Further, the fact that all OCD groups, with the exception of patients with PsT-OCD, exhibited preserved recognition hits suggests that patients with 'classical' OCD (PrT-OCD and NonT-OCD) display a typical fronto-striatal retrieval deficit syndrome, instead of a simple impairment in the ability to store visuospatial information [46].

The existence of a post-traumatic subtype of OCD has been speculated for decades [47], though no previous study has attempted to delineate its differential pathophysiology. In order to investigate the etiological role played by traumatic events in certain cases of OCD, we focused our study on the neuropsychological functioning of patients

with PsT-OCD. As hypothesized, patients with PsT-OCD were found to be distinctively impaired, i.e. they were characterized by significantly lower visuospatial recognition hits than healthy controls, NonT-OCD, and more importantly PrT-OCD (Table 5). Indeed, the comparison between PsT-OCD and PrT-OCD allowed us to control for the impact of PTSD in brain functioning, i.e. lower visual recognition could not be ascribed to the presence of PTSD in general but to OCD occurring after PTSD. Whether lower visual recognition is a risk factor, a correlate, or a consequence of PsT-OCD, however, is not possible to answer with a cross-sectional study like this.

Further, we also found that BVMT recognition hits correlated significantly both with WCST categories completed and perseverative responses in patients with PsT-OCD, but not in healthy controls, non-trauma-related OCD and PrT-OCD. Taken together, these findings probably suggest that PsT-OCD may be related to greater right hippocampal dysfunction, and secondarily to the impaired set-shifting abilities that are thought to underlie obsessive-compulsive symptoms. These results are similar to those reported in individuals with PTSD, who exhibited impaired verbal memory [16,48] and left hippocampal dysfunction [49–51] in several studies. We can only speculate about the significance of these findings.

For example, while left hippocampal dysfunction could confer greater susceptibility to PTSD, right hippocampal dysfunction may be a marker for the development of obsessive–compulsive symptoms in the aftermath of PTSD.

The current study has several limitations that need to be taken into account. First, the number of patients with pre- and post-traumatic OCD was relatively small. Clearly, a larger sample would contribute greatly to elucidate the relationship between neuropsychological deficits and different clinical groups. Nevertheless, one should consider that we are dealing with an atypical, probably rare, OCD phenotype. Indeed, we have made the best of our efforts to identify the greatest possible number of patients with PTSD-related OCD, a strategy that was only possible in the context of a multicentre study conducted by a research consortium such as ours.

Second, the fact that our study involved different research groups may raise questions regarding the reliability of the methods of evaluation of cognitive abilities employed by our neuropsychologists. In fact, although we did not test inter-rater reliability of neuropsychological assessments formally, we tried to circumvent this potential limitation by adopting strict instructions, routine calibration meetings, and regular supervision by an expert neuropsychologist who would visit each centre to check for data quality.

Third, since we have reported data on the neuropsychology of a clinical sample of patients with OCD, most of our research subjects were under pharmacotherapy, including serotonin re-uptake inhibitors (as the main therapeutic anchors), atypical antipsychotics and, in cases of treatment resistance or comorbid disorders, benzodiazepines (especially clonazepam). It must be underlined, though, that traditional anti-OCD treatment did not seem to affect neuropsychological performance in other OCD adult samples [52]. Nevertheless, despite these reassuring results, we acknowledge that future studies on the neuropsychology of PsT-OCD should ideally investigate non-clinical samples or drug naïve patients.

Fourth, we did not employ any instrument to assess for the severity of PTSD symptoms. It has already been demonstrated that severity of PTSD has a negative impact on measures of cognitive performance, mainly memory tasks [53]. Therefore, we cannot exclude the possibility that the lower number of recognition hits obtained by PsT-OCD patients might reflect, perhaps, more severe PTSD symptoms. Along the same line, it could be suggested that our PsT-OCD group is not OCD but rather a PTSD subtype. However, since we did not include a sample of patients with PTSD without comorbid OCD in our study, we were unable to look for potential cognitive differences and similarities between patients with PsT-OCD and PTSD

and support the existence of a ‘pseudo-OCD’ subtype of PTSD. Although this type of comparison would be interesting, the final number of experimental groups (five) could be considered excessively high for a study that already has three comparison groups.

Finally, since PTSD and OCD (especially PsT-OCD) share a substantial number of features (including unpleasant, vivid, repetitive and intrusive cognitions [54] and behaviours performed in an attempt to increase the sense of safety [55]), it could be argued that we have mislabelled PTSD as PsT-OCD. Nevertheless, it should be mentioned that PsT-OCD and PTSD could be differentiated on the basis of a number of additional clinical features. For example, while PTSD patients ruminate about past traumatic events, OCD patients typically develop a range of behaviours aimed at preventing future harm. Further, whilst numbing or persistent symptoms of increased arousal are critical features for patients with PTSD, they are not needed for OCD diagnosis. Lastly, and most importantly, according to DSM-IV-TR, patients with PTSD should only receive an additional OCD diagnosis if obsessions and compulsions are unrelated to trauma (e.g. symmetry and ordering symptoms after a fire accident).

Despite these shortcomings, the current study revealed that OCD patients in general were characterized by impaired set-shifting abilities, verbal and visuospatial memory that were independent from age, education, depression and intellectual levels. Further, impaired set-shifting abilities were found to correlate with the severity of obsessive–compulsive symptoms in all groups of patients with OCD, with the exception of PsT-OCD. Patients who developed OCD after PTSD were distinctively characterized by impaired visuospatial recognition, a dysfunction that was found to correlate with poor set-shifting abilities in this particular group of patients.

Acknowledgements

The authors are indebted to Samantha N. Santos and Curt H. Menezes for helping with the neuropsychological assessment.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders – text revision* fourth edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 2000.

2. Robins LN, Wing J, Wittchen HU *et al.* The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1069–1077.
3. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:327–337.
4. Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive–compulsive disorder: risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1–15.
5. Grisham JR, Anderson TM, Sachdev PS. Genetic and environmental influences on obsessive–compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:107–116.
6. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Waller JL *et al.* Incidence of obsessive–compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:898–906.
7. Jordan BK, Schlenger WE, Hough R *et al.* Lifetime and current prevalence of specific psychiatric disorders among Vietnam veterans and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:207–215.
8. Boudreaux E, Kilpatrick DG, Resnick HS, Best CL, Saunders BE. Criminal victimization, posttraumatic stress disorder, and comorbid psychopathology among a community sample of women. *J Trauma Stress* 1998; 11:665–678.
9. Maes M, Mylle J, Delmeire L, Altamura C. Psychiatric morbidity and comorbidity following accidental man-made traumatic events: incidence and risk factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250:156–162.
10. Gershuny BS, Baer L, Radomsky AS, Wilson KA, Jenike MA. Connections among symptoms of obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder: a case series. *Behav Res Ther* 2003; 41:1029–1041.
11. Sasson Y, Dekel S, Nacasch N *et al.* Posttraumatic obsessive–compulsive disorder: a case series. *Psychiatry Res* 2005; 135:145–152.
12. Cromer KR, Schmidt NB, Murphy DL. An investigation of traumatic life events and obsessive–compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2007; 45:1683–1691.
13. Cromer KR, Schmidt NB, Murphy DL. Do traumatic events influence the clinical expression of compulsive hoarding? *Behav Res Ther* 2007; 45:2581–2592.
14. Fontenelle LF, Do Rosário MC, De Mathis MA *et al.* 'Post-traumatic' obsessive–compulsive disorder: a neglected psychiatric phenotype? *Book of abstracts*. Barcelona: Inaugural Scientific Meeting of the International College of Obsessive–Compulsive Spectrum Disorders, Spain, 2008.
15. Gershuny BS, Baer L, Parker H, Gentes EL, Infield AL, Jenike MA. Trauma and posttraumatic stress disorder in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25:69–71.
16. Golier J, Yehuda R. Neuropsychological processes in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:295–315.
17. Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8:445–461.
18. Miguel EC, Ferrão YA, Do Rosário MC *et al.* The Brazilian Research Consortium on Obsessive–Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(3):185–196.
19. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
20. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006–11.
21. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(11):1012–6.
22. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
23. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test manual: expanded and revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1993.
24. Bechara A, Damasio Ar, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50(1–3):7–15.
25. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale – revised manual*. New York: Psychological Corporation, 1987.
26. Benedict RH. *Brief Visuospatial Memory Test – revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1997.
27. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1999.
28. Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:241–245.
29. Mataix-Cols D, Alonso P, Pifarre J, Mechon JM, Vallejo J. Neuropsychological performance in depressed and non-depressed patients with obsessive–compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53:198S.
30. Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erkmen H. Neuropsychological function in obsessive–compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *Eur Psychiatry* 2003; 18:241–248.
31. Shin NY, Lee AR, Park HY *et al.* Impact of coexistent schizotypal personality traits on frontal lobe function in obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:472–478.
32. Henry JD. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive–compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2006; 11:156–176.
33. Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychology* 2006; 20:409–419.
34. Lane HY, Liu YC, Huang CL *et al.* Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33:47–53.
35. Sher KJ, Frost RO, Otto R. Cognitive deficits in compulsive checkers: an exploratory study. *Behav Res Ther* 1983; 21:357–363.
36. Roth RM, Milovan D, Baribeau J, O'Connor K. Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive–compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:208–213.
37. Exner C, Kohl A, Zaudig M, Langs G, Lincoln TM, Rief W. Metacognition and episodic memory in obsessive–compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2009; 23:624–631.
38. Andrés S, Boget T, Lázaro L *et al.* Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive–compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biol Psychiatry* 2007; 61:946–951.
39. Andrés S, Lázaro L, Salamero M, Boget T, Penadés R, Castro-Fornieles J. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive–compulsive disorder after treatment. *J Psychiatr Res* 2008; 42:507–514.

40. Cuttler C, Graf P. Sub-clinical compulsive checkers show impaired performance on habitual, event- and time-cued episodic prospective memory tasks. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 813–823.
41. Lezak, M. *Neuropsychological assessment* third edition. New York: Oxford University Press, 1995.
42. Cabrera AR, McNally RJ, Savage CR. Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive–compulsive disorder. *Psychol Med* 2001; 31:1089–1094.
43. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive–compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2000; 69(2):101–107.
44. Exner C, Martin V, Rief W. Self-focused ruminations and memory deficits in obsessive–compulsive disorder. *Cog Ther Res* 2009; 33(2):163–174.
45. Fontenelle, LF; Mendlowicz, MV; Mattos, P; Versiani, M. Neuropsychological findings in obsessive–compulsive disorder and its potential implications for treatment. *Curr Psychiatry Rev* 2006; 2:11–26.
46. Cummings, JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50(8):873–880.
47. Van Der Kolk BA, Brown P, Van Der Hart O. Pierre Janet on post-traumatic stress. *J Trauma Stress* 1989; 2:365–378.
48. Johnsen GE, Asbjørnsen AE. Verbal learning and memory impairments in posttraumatic stress disorder: the role of encoding strategies. *Psychiatry Res* 2009; 165:68–77.
49. Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H *et al.* Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(2):119–125.
50. Yehuda R. Linking the neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder with recent neuroanatomic findings. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4(4):256–265.
51. Siegmund A, Kaltwasser SF, Holsboer F, Czisch M, Wotjak CT. Hippocampal N-acetylaspartate levels before trauma predict the development of long-lasting posttraumatic stress disorder-like symptoms in mice. *Biol Psychiatry* 2009; 65:258–262.
52. Mataix-Cols D, Alonso P, Pifarré J, Menchón JM, Vallejo J. Neuropsychological performance in medicated versus unmedicated patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002; 109:255–264.
53. Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL. An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity. *Neuropsychologia* 2008; 46(5):1522–1531.
54. Lipinski JF Jr, Pope HG Jr. Do ‘flashbacks’ represent obsessional imagery? *Compr Psychiatry* 1994; 35(4):245–247.
55. Marks IM. *Fears, phobias, and rituals: panic, anxiety, and their disorders*. New York: Oxford University Press, 1987.



Sandro Iêgo <sandroiego@gmail.com>

Novo artigo (CSP_2250/18)

1 mensaje

Cadernos de Saude Publica <cadernos@fiocruz.br>
Para: sandroiego@gmail.com

23 de noviembre de 2018, 14:30

Prezado(a) Dr(a). SANDRO IEGO DA SILVA SANTOS:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Estratégias Intervenção Psicológica e Farmacológica do Transtorno por Uso de Álcool e Panorama de Aspectos Relevantes para o Tratamento" (CSP_2250/18) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof^ª. Marília Sá Carvalho
Prof^ª. Cláudia Medina Coeli
Prof^ª. Luciana Dias de Lima
Editoras

**Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health**

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil

Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737

cadernos@ensp.fiocruz.br<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBPPsychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 2 • October/2012



ARTICLE

Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis

João Paulo Maia-de-Oliveira,^{1,5,6} Clarissa Trzesniak,^{1,2,6} Irismar R. Oliveira,^{3,6} Matthew J. Kempton,² Tatiana M. N. de Rezende,^{1,6} Sandro Igo,³ Glen B. Baker,⁴ Serdar M. Dursun,⁴ João Paulo Machado-de-Sousa,¹ Jaime E. C. Hallak^{1,6}

¹ Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (National Institute for Science and Technology - INCT) Translational Medicine, Brazil

² Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

³ Affective Disorders Center, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brazil

⁴ Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, Canada

⁵ Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, Brazil

⁶ Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (Center for Interdisciplinary Research on Applied Neurosciences: NAPNA), Brazil

Received on October 7, 2011; accepted on February 29, 2012.

DESCRIPTORS

Nitric Oxide;
Schizophrenia;
Psychosis;
Plasma levels;
Serum levels;
Meta-analysis;
Systematic review.

Abstract

For the last 40 years, schizophrenia has been considered to be the result primarily of a dysfunction in brain dopaminergic pathways. In this review, it is described and discussed findings concerning nitric oxide-mediated neurotransmission in schizophrenia. Studies were searched in PubMed, SciELO, and LILACS using the terms *schizophrenia and nitric oxide plasma levels* or *nitric oxide serum levels*, with no time limit. The reference lists of selected articles were also hand-searched for additional articles. From 15 potential reports, 10 were eligible to be included in the review and meta-analysis. These studies included a total of 505 patients with schizophrenia and 339 healthy volunteers. No significant difference was found between patients and healthy controls regarding total nitrite plasma/serum levels (effect size $g = 0.285$, 95%CI = -0.205 to 0.774, $p = 0.254$). However, when studies with patients under antipsychotic treatment were examined separately, there was a significant difference between patients and healthy volunteers (effect size $g = 0.663$, 95%CI = 0.365 to 0.961, $p < 0.001$), showing that patients under treatment have higher levels of plasma/serum nitric oxide than controls. These results suggest that antipsychotics increase nitric oxide plasma/serum levels and that the nitric oxide pathway would be a fertile target for the development of new treatments for patients with schizophrenia.

Corresponding author: João Paulo Maia de Oliveira, Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Av. Tenente Catão Roxo, 2650, Ribeirão Preto, SP, Brazil. CEP: 14051-140. Phone: (+55 16) 3602.4607. Fax: (+55 16) 3602.4605. E-mail: j.p@usp.br

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

doi:10.1016/j.rbp.2012.07.001

Introduction

Schizophrenia is a devastating disorder that occurs in about 1% of the population throughout life. Individuals are usually affected somewhere between the end of adolescence and the beginning of adult life and the course of schizophrenia is chronic and debilitating.¹

For the last 40 years, schizophrenia was believed to be primarily the result of a dysfunction in brain dopaminergic pathways.² However, antipsychotic drugs that act as dopamine receptor antagonists have proven effective in treating only some of the symptoms of schizophrenia.

Recent research suggests that hypoactivity of a subtype of glutamatergic receptor, the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, may be involved in schizophrenia.^{3,4} One of the pieces of evidence supporting this hypothesis comes from the psychotic syndrome produced by NMDA receptor antagonists. This pharmacological model is the one that best mimics schizophrenia symptoms, as it induces both the positive and negative symptoms commonly seen in the disorder.⁵⁻⁸ However, research on NMDA receptor agonists for the treatment of schizophrenia has produced inconsistent results⁹, possibly due to the development of rapid tolerance to these compounds secondary to down-regulation of NMDA receptors.¹⁰

Accordingly, researchers have suggested the possible implication of nitric oxide (NO) in the pathophysiology of schizophrenia and other psychiatry disorders, such as bipolar disorder and depression.^{11,12}

NO is a gas with a unique chemistry and has been shown to influence the release of neurotransmitters, learning, memory, and neurodevelopment. In addition, questions have been raised about whether NO plays an important role in the maturation of neurons and synaptogenesis. The activation of NMDA receptors by glutamate results in calcium influx into the cell, which binds to calmodulin and stimulates the neuronal nitric oxide synthase (nNOS) enzyme to produce NO in the nervous system. NO activates guanylate cyclase, which increases the levels of the second messenger cyclic GMP (cyclic guanosine monophosphate). This "NMDA-NO-cyclic GMP pathway" has been demonstrated to modulate the release of neurotransmitters such as glutamate and dopamine. Although the direction of abnormalities in this pathway is still under debate, it has been repeatedly implicated in schizophrenia, and perhaps the development of drugs that act downstream NMDA receptors - on NO for instance - could circumvent the problem of the down-regulation of those receptors.¹²

In this review we describe empirical studies available in the literature that analyzed the role of NO in schizophrenia by examining NO plasma/serum levels in patients diagnosed with the condition.

Methods

The search was performed in the PubMed, SciELO, and LILACS databases using the keywords *schizophrenia* and *nitric oxide plasma levels* or *nitric oxide serum levels*, with no time limit. The reference lists of selected articles were also hand-searched for additional articles.

In order to be included in the analysis, studies had to meet the following criteria: 1) be published in any language; 2) include patients with schizophrenia diagnosed according

to DSM-IV-TR criteria; 3) have a comparison group of healthy subjects; 4) measure total nitrite plasma (or serum) levels to indirectly assess NO plasma levels.

Since NO is a very labile molecule and has a short half-life, the detection of NO in its native form is very difficult.¹³ In aqueous solution, NO reacts with molecular oxygen and accumulates in plasma/serum as nitrite (NO-2) and nitrate (NO-3) ions. These ions can be measured in biological fluids and have been used as correlates of NO levels.¹⁴ In most studies, plasma/serum NO metabolite levels are represented as total nitrite (nitrite + nitrate) after nitrate conversion to nitrite.¹⁵

Among the studies analyzed in this review, 80% investigated differences in total nitrite *plasma* levels between schizophrenia patients and healthy volunteers, while the remaining 20% investigated differences in total nitrite *serum* levels between the two groups. Given the considerable agreement concerning the equivalence between serum and plasma concentrations of certain drugs and assuming that the same is true for NO,¹⁶ we decided to analyze studies using plasma and serum as a single group.

Four studies measured patients' total nitrite levels at two different times - before and after antipsychotic treatment.¹⁷⁻²⁰ In these cases, we opted to work with measures obtained before antipsychotic treatment to ensure equivalence with the results of the remaining studies.

In order to select potentially relevant studies, three independent reviewers (JPMO, SI, CT) examined the abstracts identified in the literature search using the previously defined inclusion criteria. Disagreement at any stage was resolved by consensus. The studies included in the review are summarized in Table 1, which also describes the sociodemographic characteristics of the samples in each study.

Statistical analyses were performed with STATA 10.1 (StataCorp, College Station, Texas) using the METAN command. For each study, odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. We used a random effects model that weighted the studies according to their inverse variance and provided the odds ratio and the corresponding confidence interval.

The between-study variability among the population effect sizes, i.e. heterogeneity, was assessed formally by applying Cochran's q test for homogeneity²¹ and informally by assessing a sample size independent descriptive measure of inconsistency I^2 .²² The I^2 index describes the percentage of the total variability in a set of effect sizes due to true heterogeneity, that is, between-study variability.²³ For example, a meta-analysis with $I^2 = 0$ means that all variability in effect size estimates is due to sampling error within studies. On the other hand, a meta-analysis with $I^2 = 50$ means that half of the total variability among effect sizes is caused not by sampling errors, but by true heterogeneity between studies. Higgins *et al.*²² proposed a tentative classification of I^2 values with the purpose of helping to interpret magnitude. Thus, percentages of around 25% ($I^2 = 25$), 50% ($I^2 = 50$), and 75% ($I^2 = 75$) would indicate low, medium, and high heterogeneity, respectively.

Publication bias

It was used Egger's regression test, which is a formal method of assessing publication bias,²⁴ implemented with the STATA function METABIAS.

Meta-regression

The effects of mean duration of illness on total nitrite plasma levels were assessed in a random effects meta-regression model by using the METAREG²⁵ command in STATA. The default option using residual maximum likelihood (REML) was selected.

Sensitivity analysis

To test how robust the results were to variations in the meta-analysis methodology, we examined the effect of excluding the two studies which evaluated NO serum levels instead of NO plasma levels.^{17,26}

Results

The search yielded 15 matches, of which 10 fulfilled the inclusion criteria for this meta-analysis. One study was excluded due to the presence of subjects with less than six months of disease duration. Based on the diagnostic criteria of DSM-IV TR, at least six months of illness are required for schizophrenia to be diagnosed.²⁷ Four articles were excluded because they measured levels of individual NO metabolites rather than total nitrite levels.²⁸⁻³¹ Thus, 10 studies provided comparative data from patients versus controls (Table 1).

Among the 10 studies analyzed in this review, all investigated differences in total nitrite plasma/serum levels between schizophrenia patients and healthy volunteers. The levels of plasma/serum total nitrite ranged from $3.37 \pm 2.27 \mu\text{mol/L}$ ²⁰ to $69.2 \pm 13.2 \mu\text{mol/L}$ ³² in healthy volunteers and from $1.85 \pm 0.70 \mu\text{mol/L}$ ²⁰ to $102.8 \pm 34.7 \mu\text{mol/L}$ ³² in patients with schizophrenia.

As shown in Figure 1, no significant difference was found between patients and healthy controls regarding total

nitrite plasma/serum concentrations (effect size $g = 0.285$, $95\%CI = -0.205$ to 0.774 , $p = 0.254$). Between-study heterogeneity ($I^2 = 90.8\%$, $Q = 98.22$, $p < 0.001$) was found, but there was no evidence of publication bias ($p = 0.466$). The meta-regression analysis showed a significant moderating effect of mean duration of illness (7 studies; $r = 0.153$; $p = 0.005$).

When studies with drug-free patients were evaluated separately (Figure 2), no significant difference was found between patients and healthy controls regarding total nitrite plasma/serum concentrations (effect size $g = -0.109$, $95\%CI = -0.856$ to 0.637 , $p = 0.774$). There was between-study heterogeneity ($I^2 = 90.7\%$, $Q = 43.01$, $p < 0.001$), but no evidence of publication bias ($p = 0.066$). The meta-regression analysis showed no effect of duration of illness (4 studies; $r = 0.147$; $p = 0.057$).

However, when we examined only the studies with patients under treatment (Figure 3), there was a significant difference between patients and healthy volunteers (effect size $g = 0.663$, $95\%CI = 0.365$ to 0.961 , $p < 0.001$), showing that patients under antipsychotic drug treatment have higher levels of plasma/serum total nitrite than controls. A moderate between-study heterogeneity ($I^2 = 56.0\%$, $Q = 9.10$, $p = 0.059$) was found and there was no evidence of publication bias ($p = 0.819$). The meta-regression analyses showed no significant interactions.

All the results of this meta-analysis remained the same when we excluded the two studies which worked with NO serum levels:^{17,26} all studies (effect size $g = 0.209$, $95\%CI = -0.377$ to 0.795 , $p = 0.484$); drug-free studies (effect size $g = -0.378$, $95\%CI = -1.071$ to 0.316 , $p = 0.286$); and under-treatment studies (effect size $g = 0.765$, $95\%CI = 0.482$ to 1.048 , $p = 0.000$).

Table 1 - Studies included in the meta-analysis

Reference	Subjects	N (M/F)	Duration of illness (years)	Antipsychotics	Mean age \pm SD (years)	Age at onset \pm SD (years)
Atmaca <i>et al.</i> ¹⁸	SZ	21 (14/7)	ND	No	30.4 \pm 7.8	ND
	CL	21 (14/7)			29.2 \pm 6.7	
Taneli <i>et al.</i> ¹⁷	SZ	20 (4/16)	1.2 \pm 1.0	No	26.8 \pm 8.5	23.4 \pm 2.9
	CL	20 (13/7)			25.5 \pm 5.8	
Akyol <i>et al.</i> ³⁶	SZ	100 (68/32)	10.0 \pm 6.9	Yes	34.29 \pm 9.39	24.3 \pm 7.2
	CL	51 (35/16)			35.49 \pm 10.69	
Zoroglu <i>et al.</i> ³⁷	SZ	82 (59/23)	12.1 \pm 8.9	Yes	33.64 \pm 11.08	ND
	CL	21 (15/6)			33.53 \pm 10.92	
Nakano <i>et al.</i> ²⁰	SZ	30 (18/12)	1.9 \pm 0.7	No	38.0 \pm 15.0	ND
	CL	30 (18/12)			41.0 \pm 19.0	
Yilmaz <i>et al.</i> ²⁶	SZ	66 (66/0)	12.1 \pm 10.0	Yes	33.6 \pm 11.0	22 \pm 9
	CL	28 (28/0)			34.4 \pm 12.0	
Lee <i>et al.</i> ¹⁹	SZ	55 (24/31)	5.6 \pm 5.2	DN	33.6 \pm 9.9	27.5 \pm 9.5
	CL	55 (24/31)			33.5 \pm 9.9	
Yanik <i>et al.</i> ³⁸	SZ	46 (36/10)	ND	Yes	34.0 \pm 11.8	ND
	CL	32 (22/10)			32.9 \pm 13.1	
Kim <i>et al.</i> ³⁹	SZ	45 (45/0)	4.3 \pm 5.4	DN	30.3 \pm 8.5	26.5 \pm 8.4
	CL	45 (45/0)			30.5 \pm 8.2	
Djordjević <i>et al.</i> ³³	SZ	40 (24/16)	ND	Yes	30.2 \pm 7.9	ND
	CL	36 (22/14)			29.8 \pm 5.8	

CL: controls; DN: Drug Naïve; F: female; M: male; N: number of subjects; ND: not described; SZ: schizophrenics.

Discussion

The neurobiology of schizophrenia is characterized by abnormalities in neurotransmission pathways including glutamate, GABA, and dopamine.^{3,33} The activation of glutamatergic NMDA receptors results in calcium influx into the cell, which stimulates nNOS to produce NO, which in turn activates guanylate cyclase resulting in increased production of cyclic

GMP. Dysfunction in this “NMDA-NO-cyclicGMP” pathway has been implicated in schizophrenia.^{34,35}

Because the direction of abnormalities in this pathway is still under debate, in this meta-analysis we tried to better understand the role of NO in patients with schizophrenia by investigating whether there were differences in its plasma/serum concentrations (as reflected by total nitrite) between subjects with schizophrenia and healthy controls.

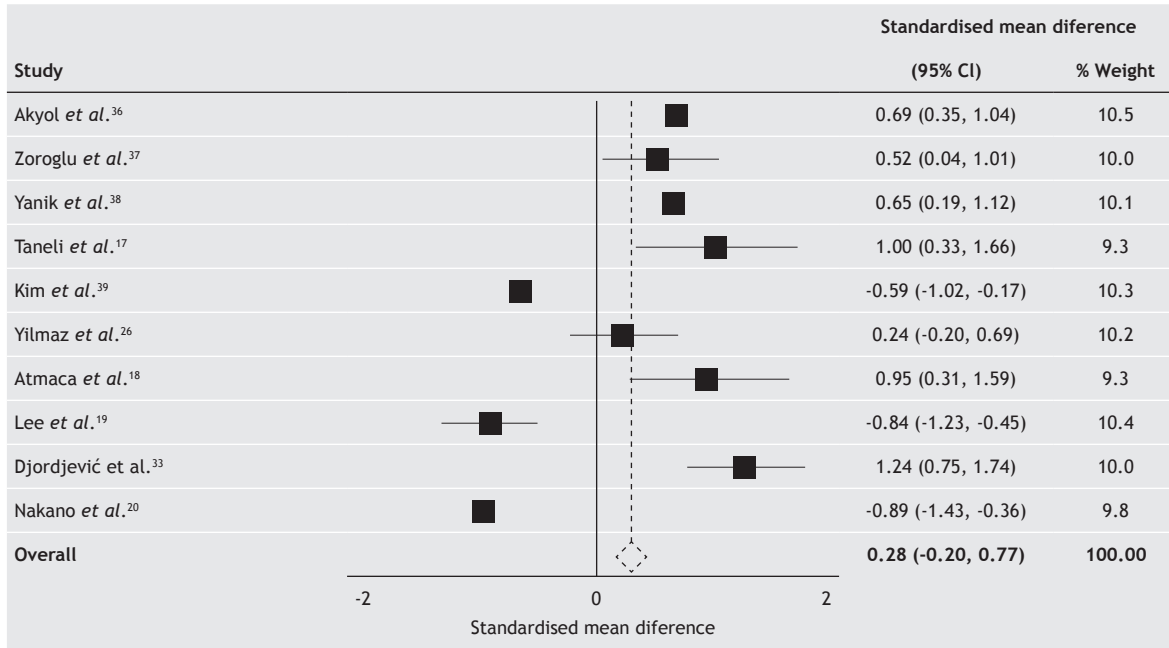


Figure 1 - Comparison of plasma/serum levels of total nitrite between schizophrenic patients and healthy controls in the 10 studies under investigation.

No significant difference was found between patients and healthy controls (effect size $g = 0.285$, 95%CI = -0.205 to 0.774, $p = 0.254$). Between-study heterogeneity was found ($I^2 = 90.8\%$, $Q = 98.22$, $p < 0.001$), but there was no evidence of publication bias ($p = 0.466$). The meta-regression analysis showed a significant moderating effect of mean duration of illness (7 studies; $r = 0.153$; $p = 0.005$).

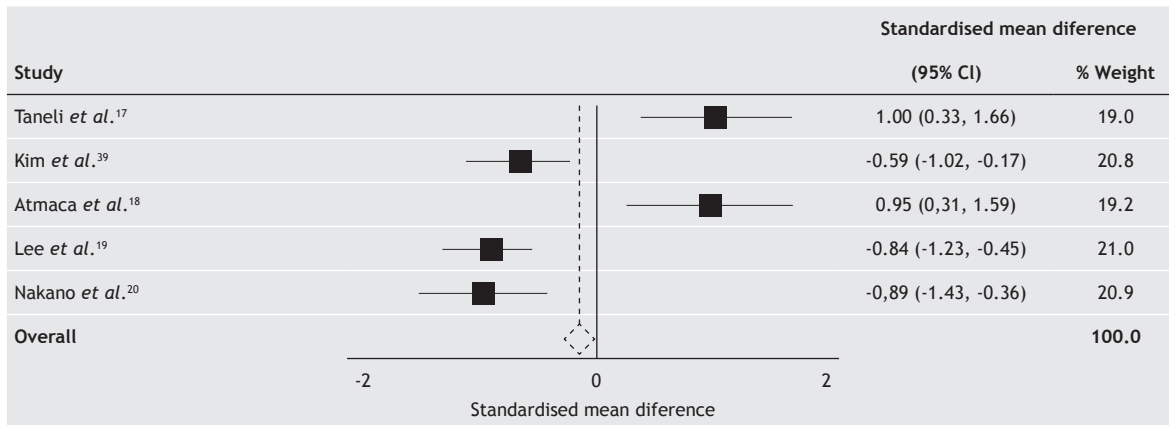


Figure 2 - Comparison of plasma/serum levels of total nitrite between drug-free schizophrenic patients and healthy controls. No significant difference was found between patients and healthy controls (effect size $g = -0.109$, 95% CI = -0.856 to 0.637, $p = 0.774$). Between-study heterogeneity was found ($I^2 = 90.7\%$, $Q = 43.01$, $p < 0.001$), but there was no evidence of publication bias ($p = 0.066$). The meta-regression analysis showed no effect of duration of illness (4 studies; $r = 0.147$; $p = 0.057$).

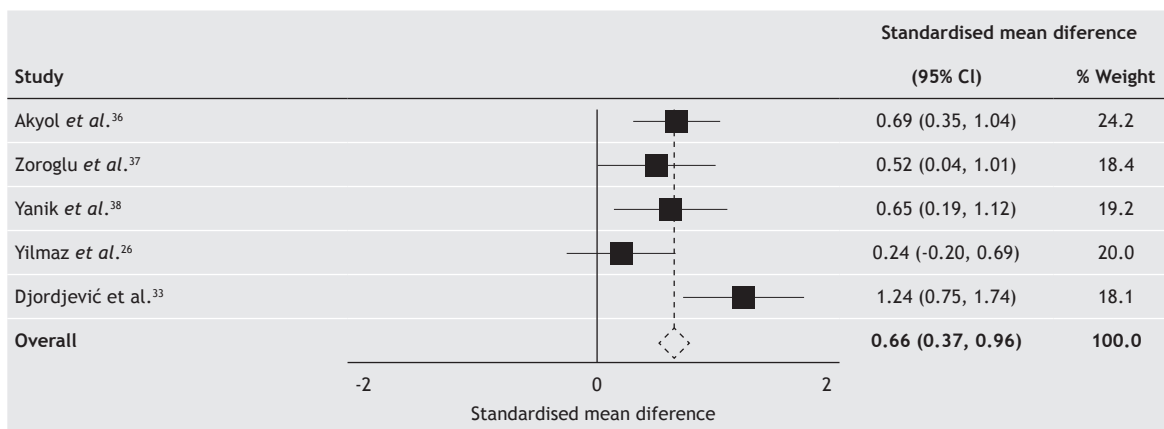


Figure 3 - Comparison of plasma/serum levels of total nitrite between schizophrenic patients receiving antipsychotics and healthy controls.

A significant difference between patients and healthy volunteers was found (effect size $g = 0.663$, 95%CI = 0.365 to 0.961, $p < 0.001$), showing that patients under medication treatment have higher levels of plasma NO than controls. A moderate between-study heterogeneity ($I^2 = 56.0\%$, $Q = 9.10$, $p = 0.059$) and no evidence of publication bias ($p = 0.819$) were found. The meta-regression analyses showed no significant interactions.

Among the 10 selected studies, there were no significant differences between patient groups and control groups regarding total nitrite plasma/serum levels. This finding may be explained by the presence of several studies with apparently contradictory results. Seven out of the 10 manuscripts found increased total nitrite levels in patients;^{17,18,26,32,36-38} while the remaining three found the opposite.^{1,9,20,39} Interestingly, all of these studies showed significant results. This is probably the reason why we detected between-study heterogeneity. Methodological variations across the studies may be the explanation for this discrepancy. For example, the duration of disease could be a relevant factor for the levels of NO, given the possible adaptive mechanisms related to the evolution of symptoms. Seven out of 10 studies made reference to the duration of disease in the patient group and the meta-regression analysis showed a significant moderating effect of mean duration of illness, showing a positive correlation between the latter and levels of NO. In this regard, there are two studies in the literature that measured NO metabolite levels during the first episode of schizophrenia. In 1996, Das *et al.* found low plasma nitrate levels in first-episode patients, and in 2004 Ramirez *et al.*⁴⁰ reported low concentrations of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid of first-episode patients.^{28,40} Studies with first-episode patients and a longitudinal design are likely to foster a greater understanding of the relationship between duration of illness and NO levels. For example, studies that measure NO serum levels could generate correlations between NO levels and different phases of schizophrenia.

The use of antipsychotics by patients may influence the results of these studies. When the five studies with drug-free patients were evaluated, no significant difference was found between patients and healthy controls regarding total nitrite plasma/serum concentrations. However, when we examined only the five studies with patients under antipsychotic treatment, a significant difference between patients and healthy

volunteers was found, showing that patients taking antipsychotics have higher levels of plasma/serum NO than controls. In 1996, Das *et al.* found decreased plasma nitrate levels in first-episode schizophrenic patients who were also drug naïve.²⁸ In addition, a study in which the patients spent a longer period without taking antipsychotic medication before the beginning of the trials (drug-free for at least four weeks) reported decreased total plasma nitrite levels in the patient group, and that six-week antipsychotic treatment with risperidone increased these levels in correlation with clinical response. Significant changes of nitrite plasma levels between baseline and the end of the treatment in the patient group were found and compared between the 37 responders to treatment ($\geq 30\%$ improvement in PANSS score) and the 18 non-responders to treatment. Among responders, total plasma nitrite levels after treatment significantly increased when compared to baseline. However, there were no significant changes among non-responders. The authors suggested that the improvement of psychiatric symptoms can lead to partial normalization of a deficiency in NO after treatment.¹⁹ Finally, three articles reported an increase in cerebrospinal fluid levels of cyclic GMP in patients with schizophrenia after treatment with antipsychotic drugs.⁴¹⁻⁴³ As observed previously, the mechanism of action of NO involves increases in cyclic GMP concentrations through the activation of soluble guanylate cyclase.

Although plasma and serum are not the same thing and the decision to analyze studies that quantified NO serum levels and NO plasma levels together could be regarded as generating a potential confounding factor in this study. Nonetheless, the sensitivity analyses indicated that this decision did not affect the main results of this meta-analysis. All the results of the meta-analysis remained the same when the two studies that evaluated NO serum levels were excluded.

It is essential that future studies be more careful in controlling for potential confounding factors that are known to be relevant in schizophrenia. In this regard, well-designed studies

must take into account variables such as disease duration and staging, schizophrenia subtype, tobacco use, and antipsychotic treatment.⁴⁴ Also, further studies should examine potential correlations between the intensity and quality of symptoms (as measured by scales like the PANSS), stage of disease, and plasma/serum levels of NO in schizophrenia patients.

Conclusion

High between-study heterogeneity was found and this could be responsible for the meta-analysis finding of no significant differences between the patient group and the control group regarding total nitrite plasma/serum levels. There were studies with apparently contradictory results and they could be divided into two groups: one group suggesting increased plasma/serum levels of total nitrites in patients when compared with healthy volunteers and another one supporting a possible decrease in such levels. It is thus likely that the results of one group were cancelled out by the results of the other.

One of the findings of this review was a positive correlation between the duration of disease and levels of NO. In other words, the longer the duration of the disease is, the greater the NO levels in patients. We speculate that this could be explained both by pathophysiological differences between the acute and chronic phases of schizophrenia as well as by the use of medications along the course of the disease.

Lastly, patients under antipsychotic treatment were found to have higher levels of NO metabolites than controls. This finding might be related to a possible stimulation of the nitric pathway by these drugs. It is believed that this pathway constitutes a fertile target for the development of new treatments for patients with schizophrenia.

Disclosures

João Paulo Maia-de-Oliveira

Employment: Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (National Institute for Science and Technology - INCT) Translational Medicine, Brazil; Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, Brazil. **Other:** Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Clarissa Trzesniak

Employment: Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil; Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom. **Other:** Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Irismar R. Oliveira

Employment: Affective Disorders Center, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brazil. **Other:** Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Matthew J. Kempton

Employment: Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom.

Tatiana M. N. de Rezende

Employment: Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil. **Other:** Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Sandro Iego

Employment: Affective Disorders Center, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brazil.

Glen B. Baker

Employment: Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, Canada.

Serdar M. Dursun

Employment: Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton, Canada.

João Paulo Machado-de-Sousa

Employment: Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil.

Jaime E. C. Hallak

Employment: Department of Neuroscience and Behavior, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brazil. **Other:** Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

* Modest

** Significant

*** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

References

- Peluso ET, Blay SL. Public stigma and schizophrenia in São Paulo city. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(2):130-6.
- Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bull.* 1976;12:19-76.
- Bressan RA, Pilowsky LS. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(3):177-83.
- Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE et al. Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr Top Med Chem.* 2006;6:771-85.
- Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. *Am Med Assoc Arch Neurol Psychiatry.* 1959;81:363-9.
- Al-Nuaimi S, Chaves C, Hallak JE, Baker GB, Dursun S. New perspectives and directions in schizophrenia therapeutics: advances related to non-dopaminergic systems. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:333-8.
- Toru M, Kuramaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.* 1994;55:1683-99.
- Thornberg SA, Saklad SR. A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy.* 1996;16:82-93.
- Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;72:225-34.
- Nong Y, Huang YQ, Ju W, Kalia LV, Ahmadian G, Wang, YT et al. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature.* 2003;422:302-7.
- Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):135-44.
- Oliveira JP, Zuardi AW, Hallak JE. Role of nitric oxide in patients with schizophrenia - a systematic review of the literature. *Curr Psychiatry Rev.* 2008;4:219-27.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
- Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A, Uz E, Var A, Ozyurt H, Akyol O. Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res.* 2000;28:360-3.
- Fiddler RM. Collaborative study of modified AOAC method of analysis for nitrite in meat and meat products. *J. AOAC (J Assoc Offic Anal Chem).* 1977;60:594.
- Saad JJ, Bloom VL, Narasimhachari N, Goldberg SC, Friedel RO. A comparison of plasma and serum levels of two tricyclic antidepressants: imipramine and desipramine. *Psychopharmacology (Berl).* 1981;75(2):173-4.
- Taneli F, Piridar S, Akdeniz F, Uyanik BS, Ari Z. Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Arch Med Res.* 2004;35:401-5.

18. Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1-2):74-9.
19. Lee BH, Kim YK. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophr Res.* 2008;104:36-43.
20. Nakano Y, Yoshimura R, Nakano H, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Association between plasma nitric oxide metabolites levels and negative symptoms of schizophrenia: a pilot study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2010;25:139-44.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research.* New York: Wiley, 2000.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
23. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychol Methods.* 2006;11(2):193-206.
24. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
25. Sharp S. Metaanal regression. *Stata Tech Bull.* 1998;42:16-22.
26. Yilmaz N, Herken H, Cicek A, Celik A, Yurekli M, Akyol O. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med Princ Pract.* 2006;16(2):137-41.
27. Arinola OG, Idonije OB. Status of plasma nitric oxide and non-enzymatic antioxidants before and after antipsychotic treatment in Nigerian patients with schizophrenia. *J Res Med Sci.* 2009;14(1):37-42.
28. Das I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett.* 1996;215(3):209-11.
29. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK *et al.* Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenic patients. *Psychopharmacology.* 2001;158:140-5.
30. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci.* 2003;28:288-92.
31. Li HC, Chen QZ, Ma Y, Zhou JF. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006;7(12):981-6.
32. Djordjević VV, Stojanović I, Stanković-Ferlez D, Ristić T, Lazarević D, Cosić V, Djordjević VB. Plasma nitrite/nitrate concentrations in patients with schizophrenia. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(1):89-94.
33. Thornberg SA, Saklad SR. A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy.* 1996;16:82-93.
34. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res.* 2005;78:69-86.
35. Oliveira JP, Lobão B, Machado-de-Sousa JP, Baker GB, Dursun S, Hallak JE. Targeting the NMDA receptor-nitric oxide-cyclic GMP pathway to develop non-dopaminergic antipsychotic medications for schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33:223-4.
36. Akyol O, Herken H, Uz E *et al.* The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26:995-1005.
37. Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M *et al.* The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2002;36:309-15.
38. Yanik M, Vural H, Tutkun H *et al.* Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 2003;47:61-5.
39. Kim YK, Lee BH, Park SH. Decreased plasma nitric oxide metabolite levels in schizophrenia. *Psychiatry Invest.* 2006;3:57-62.
40. Ramirez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Rios C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr Res.* 2004;68:357-61.
41. Ebstein RP, Biederman J, Rimon R, Zohar J, Belmaker RJ. Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. *Psychopharmacology.* 1976;51:71-4.
42. Zimmer R, Teelken AW, Cramer H, Ackenheil M, Zandler KJ, Fischer H. Short - and long - term effects on GABA and dopamine neurons during treatment with sulpiride. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1980;24:537-9.
43. Gattaz WF, Carmer H, Beckmann H. Low CSF concentrations of cyclic GMP in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1983;142:288-91.
44. Pantelis C, Wood SJ, Velakoulis D, Testa R, Fontenelle LF, Yücel M. Should we redefine the concept of endophenotype in schizophrenia? *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:106-7.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>