

## **ABORDAGENS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA A ADICÇÃO AO ÁLCOOL**

Dayse Aparecida de Oliveira Braga<sup>1</sup>; Leandro Lima de Vasconcelos<sup>1</sup>; Regilane Matos da Silva Prado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discentes do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; e-mail: dayse.braga04@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; e-mail: regimatosilvaprado@fcrs.edu.br

### **RESUMO**

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. Pesquisas buscam farmacoterapias que tenham como alvo estes sistemas de neurotransmissores, a fim de diminuir as ânsias e compulsões por álcool. Este estudo objetiva abordar a farmacoterapia da adicção ao álcool. 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 às seguintes bases de dados: Medscape, Pubmed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico, 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*). 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. 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. Adicção. Álcool.

### **INTRODUÇÃO**

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

Os indivíduos com dependência alcoólica apresentam características de abuso de álcool e exibem dependência física da substância, ou seja, tolerância e sinais e sintomas de abstinência. Esses indivíduos também são incapazes de controlar o consumo de álcool e dedicam bastante tempo na aquisição e no consumo da substância ou na recuperação dos seus efeitos (MASTERS, 2014).

O componente fundamental para o tratamento do alcoolismo é um processo de intervenções que ajudam o indivíduo a compreender o seu problema, além dos esforços no sentido de ajudá-lo a alterar os comportamentos problemáticos. O tratamento pode incluir entrevistas motivacionais para ajudar as pessoas a avaliar suas situações, intervenções breves para facilitar comportamentos mais saudáveis, desintoxicação para tratar os sintomas de abstinência, terapias cognitivo-comportamentais para evitar recaídas e uso criterioso de medicamentos para diminuir ânsias ou desencorajar recaídas (SCHUCKIT, 2009).

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

## **METODOLOGIA**

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 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 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 não abordavam a farmacoterapia da dependência alcoólica. Sendo então selecionados 12 estudos para esta revisão, todos na língua inglesa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **FARMACOLOGIA DO ÁLCOOL**

O álcool é o depressor do sistema nervoso central (SNC) mais utilizado. Ele é rapidamente absorvido a partir do estômago e do intestino delgado e passa a ser distribuído na água corporal total. Seu mecanismo de ação exato não é conhecido, mas pode estar relacionado com os seus efeitos perturbadores sobre as funções das proteínas da membrana celular em todo o corpo, incluindo efeitos sobre as vias de sinalização no SNC. Em doses baixas é oxidado pela álcool-desidrogenase citoplasmática, que o converte em acetaldeído e este é oxidado pela aldeído-desidrogenase, que o converte em acetato, que pode posteriormente ser metabolizado a CO<sub>2</sub> e água ou utilizado na formação da acetil-coenzima A. Em dose maiores também é oxidado pelas enzimas microssomiais hepáticas, que podem ser induzidas pelo uso crônico. Essas enzimas são rapidamente saturadas pelas concentrações de álcool alcançadas por uma ou duas doses de bebida

alcoólica, de modo que a velocidade de biotransformação torna-se independente da concentração de plasma. A tolerância aos efeitos intoxicantes do álcool pode ser desenvolvida com o uso crônico (MASTERS, 2014; TOY et al., 2015).

Em indivíduos não-alcoólatras, a liberação de dopamina extracelular é bloqueada por neurônios GABA, tanto na área tegmental ventral como núcleo accumbens (áreas do cérebro associadas com prazer e dependência, o "caminho de recompensa"). O uso agudo do álcool leva à diminuição do disparo de neurônios GABA, produzindo um aumento da atividade neuronal e liberação de dopamina. A liberação de dopamina está associada com a via de recompensa no cérebro. O abuso crônico de álcool, leva à diminuição da inibição da GABA no núcleo accumbens e a um estado hiperexcitabilidade de neurônios GABA na área tegmental ventral (JOHNSON; AIT-DAOUD, 2010).

## ABORDAGENS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA A ADICÇÃO AO 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 GABA<sub>A</sub>, e pode diminuir as síndromes de abstinência protraídas brandas com atenuação da sensação de "necessitar" de álcool. Seu uso simultaneamente com o dissulfiram parece aumentar a eficácia do acamprosato sem nenhuma interação farmacológica adversa observada (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 bloqueia o segundo estágio do metabolismo do álcool, inibindo irreversivelmente a aldeído-desidrogenase 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  $\mu$ . Há evidências de que 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).

## NOVAS ABORDAGENS

Topiramate, baclofeno, e gabapentina são fármacos GABAérgicas que muitas vezes são utilizados *off-label* para controle da dependência ao álcool, tanto nos Estados Unidos como na Europa (ADDOLORATO et al., 2012).

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 (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 na abstinência de ingerir bebidas alcoólicas 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 substituir o 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, 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 et al. (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).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos de dependência ao álcool são bastantes complexos, envolvem inúmeras vias neurotransmissoras e não são completamente elucidados. Apesar de apenas três drogas serem aprovadas pelo FDA, há evidências científicas de novos fármacos eficazes e seguros para o tratamento da adicção ao álcool. Nesta revisão mostrou-se alguns candidatos promissores para futuras terapias para a adicção, dentre os quais destacam-se drogas GABAérgicas, como baclofeno e topiramato.

Vê-se a necessidade da realização de estudos que elucidem ainda mais a eficácia dessas drogas não aprovadas para que, assim, as agências regulatórias aprovem 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.
- \_\_\_\_\_. Novel Therapeutic Strategies for Alcohol and Drug Addiction: Focus on GABA, Ion Channels and Transcranial Magnetic Stimulation. **Neuropsychopharmacology**, vol. 37, p. 163-177, 2012.
- ERDOZAIN, A. M.; CALLADO, L. F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. **Adicciones**, vol. 26, p. 360-370, 2014.
- JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 16, p. 2103-2112, 2010.
- 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.
- 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.
- 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. Alcohol Use Disorders. **The Lancet**, vol. 373, n. 9662, p. 492-501, 2009.