

Tiaprida no Tratamento de Doentes com Dependência Alcoólica: Qual a Evidência?

Tiapride in the Treatment of Alcohol-Dependent Patients: What is the Evidence?

Maria João Abreu*[✉], Helena Ribeiro**, Maria do Céu Ferreira***, Nuno Namora*, Teresa Martins**, Luísa Ferraz*

RESUMO

Introdução: A dependência alcoólica representa uma das mais prevalentes perturbações psiquiátricas, constituindo um importante problema de Saúde Pública. O tiaprida é um dos fármacos com indicação clínica nas perturbações do comportamento na abstinência alcoólica.

Objetivo: Esclarecer se a utilização do tiaprida é fundamentada pela evidência científica no tratamento da dependência alcoólica (síndrome de abstinência e manutenção da abstinência).

Métodos: Pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados utilizando os termos MeSH: *alcoholism* e *tiapride*. Limitou-se a pesquisa a artigos publicados nos últimos 20 anos, em inglês, português ou espanhol. Os níveis de evidência e forças de recomendação foram atribuídos segundo a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

Resultados: De um total de 22 artigos identificados, foram incluídos cinco ensaios clínicos controlados e aleatorizados. Da análise dos artigos, dois mostraram que o tiaprida poderia

ser uma opção eficaz no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica. Em relação à manutenção da abstinência, os resultados foram contraditórios, com um estudo a mostrar superioridade e dois inferioridade em relação ao placebo.

Conclusões: A evidência científica mostrou benefício para a utilização do tiaprida na síndrome de abstinência alcoólica (SORT B), embora esta recomendação seja suportada apenas por dois estudos heterogéneos. Em relação à manutenção da abstinência, o uso do tiaprida não é suportado pela evidência científica mais recente (SORT B). Contudo, são necessários mais estudos científicos de boa qualidade metodológica que avaliem se o tiaprida é de facto uma terapêutica efetiva no tratamento da dependência alcoólica.

Palavras-Chave: Alcoolismo; Tiaprida.

ABSTRACT

Introduction: Alcohol dependence is one of the most prevalent psychiatric disorders, as well as an important public health problem. Tiapride is one of the drugs with clinical in-

* Unidade de Saúde Familiar Duovida, Guimarães; ** Unidade de Saúde Familiar Novos Rumos, Guimarães; *** Serviço de Psiquiatria do Hospital de Braga.
✉ mjabreu.27@gmail.com.

Recebido / Received: 12.03.2015 - Aceite / Accepted: 10.08.2015.

dication in the behavioral disturbances of alcohol withdrawal.

Objective: *To determine if the use of tiapride is supported by the scientific evidence in the treatment of alcohol dependence (alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence).*

Methods: *Literature search in different databases using the MeSH terms: alcoholism and tiapride. We limited the search to articles published in the last 20 years, written in English, Portuguese or Spanish. Levels of evidence and strength of recommendation were assigned according to the Strength of Recommendation Taxonomy scale (SORT) from the American Family Physician.*

Results: *A total of 22 articles were identified, and five of them were Randomized Controlled Trials. Two showed that tiapride could be an effective option in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. Regarding long-term abstinence, the results were conflicting with a study showing superiority and two inferiority relative to placebo.*

Conclusions: *The scientific evidence showed benefit of using tiapride in alcohol withdrawal syndrome (SORT B), although this recommendation is supported only by two heterogeneous studies. Regarding long-term abstinence, the use of tiapride is not supported by the most recent scientific evidence (SORT B). However further studies of good methodological quality are needed to assess whether tiapride is indeed an effective therapy in the treatment of alcohol dependence.*

Key-Words: *Alcoholism; Tiapride.*

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o alcoolismo constitui um importante problema de Saúde Pública, estimando-se que em 2012 um total de 5,9% de mortes (7,6% nos homens e 4,0% nas mulheres) foram atribuíveis ao consumo de álcool¹. Ao longo das últimas décadas tem-se verificado um aumento no consumo de álcool. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a nível mundial estima-se um consumo médio anual *per capita* de álcool puro de cerca de 6,2 litros por pessoa (idade superior a quinze anos), com variações de consumos a nível dos diferentes países¹.

A nível europeu estima-se um consumo médio *per capita* de 10,9 litros de álcool puro¹. Adicionalmente, 88,9% dos homens e 82,1% das mulheres com idades entre os quinze e os 64 anos são consumidores de bebidas alcoólicas, sendo que 15,3% dos homens e 3,4% das mulheres dessa faixa etária são consumidores massivos de bebidas alcoólicas, os quais apresentam um risco elevado de desenvolvimento de problemas de saúde².

Portugal regista valores ainda mais elevados com um consumo anual *per capita* de álcool na população adulta (quinze ou mais anos) de 12,9 litros de álcool puro, com uma diferença significativa entre homens e mulheres, de 18,7 e 7,6 litros de álcool puro, respetivamente¹.

Segundo a evidência científica, a dependência alcoólica representa uma das mais prevalentes perturbações psiquiátricas, estimando-se que afete cerca de 3,5% da população entre os quinze e os 64 anos de idade (homens: 5,4%; mulheres: 1,5%)².

A *American Psychiatric Association*, na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatísti-

co das Perturbações Mentais (DSM-5), agrupou os critérios de dependência alcoólica e de abuso de álcool numa única entidade clínica designada de perturbações associadas ao álcool. Esta define-se como um padrão desadaptativo de consumo de álcool que condiciona défice ou sofrimento clinicamente relevante, manifestado por dois (ou mais) sintomas relacionados com a tolerância, a abstinência, o défice de controlo, o abandono da atividade, o tempo despendido em atividades associadas ao álcool, o consumo continuado e a compulsão, ocorridos dentro de um período de doze meses³.

A dependência alcoólica é uma doença crónica e progressiva com repercussões a nível da funcionalidade do indivíduo, da saúde física e mental, e ainda com impacto social marcado^{1,4,5}.

É consensual que o tratamento da dependência alcoólica, com intervenção farmacológica e apoio psicossocial, tem como objetivo a recuperação integral do indivíduo, nas vertentes física, mental e relacional⁶.

A abordagem clínica da dependência alcoólica envolve duas fases: desintoxicação etílica e manutenção da abstinência. A fase de desintoxicação implica uma imediata e total supressão do álcool, e a prevenção ou tratamento da síndrome de abstinência alcoólica (SAA). Diminuir a severidade dos sintomas, prevenir as manifestações clínicas severas (convulsões e *delirium tremens*) e promover a entrada do paciente em um programa de manutenção da abstinência alcoólica são os principais objetivos do tratamento da SAA^{6,7,9}.

O tiaprida é um antagonista seletivo dos receptores D2 e D3 da dopamina a nível cerebral,

apresentando efeito sobre os tremores, a agitação, as alucinações e efeito ansiolítico discreto, no entanto desprovido de efeito anticonvulsivante^{6,9,10}. O tiaprida apresenta a vantagem de não causar dependência ou depressão respiratória^{9,10}. Segundo o resumo das características do medicamento, este fármaco tem indicação clínica nas perturbações do comportamento em doentes demenciados, nas perturbações do comportamento na abstinência alcoólica (abstinência alcoólica aguda e pós-abstinência alcoólica) e ainda, em discinésias e outros movimentos anormais¹¹.

Atendendo à elevada prevalência da dependência alcoólica e às suas repercussões físicas, sociais e psiquiátricas, o conhecimento da eficácia da terapêutica disponível para o tratamento desta patologia é fundamental. Nesse sentido, o objetivo desta revisão consiste em esclarecer se a utilização do tiaprida é fundamentada pela evidência científica no tratamento da SAA e na manutenção da abstinência.

MÉTODOS

Em novembro de 2014 foi efetuada uma pesquisa bibliográfica utilizando os termos MESH “*alcoholism*” e “*tiapride*” nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder* da *National Electronic Library for Health* do *NHS Britânico*, *Canadian Medical Association Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier*, *BMJ* e *Pubmed*, de normas de orientação clínica, *guidelines*, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECA) escritos em inglês, português ou espanhol, e publicados nos últimos 20 anos.

Como critérios de inclusão foi definida uma população de indivíduos adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com critérios de dependência alcoólica, cuja intervenção avaliasse o tiaprida em comparação com placebo ou outros tratamentos, e um *outcome* com efeito nos sintomas de privação e efetividade na manutenção da abstinência.

Para a avaliação dos níveis de evidência e atribuição de forças de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

RESULTADOS

A pesquisa efetuada resultou na identificação de um total de 22 artigos. Foram excluídos os artigos repetidos, aqueles em que se verificou discordância com o objetivo da revisão e ainda, aqueles que não cumpriam a totalidade dos critérios de inclusão. Deste modo, foram incluídos e analisados cinco artigos, todos ECA.

Os Quadros I e II (nas páginas seguintes) resumem os principais resultados dos artigos selecionados, com referência aos níveis de evidência.

DISCUSSÃO

Para a fase de desintoxicação aguda foram identificados dois estudos que mostraram eficácia e segurança do uso do tiaprida no tratamento agudo da dependência alcoólica.

Lucht e colaboradores¹² demonstraram a segurança da associação entre tiaprida e carbamazepina (efeito anticonvulsivante), assim como a sua eficácia no grupo dos doentes não intoxicados (álcool no ar exalado <1g/L) em

comparação com os doentes medicados com diazepam ou clometiazol. Os autores sugerem por isso, que a combinação de tiaprida com carbamazepina poderá ser uma estratégia terapêutica em doentes com SAA sem *delirium*. No entanto, este ECA apresenta uma limitação importante que consiste na ausência de dupla ocultação, o que poderá ter causado um viés na avaliação da eficácia.

Martinotti e colaboradores¹³ concluíram que todas as terapêuticas avaliadas (pregabalina, tiaprida e lorazepam) mostraram ser eficazes e seguras no tratamento de formas não complicadas de SAA, com algumas diferenças particulares. A pregabalina e o lorazepam foram comparáveis no tratamento da SAA e do *craving*. O tiaprida apresentou um efeito favorável no comportamento compulsivo do *craving* por álcool presente nos primeiros dias de abstinência, e baixas doses desse fármaco foram tão eficazes como o lorazepam no tratamento da SAA.

Tendo em conta estes aspetos, os autores sugerem que o tiaprida deverá ser limitado para situações não severas e não complicadas de abstinência, pela necessidade de se aplicar protocolos de resgate em situações de *delirium tremens*. Adicionalmente, a pregabalina pareceu ser mais eficaz do que o lorazepam e o tiaprida na diminuição de alguns sintomas da SAA, tais como cefaleias e entorpecimento sensorial, e demonstrou melhores *outcomes* na taxa de recaída e no número de doentes que mantiveram abstinência durante o tratamento. Os autores deste ECA recomendam por isso o uso de pregabalina, considerado superior ao tiaprida, em formas não severas de SAA.

Quadro I. Resumo dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados da fase de desintoxicação alcoólica aguda.

Referência	N	População	Intervenção	Resultados	NE
Lucht M. ¹² 2003	127	≥ 18 anos (118 homens, 9 mulheres; idade média: 43.1 ± 9.3 anos) Dependência alcoólica: critérios ICD-10	4 grupos de intervenção*: Álcool no ar exalado <1g/L 1. Tiaprida/carbamazepina (n=28) 2. Clometiazol (n=31) 3. Diazepam (n=34) Álcool no ar exalado >1g/L 4. Tiaprida/carbamazepina (n=34) Duração: 9 dias de tratamento Escala aplicada: <i>Alcohol Withdrawal Scale</i>	A combinação de tiaprida com carbamazepina deve ser considerada uma opção nos indivíduos com SAA sem <i>delirium</i> .	2
Martinotti G. ¹³ 2010	111	18-75 anos (69 homens, 42 mulheres) Dependência alcoólica: critérios DSM-IV-TR Consumo diário ≥ 80 g de álcool e com consumo nas últimas 24h	3 grupos de intervenção: - Pregabalina 450mg/dia (n=37) - Tiaprida 800mg/dia (n=37) - Lorazepam 10mg/dia (n=37) Duração: 14 dias de tratamento Escala aplicada: - Sintomas de abstinência: <i>Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised</i> - Craving: <i>Visual Analogue Scale e Obsessive and Compulsive Drinking Scale</i> - Sintomas psiquiátricos: <i>Symptom Check List 90 Revised e Quality of Life</i> - índice	Manutenção abstinência durante o tratamento, p<0,05: - Pregabalina (n=23, 62,2%) - Tiaprida (n=14, 37,8%) - Lorazepam (n=21, 56,8%) Baixas doses de tiaprida (800mg/dia) são tão eficazes como o lorazepam no tratamento da SAA. O uso do tiaprida deverá ser limitado para situações não severas e não complicadas de abstinência. Recomendação do uso de pregabalina, considerado superior ao tiaprida.	2

(NE: Nível de evidência, SAA: Síndrome de abstinência alcoólica; *dosagens ajustadas de acordo com a sintomatologia, variando entre 100-1500mg/dia de tiaprida e 100-1000mg/dia de carbamazepina no grupo 1; 192-5184mg/dia de clometiazol no grupo 2; 5-90mg/dia de diazepam no grupo 3; e 100-1800mg/dia de tiaprida e 100-1200mg/dia de carbamazepina no grupo 4)

Quadro II. Resumo dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados da fase manutenção da abstinência alcoólica.

Referência	N	População	Intervenção	Resultados	NE
Shaw G. ¹⁴ 1994	100	25-60 anos (idade média: 40 tiaprida <i>vs</i> 42 placebo) Dependência alcoólica: antecedentes de admissões sucessivas para desintoxicação alcoólica	2 grupos de intervenção: - Tiaprida (300mg/dia) - Placebo Duração: 24 semanas	Superioridade do tiaprida em relação ao placebo ($p < 0.001$): nº dias abstinência etílica total (77 dias <i>vs</i> 49 dias) padrão de consumo aos 6 meses: - abstinência (41,7% <i>vs</i> 23,3%) - consumo controlado (12,5% <i>vs</i> 0%) - melhoria (41,7% <i>vs</i> 0%) - agravamento (4,1% <i>vs</i> 76,7%)	2
Gual A. ¹⁵ 2002	81	20-65 anos (69 homens, 12 mulheres; idade média: 38±6 tiaprida <i>vs</i> 41±10 placebo) Dependência alcoólica: critérios DSM-III-R	2 grupos de intervenção: - Tiaprida (300mg/dia) - Placebo Duração: 24 semanas	- Tempo para a 1ª recaída ($p < 0.27$): tiaprida 88 dias <i>vs</i> placebo 97 dias - Duração da abstinência ($p < 0.57$): tiaprida 138 dias <i>vs</i> placebo 130 dias Sem diferenças estatisticamente significativa entre o placebo e o tiaprida.	2
Bender S. ¹⁶ 2007	299	≥ 18 anos (219 homens, 80 mulheres; idade média: 43±9 tiaprida <i>vs</i> 41±8 placebo) Dependência alcoólica: critérios ICD-10	2 grupos de intervenção: - Tiaprida (300mg/dia) - Placebo Duração: 24 semanas	- Tempo para a 1ª recaída ($p = 0.9895$): tiaprida 71 dias <i>vs</i> placebo 92 dias - Taxas de recaída ($p = 0.024$): tiaprida 54.4% <i>vs</i> placebo 40.7% O tiaprida não foi efetivo na manutenção da abstinência.	2

(NE: Nível de evidência)

As principais limitações deste estudo foram a ausência de grupo placebo e dupla ocultação, e ainda a tendência do *score* CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised*) ser mais elevado (sem significado estatístico) no grupo tratado com pregabalina e lorazepam comparando com o tiaprida.

Em relação à fase de manutenção da abstinência, foram incluídos três estudos multicêntricos, randomizados e duplamente cegos (Shaw *et al*¹⁴, Gual *et al*¹⁵ e Bender *et al*¹⁶) que mostraram resultados contraditórios.

Shaw e colaboradores¹⁴ mostraram superioridade do tiaprida em relação ao placebo no número de dias de abstinência etílica total e no padrão de consumo aos seis meses, com diferenças estatisticamente significativas.

Ao contrário do estudo anterior, Gual e colaboradores¹⁵ mostraram ausência de diferenças estatisticamente significativas entre o tiaprida e o placebo no tempo para a primeira recaída e na abstinência aos seis meses.

O último dos ECA¹⁶, realizado em 2007, corrobora o resultado do estudo realizado por Gual e colaboradores¹⁵, sugerindo a ausência de superioridade do tiaprida em relação ao placebo na manutenção da abstinência alcoólica.

A todos estes ECA¹²⁻¹⁶ foi atribuído um nível de evidência dois, porque existem limitações metodológicas importantes inerentes aos referidos estudos. Salienta-se a presença de amostras de reduzida dimensão, aliada a elevadas perdas de *follow-up*. Para além disso, verifica-se uma elevada heterogeneidade entre os estudos nomeadamente, na amostra, nos dife-

rentes critérios de diagnóstico para dependência alcoólica, e em dosagens não equivalentes nos estudos realizados para a fase de desintoxicação.

A par destas limitações, o número reduzido de artigos identificados nesta temática dificultam a elaboração de conclusões bem fundamentadas e sólidas relativas à efetividade do tiaprida no tratamento da dependência alcoólica, tendo-se por isso atribuído um nível de recomendação SORT B quer para a fase de desintoxicação alcoólica, quer para a fase de manutenção da abstinência.

CONCLUSÕES

Considerando a fase de desintoxicação alcoólica, a utilização do tiaprida poderá ser considerada uma opção no tratamento da SAA (SORT B). Apesar da evidência científica ter mostrado benefício para a utilização do tiaprida, esta evidência é apenas suportada por dois ECA.

A evidência científica mostrou-se contraditória em relação ao uso do tiaprida na manutenção da abstinência, pelo que a sua utilização nesta fase não é suportada pela evidência científica mais recente (SORT B).

Em conclusão, são necessários mais estudos de boa qualidade científica e metodológica que avaliem se o tiaprida é de facto uma terapêutica efetiva no tratamento da dependência alcoólica.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / Funding:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / References

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2014.
2. Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U: Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(2):89-97.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. American Psychiatric Association Publishing; 2013.
4. Anderson P, Baumberg B: Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
5. Caetano R, Cunradi C: Alcohol dependence: a public health perspective. *Addiction*. 2002;97(6):633-645.
6. Sá Nogueira T, Ribeiro C: Abordagem terapêutica da dependência alcoólica. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2008;24:303-316.
7. O'Connor PG, Schottenfeld RS: Patients with alcohol problems. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338:592-602.
8. Blondell RD. Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. *Am Fam Physician*. 2005;71(3):495-502.
9. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D: Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;148(4):361-366.
10. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs*. 1994;47(6):1010-1032.
11. Índice Nacional Terapêutico. Disponível em URL: <https://www.indice.eu/pt> [acesso em 03/11/2014].
12. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster G, Abraham M, Gaensicke S, Barnow H et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients. A controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clome-thiazole and diazepam. *Alcohol & Alcoholism*. 2003;38(2):168-175.
13. Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R: Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: A multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction*. 2010;105(2):288-299.
14. Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G: Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *The British Journal of Psychiatry*. 1994;165(4):515-523.
15. Gual A, Monrás M, Ortega LI: Eficacia de tiapride en el mantenimiento de la abstinencia en alcohólicos desintoxicados. Resultados de un ensayo clínico a doble ciego frente a placebo. *Adicciones*. 2002;14(3):321-326.
16. Bender S, Scherbaum N, Soyka M, Rütger E, Mann K, Gastpar M: The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-dependent patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2007;10(5):653-660.