

## Abordagens farmacoterapêuticas para a adicção ao álcool

### Pharmacotherapeutic approaches to alcohol addiction

Dayse Aparecida de Oliveira Braga<sup>1</sup>, Francisco Hallysson da Silva Barros<sup>1</sup>, Maria Mayalle de Almeida Melo<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Quirino Paiva<sup>1</sup>, Regilane Matos da Silva Prado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade Católica Rainha do Sertão, Curso de Farmácia, Quixadá, Ceará, Brasil

\*Correspondência:

e-mail: dayse.braga04@gmail.com

---

#### RESUMO

(a) Objetivo: abordar as farmacoterapias da adicção ao álcool. (b) Material e Métodos: O estudo é do tipo exploratório, bibliográfico e descritivo, no qual a análise da produção científica sobre o tratamento da adicção ao álcool baseou-se na consulta a bases de dados, além de busca em livros impressos. Utilizou-se para pesquisa os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês e português, alcoolismo (*alcoholism*) e condutas terapêuticas (*therapeutic approaches*). (c) Resultados: O *Food and Drug Administration* (FDA) aprova três fármacos para o tratamento adjuvante da adicção ao álcool: acamprosato, dissulfiram e naltrexona. Fármacos não aprovados para o tratamento do alcoolismo se mostram eficazes para tratar a dependência ao álcool, dentre os quais pode-se citar o baclofeno, o topiramato, benzodiazepínicos de ação longa, a ondansetrona e até um antibiótico utilizado para tratar tuberculose, o D-cicloserina. (d) Conclusões: Os mecanismos de dependência ao álcool são bastantes complexos e não completamente elucidados. Apesar de apenas três drogas serem aprovadas pelo FDA, há inúmeras evidências científicas de novos fármacos eficazes e seguros para o tratamento da adicção ao álcool, o que abre portas para novos esquemas terapêuticos para o controle do alcoolismo.

**Palavras-chave:** Alcoolismo; Farmacoterapia; Drogadição.

#### ABSTRACT

(a) Objective: to address the pharmacotherapies of alcohol addiction. (b) Material and Methods: The research was exploratory, bibliographic and descriptive, in which the analysis of the scientific production on the treatment of alcohol addiction was based on the consultation of databases, as well as search in printed books. It was used to search in the Descriptors in Health Sciences (DeCS) the descriptors alcoholism and therapeutic approaches. (c) Results: The Food and Drug Administration (FDA) approves three drugs for the adjunctive treatment of alcohol addiction: acamprosate, disulfiram and naltrexone. Drugs not approved for the treatment of alcoholism are effective in treating alcohol dependence, such as baclofen, topiramate, long acting benzodiazepines, ondansetron and even an antibiotic used to treat tuberculosis, D-cycloserine. (d) Conclusions: The mechanisms of alcohol dependence are quite complex and not completely elucidated. Although only three drugs are approved by the FDA, there is plenty of scientific evidence for effective and safe new drugs for the treatment of alcohol addiction, which opens doors to new therapeutic schemes for controlling alcoholism.

**Keywords:** Alcoholism; Pharmacotherapy; Drug addiction.

## INTRODUÇÃO

O alcoolismo pode ser definido como uma compulsão por procurar e tomar álcool, perda de controle no limite da ingestão e o surgimento de um estado emocional negativo quando o acesso à droga é impedido. O alcoolismo impacta múltiplos mecanismos motivacionais e pode ser conceituado como um transtorno que inclui uma progressão de impulsividade para compulsividade (KOOB, 2013).

A impulsividade pode ser definida comportamentalmente como "uma predisposição para reações rápidas e não planejadas a estímulos internos e externos sem considerar as consequências negativas dessas reações para si mesmas ou outros" (MOELLER et al., 2001). A compulsividade pode ser definida como comportamentos que resultam na perseverança de responder diante de consequências adversas ou perseverança diante de respostas incorretas em situações de escolha (WOLFFGRAMM & HEYNE, 1995).

A procura compulsiva de drogas associada ao alcoolismo pode ser derivada de neuroadaptações múltiplas (KOOB, 2013). O álcool de dois carbonos etanol (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) ou a bebida álcool, é uma das drogas mais versáteis conhecidas pelos seres humanos e produz inúmeros efeitos diretos em grande variedade de sistemas neuroquímicos (SCHUCKIT, 2012).

O consumo de álcool a longo prazo provoca alterações em vários sistemas de neurotransmissores, incluindo ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), dopamina e norepinefrina (ERDOZAIN & CALLADO, 2014).

Além dos efeitos já relatados, o consumo abusivo de álcool promove o desenvolvimento da chamada síndrome de Wernicke-Korsakoff, ocasionada pela inibição da absorção de tiamina (vitamina B1). Essa síndrome ocorre porque o álcool interfere no processo de transporte ativo que leva a absorção de tiamina, e por ocasionar lesões hepáticas que prejudicam o armazenamento e fosforilação da mesma, assim, a falta de vitamina B1 propicia o desenvolvimento de distúrbios neurológicos levando a lesões de nível psíquico, sensitivo e motor (THOMAZ et al, 2014).

Pesquisas em desenvolvimento buscam farmacoterapias alternativas que tenham como alvo estes sistemas de neurotransmissores, a fim de diminuir as ânsias por álcool e compulsões, com o objetivo de prevenir os efeitos nocivos a longo prazo do abuso crônico desta droga (MELTON, 2015).

Em face do exposto, este estudo objetiva abordar a farmacoterapia da adicção ao álcool.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo exploratório, bibliográfico e descritivo, no qual a análise da produção científica sobre o tratamento da adicção ao álcool e os cuidados farmacêuticos ao paciente álcool-dependente baseou-se na consulta às seguintes bases de dados: Medscape, Pubmed, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico, além de busca em outras fontes como livros impressos. Utilizou-se para pesquisa os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e português: alcoolismo (*alcoholism*) e condutas terapêuticas (*therapeutic approaches*).

Inicialmente, foram levantados todos os trabalhos sobre o tratamento da adicção ao álcool indexados nas bases de dados utilizando-se os limites de ano de publicação (período 2006-2016). Foram incluídos nesta revisão estudos que abordavam a conduta terapêutica para o alcoolismo, mostrando os fármacos eficazes para tratar esse tipo de dependência. Foram excluídos os estudos que não respondiam ao objetivo desta revisão, como estudos que abordavam a farmacoterapia da dependência a outras drogas, que não o álcool. Sendo então selecionados para este trabalho 24 estudos, destes, 23 na língua inglesa e 1 em português.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na adicção ao álcool, evolui um padrão de consumo de drogas através do consumo de álcool, que podem ser episódios diários ou prolongados dias bebendo de forma demasiada e é caracterizada por uma síndrome de abstinência emocional e somática grave. Muitos alcoólatras continuam com esse padrão de compulsão/abstinência por longos períodos de tempo, mas alguns indivíduos podem evoluir para uma situação em que devem ter álcool disponível em todos os momentos para evitar as consequências negativas da abstinência (KOOB, 2013).

O álcool afeta vários receptores diferentes, inclusive receptores de GABAA, receptores de glutamato NMDA e receptores de canabinóides. Conquanto sejam desconhecidos os locais de ação específicos, acredita-se que os canais de GABAA intercedam os efeitos ansiolíticos e sedativos do álcool, bem como os efeitos do álcool sobre a coordenação motora, a tolerância, a dependência e a autoadministração. O álcool acresce a condutância ao cloro mediada por GABA e causa a hiperpolarização do neurônio. Seus mecanismos de

dependência e adicção tendem a ser semelhantes àqueles de outras drogas que afetam o sistema de neurotransmissão do GABA. As evidências também indicam um papel dos receptores NMDA no desenvolvimento de tolerância e dependência de álcool, e os receptores NMDA podem participar da síndrome de abstinência do álcool. Especificamente, o álcool inibe subtipos de receptores NMDA que parecem ser capazes de potencialização a longo prazo. Assim, ainda que os receptores de GABA tenham papel fundamental na mediação dos efeitos do álcool, a capacidade de o álcool interagir com diversos tipos de receptores, alude que ainda não se conhecem por completo seus mecanismos de ação (SWIFT & LEWIS, 2009). O tratamento farmacoterapêutico tem embasamento nesses efeitos neuroquímicos causados pela ingestão do álcool.

O *Food and Drug Administration* (FDA) aprova três fármacos para o tratamento adjuvante da adicção ao álcool: acamprosato, dissulfiram e naltrexona.

O acamprosato é um antagonista fraco dos receptores NMDA, ativador dos receptores GABAA, e pode diminuir as síndromes de abstinência protraídas brandas com atenuação da sensação de “necessitar” de álcool. O uso desta droga simultaneamente com o dissulfiram parece aumentar a sua eficácia sem que sejam observadas interações farmacológicas adversas (SCHUCKIT, 2012).

Embora os mecanismos de ação precisos do acamprosato ainda não sejam bem evidenciados, eles parecem envolver uma modulação benéfica do sistema neurotransmissor glutamatérgico (incluindo o antagonismo do receptor metabotrópico de glutamato mGlu5) para contrariar o desequilíbrio entre os sistemas GABAérgicos e glutamatérgico associados com a exposição crônica de álcool e à abstinência alcoólica (SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION & NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 2015).

O acamprosato é um tratamento eficaz para a dependência de álcool e é bem tolerado pelos pacientes. O fármaco não tem potencial de abuso e não tem interações medicamentosas significativas com muitos dos medicamentos que são comumente usados para tratar a dependência do álcool e outros transtornos psiquiátricos (incluindo naltrexona, antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos) (WITKIEWITZ, SAVILLE & HAMREUS, 2012).

O dissulfiram é um inibidor irreversível que bloqueia o segundo estágio do metabolismo do álcool, causando acumulação de acetaldeído, que

resulta em hipotensão, rubor, náuseas e vômitos. O objetivo do tratamento com o dissulfiram é causar uma aversão ao álcool, em vez de modular os seus efeitos neuroquímicos (JUNG & NAMKOONG, 2006). Este fármaco provoca extremo desconforto em pacientes que consomem bebidas alcoólicas, embora tenha pouca eficácia como terapia individual (MASTERS, 2014).

A naltrexona é um antagonista dos opioides de ação relativamente longa e bloqueia os receptores de opioides  $\mu$ . Existem evidências de a naltrexona bloqueie a ativação das vias dopaminérgicas cerebrais pelo álcool, que parecem ser fundamentais para a sensação de gratificação obtida pela ingestão da bebida alcoólica. A naltrexona não cura o alcoolismo e funciona melhor quando associada à terapia psicossocial (SCHUCKIT, 2012).

Estudos mostram ainda a ação de outros fármacos, ainda não aprovados com tal finalidade, para tratamento adjuvante da adicção ao álcool.

O baclofeno é um agonista do receptor GABAB que representa uma nova farmacoterapia para a adicção ao álcool. Em particular, esta droga demonstra reduzir os sintomas de abstinência de álcool, assim como também reduz o desejo por álcool e o consumo de álcool. O fármaco deprime o sistema nervoso central por meio de uma diminuição dos neurotransmissores glutamato e aspartato, inibindo a ação reflexa mono e polissináptica em nível espinal (ADDOLORATO et al., 2011).

O estudo de Paparrigopoulos e colaboradores (2011) demonstrou que baixas doses do anticonvulsivante topiramato como tratamento psicoterapêutico adjuvante é bem tolerado e eficaz na redução do desejo por álcool, bem como sintomas de depressão e ansiedade, presentes durante a fase inicial de abstinência ao álcool. Além disso, o topiramato, que facilita a transmissão GABAérgica, consideravelmente ajuda a abster-se de beber durante o primeiro período pós-desintoxicação de 16 semanas, um período que é crítico para a recaída. Assim, o topiramato pode ser uma nova alternativa para o tratamento da dependência do álcool.

A ondansetrona, um antagonista dos receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub> e antiemético, reduz o consumo de álcool em animais de laboratórios e, atualmente, está sendo testada em seres humanos. O fármaco é eficaz para tratar o alcoolismo de início precoce, que responde mal às terapias psicossociais aplicadas isoladamente (SCHUCKIT, 2012).

Fármacos benzodiazepínicos de ação relativamente longa como lorazepam e clordiazepóxido podem ser utilizados na terapêutica

da dependência alcoólica. Tanto o álcool como os benzodiazepínicos aumentam o efeito de GABA sobre os receptores GABAA, resultando em diminuição da excitabilidade geral do cérebro. Essa reatividade cruzada explica por que os benzodiazepínicos de ação relativamente longa podem ser substituídos pelo álcool em um programa de desintoxicação (TOY et al., 2015).

Um antibiótico normalmente utilizado para tratar a tuberculose, o D-cicloserina, mostrou em estudo que, em doses baixas (50 mg), tem capacidade de reduzir significativamente o desejo pela ingestão de álcool por até 3 semanas, levando a reduções significativas no consumo de álcool. O estudo também evidenciou que o antibiótico apresentou efeitos colaterais insignificantes nos participantes, mostrando que é uma opção medicamentosa bem tolerada por indivíduos com alcoolismo (MACKILLOP et al., 2015). Os resultados de Mackillop e colaboradores (2015) sugerem que o aumento da atividade farmacológica glutamatérgica via o receptor de NMDA aumentou a extinção da sinalização que provoca o desejo de consumir o álcool. Pois o D-cicloserina, além de antibiótico, também é um agonista parcial no sítio modulador de glicina no receptor glutamatérgico NMDA (PETERS & DE VRIES, 2012).

## CONCLUSÕES

Os mecanismos de dependência ao álcool são bastantes complexos e não completamente elucidados. Apesar de apenas três drogas serem aprovadas pelo FDA (acamprosato, dissulfiram e naltrexona), há inúmeras evidências científicas de novos fármacos eficazes e seguros para o tratamento da adicção ao álcool. Vê-se a necessidade da realização de estudos que elucidem ainda mais a eficácia dessas drogas não aprovadas para que as agências regulatórias aprovelem seus usos na prática clínica, abrindo portas para novos esquemas terapêuticos para o controle do alcoolismo.

## REFERÊNCIAS

- ADDOLORATO, G. et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Alcohol and Alcoholism**, vol. 46, p. 312-317, 2011.
- ERDOZAIN, A. M.; CALLADO, L. F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. **Adicciones**, vol. 26, p. 360-370, 2014.
- JUNG, Y. C.; NAMKOONG, K. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: Anticraving Medications for Relapse Prevention. **Yonsei Medical Journal**, vol. 47, n. 2, p. 167-178, 2006.
- KOOB, G. F. Theoretical Frameworks and Mechanistic Aspects of Alcohol Addiction: Alcohol Addiction as a Reward Deficit Disorder. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, vol. 13, p. 3-30, 2013.
- MACKILLOP, J. et al. D-cycloserine to enhance extinction of cue-elicited craving for alcohol: a translational approach. **Translational Psychiatry**, vol. 5, 2015.
- MASTERS, S. B. **Os alcoóis**. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- MELTON, S. T. Topiramate in the Treatment of Alcohol Use Disorders. **Medscape Pharmacists**, 2015. Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/851686>. Acesso em 22 de maio de 2016.
- MOELLER, F. G. et al. Psychiatric aspects of impulsivity. **The American Journal of Psychiatry**, vol. 158, p. 1783-1793, 2001.
- PAPARRIGOPOULOS, T. et al. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. **BMC Psychiatry**, vol. 11, n. 41, 2011.
- PETERS, J.; DE VRIES, T. J. Glutamate mechanisms underlying opiate memories. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, vol. 2, n. 9, 2012.
- SCHUCKIT, M. A. **Etanol e metanol**. In: BRUTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. São Paulo: Artmed, 2012.
- SWIFT, R. M.; LEWIS, D. C. **Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas**. In: GOLAN, D. E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION; NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. **Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide**. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015.

THOMAZ, K. C. V. et al. Alcoolismo e deficiência de tiamina associada à síndrome de Wernicke-Korsakoff. **RevistaUningá**, vol. 20, n. 3, p. 94-100, 2014.

TOY, E. C. et al. **Casos Clínicos em Farmacologia**. 3 ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

WITKIEWITZ, K.; SAVILLE, K.; HAMREUS, K. Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, vol. 8, p. 45-53, 2012.

WOLFFGRAMM, J.; HEYNE, A. From controlled drug intake to loss of control: the irreversible development of drug addiction in the rat. **Behavioural Brain Research**, vol. 70, p. 77-94, 1995.

