

# ABORDAGEM DESCRITIVA DOS MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* USADOS NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

*Data de aceite: 01/12/2023*

### **Learcy de França Matos**

Farmacêutica. Graduada pela Faculdade de Itaituba- FAI.

### **Pâmela Sousa Barros da Silva**

Farmacêutica. Especialista em Análises Clínicas e toxicológicas; Especialista em Saúde Estética e Cosmetologia.

### **Ananda Medeiros Bento**

Farmacêutica. Especialista em Farmacologia Clínica e Prescrição medicamentosa; Especialista em Hematologia e Hemato- Imunologia, Especialista em Análises Clínicas e Especialista em Farmácia Estética.

**RESUMO:** A utilização do álcool é uma prática cultural que tem sido empregada pela sociedade há séculos. No entanto, a interrupção do consumo pode levar ao aparecimento da Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA), uma condição caracterizada por diversos sinais e sintomas. Apesar de ainda não haver aprovação das agências reguladoras FDA e EMA para o uso de medicamentos no tratamento do alcoolismo, vários fármacos têm sido prescritos *off-label* para essa finalidade, incluindo

ondansetron, baclofeno, topiramato, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e benzodiazepínicos. Neste estudo, realizou-se uma abordagem descritiva dos medicamentos *off-label* usados no tratamento do alcoolismo, bem como as consequências do abuso de álcool na sociedade. O objetivo foi alcançado com base em pesquisa bibliográfica de revisão de literatura e interpretação temática.

**PALAVRAS-CHAVE:** álcool, medicamentos *off-label*, tratamento do alcoolismo.

**ABSTRACT:** The use of alcohol is a cultural practice that has been used by society for centuries. However, stopping drinking can lead to the onset of Alcohol Abstinence Syndrome (AAS), a condition characterized by various signs and symptoms. Although there is still no approval from the FDA and EMA regulatory agencies for the use of drugs in the treatment of alcoholism, several drugs have been prescribed off-label for this purpose, including ondansetron, baclofen, topiramate, selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines. This study took a descriptive approach to off-label drugs used in the treatment of alcoholism, as well as the consequences of alcohol abuse in society.

The objective was achieved on the basis of a literature review and thematic interpretation.

**KEYWORDS:** alcohol, *off-label* medications, alcoholism treatment.

## 1 | INTRODUÇÃO

O consumo do álcool é uma prática recorrente que acontece há séculos na sociedade. No entanto, o uso em exagero do álcool ainda é apontado como a quinta causa de risco significativo com episódios de óbitos prematuros e incapacidades no mundo, nas quais as enfermidades cardiovasculares, hepáticas, nutricionais e espécies variadas de cânceres, podendo causar a dependência do álcool e auxiliar no evento de violência e acidentes (MOURA; MALTA, 2011).

Os indivíduos que consomem de maneira desenfreada o álcool, no momento em que o reduz ou o retira integralmente, são capazes de mostrar um grupo de sintomas e sinais, chamado Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Uma vez que alguns dos sintomas da SAA, como tremores, são específicos, mas os demais sintomas físicos e psicológicos são diversos e não muito característicos, a análise e o parecer desses sintomas em conjunto podem ser enganosos, dificultando a diferenciação entre a SAA e outras condições. Isso pode ser especialmente difícil em uma avaliação inicial (LARANJEIRA, *et al.*, 2000).

Devido à sua alta hidrossolubilidade, o álcool pode ser rapidamente absorvido e distribuído pelo sangue, resultando em níveis elevados de concentração sanguínea em um curto espaço de tempo. Isso pode acelerar a ação do álcool no organismo, resultando em efeitos progressivamente mais intensos. A absorção e distribuição do álcool podem variar de acordo com as características individuais do organismo, como o peso corporal, a composição corporal, o sexo, a idade, entre outros. A metabolização do álcool ocorre principalmente no fígado, por meio de enzimas que convertem o álcool em substâncias menos tóxicas, como o acetaldeído e o acetato. No entanto, a sobrecarga do fígado pode levar à formação de lesões hepáticas, como esteatose, hepatite alcoólica e cirrose (GONZÁLEZ-REIMERS *et al.*, 2018).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que o consumo de álcool no Brasil é elevado, com média de 8,7 litros por pessoa ao ano, acima da média global de 6,2 litros por pessoa ao ano. Esses números evidenciam um alto índice de consumo abusivo de álcool no país. Vários fatores, incluindo fatores culturais e sociais, influenciam o consumo de álcool. Embora em muitas culturas seja consumido em eventos sociais e celebrações, quando se torna frequente e abusivo, pode levar ao desenvolvimento de dependência e outros problemas de saúde (OMS, 2018).

Portanto, o objetivo principal deste estudo foi levantar dados sobre o uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo. A partir desses objetivos, surgem questões como: quais medicamentos *off-label* podem ser eficazes para o tratamento do alcoolismo? como o uso desses medicamentos se tornou eficaz no tratamento? por que a

substituição dos medicamentos convencionais pelo uso *off-label* é eficaz?

## 2 | OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Abordar dados sobre o uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo;
- Apontar o diagnóstico do abuso de álcool;
- Identificar os principais fármacos utilizados no tratamento *off-label*.

## 3 | METODOLOGIA

O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica que adotou uma abordagem metodológica qualitativa. Seu objetivo foi avaliar o estado da arte atual sobre um determinado assunto, medindo os índices de desenvolvimento do conhecimento científico, analisando sua disseminação e evolução, e utilizando-se de uma ferramenta analítica crucial para essa avaliação (SAES, 2000). Para esse fim, foram analisados trabalhos escritos com termos relacionados ao alcoolismo, como álcool, medicamentos *off-label*, tratamento do alcoolismo, drogas *off-label*, entre outros. A análise incluiu artigos publicados em revistas e apresentados em congressos nacionais e internacionais. Os critérios de seleção dos artigos incluíram a relevância para a temática do estudo, identificada através da leitura dos títulos e objetivos dos artigos individuais. Foram aplicados critérios de exclusão para os artigos cujos temas e objetivos não estavam alinhados com a proposta deste estudo.

## 4 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1 ENTENDENDO O ALCOOLISMO: DEFINIÇÕES E ASPECTOS RELEVANTES

O alcoolismo é uma síndrome caracterizada por um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que surgem após o uso crônico de álcool. Esses fenômenos incluem a presença de uma forte compulsão para consumir álcool, dificuldade em controlar o seu uso, persistência em continuar bebendo apesar das consequências negativas associadas, aumento da tolerância ao álcool e sintomas de abstinência quando a ingestão é interrompida (OMS, 2018).

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII, após a crescente produção e comercialização do álcool destilado durante a Revolução Industrial. Dois

autores importantes desse período foram Benjamin Rush e Thomas Trotter. Rush descreveu o processo de iniciação ao consumo de álcool que leva à dependência, enquanto Trotter foi o primeiro a se referir ao alcoolismo como uma doença (GIGLIOTTI; BESSA, 2004, p. 11-12).

A utilização de substâncias psicoativas pela humanidade remonta à pré-história, e não se trata de um fenômeno recente (OLIVEIRA, 2013). A presença de bebidas alcoólicas na história da humanidade é tão antiga quanto a própria existência humana, sendo que há evidências de que o *Homo erectus* já fazia uso de absinto no período paleolítico e que as bebidas alcoólicas já eram consumidas no período neolítico (VARGAS, 2005).

O abuso de álcool é um problema global que afeta tanto países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Além de ser associado a um conjunto de consequências adversas, o alcoolismo é considerado um dos fenômenos sociais mais generalizados das últimas décadas. O agente responsável pela doença alcoólica é o etanol, presente em bebidas alcoólicas. No entanto, é importante destacar que existem fatores individuais e ambientais que podem influenciar no consumo excessivo de álcool e no desenvolvimento da dependência. Dessa forma, é possível identificar uma tríade formada por Agente (etanol), Indivíduo e Meio, que está na origem do fenômeno do alcoolismo (MELLO *et al.*, 1988).

## 4.2 OS MECANISMOS FISIOLÓGICOS E NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO INÍCIO DA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

O metabolismo do álcool ocorre principalmente no fígado, onde a enzima Álcool Desidrogenase (ADH) converte o álcool em acetaldeído e, em seguida, a enzima Aldeído Desidrogenase (ALDH) converte o acetaldeído em acetato. O acetato é, então, convertido em dióxido de carbono e água, que são eliminados do corpo (LIEBER, 2005). O álcool afeta diversos neurotransmissores no cérebro, incluindo o sistema dopaminérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico. O aumento dos níveis de dopamina no cérebro pode resultar em euforia, enquanto a redução da atividade GABAérgica pode causar excitação e perda de coordenação motora. O álcool também pode afetar a memória e a tomada de decisões (KOOB, 2013).

O abuso de álcool pode ter implicações negativas no sistema cardiovascular, como hipertensão arterial e arritmias cardíacas. No entanto, o álcool pode exercer efeitos vasodilatadores que aumentam o fluxo sanguíneo para os órgãos internos, incluindo o coração (PIANO, 2017). Também pode causar lesões no fígado, resultando em doenças hepáticas, como esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose hepática. Além disso, o álcool pode interferir na síntese proteica e afetar o metabolismo de lipídios e carboidratos (CEDERBAUM, 2012). Podendo suprimir o sistema imunológico, aumentando o risco de infecções, incluindo infecções respiratórias e doenças sexualmente transmissíveis. Além disso, o álcool pode interferir na absorção de nutrientes importantes, como vitaminas e minerais (SZABO; SAHA, 2015).

### 4.3 TERAPIA PARA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

O tratamento dessa condição requer uma abordagem multidisciplinar, que inclui uma variedade de terapias comportamentais e farmacológicas. As terapias comportamentais são uma abordagem eficaz no tratamento da dependência do álcool. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é uma das terapias mais amplamente utilizadas e tem sido eficaz no tratamento da dependência do álcool. A TCC ajuda os pacientes a identificar pensamentos e comportamentos negativos associados ao uso do álcool e a desenvolver habilidades para lidar com esses pensamentos e comportamentos de forma mais eficaz (WITKIEWITZ *et al.*, 2014).

A Terapia Comportamental Dialética (DBT) também tem sido utilizada no tratamento da dependência do álcool e ajuda os pacientes a lidar com emoções intensas que podem levar ao uso do álcool e a desenvolver habilidades para melhorar a regulação emocional (LINEHAN, 1993). A terapia motivacional é uma abordagem centrada no paciente que ajuda os pacientes a identificar as razões pelas quais desejam mudar seu comportamento em relação ao álcool e desenvolver um plano de ação para alcançar suas metas (MILLER; ROLLNICK, 2013).

Além das terapias comportamentais, as terapias farmacológicas também são utilizadas no tratamento da dependência do álcool. O dissulfiram é um medicamento que impede a quebra do álcool, fazendo com que se acumule no corpo e cause efeitos desagradáveis, como náusea e vômito, quando o paciente consome álcool (SKINNER *et al.*, 1984). O naltrexona é um medicamento que reduz a sensação de prazer que o álcool pode causar (MAISEL *et al.*, 2013). O acamprosato é um medicamento que ajuda a reduzir a ansiedade e os sintomas de abstinência do álcool (MANN *et al.*, 2004).

### 4.4 O CONCEITO DE “OFF-LABEL”

De acordo com o Parecer CFM nº 55 de 2016 (CFM, 2016), a separação de autoridade entre os sistemas jurídico e sanitário impede a Anvisa de controlar as práticas médicas. É de responsabilidade do médico decidir o que é melhor para seu paciente, considerando todas as circunstâncias individuais. Portanto, prescrever medicamentos para uso *off-label* significa fazer indicações terapêuticas sem que o órgão sanitário tenha avaliado a segurança, eficácia e qualidade do medicamento para o uso pretendido pelo médico.

O uso de um produto para finalidades diferentes das indicadas pelo órgão regulador do país, por meio de prescrição que não esteja de acordo com as recomendações contidas na bula, é denominado como uso *off-label* de medicamentos. O termo “*off-label*” é aplicado a diversas situações na área da saúde, tais como a administração de formulações ou doses improvisadas, a utilização de medicamentos que não possuem registro farmacêutico, a administração de medicamentos por vias diferentes das recomendadas, o uso em faixas

etárias não testadas e a utilização em pacientes terminais. (PORTO, 2015; DIEHL *et al.*, 2020).

As hipóteses mais comuns que podem ser tomadas como *off label* possuem algumas das seguintes circunstâncias, basicamente previstas na RDC de nº 09, de 2015, no parágrafo único do art. 2º, *in verbis*:

- “Possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento;
- Usado em posologias não comuns;
- A via de administração do medicamento é diferente da preconizada; - A administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado;
- A administração do medicamento é feita para tratamento de doenças que não foram estudadas;
- Indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;
- Administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;
- Uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico.”

A presença de uma ou mais características descritas acima em uma prescrição médica resulta na classificação dessa prescrição como uso *off-label* de medicamentos. O uso *off-label* pode ocorrer por diversas razões, sendo uma delas a falta de aprovação para prescrição em determinado grupo demográfico (como grávidas, crianças, obesos, idosos, entre outros). Outra razão é a presença de condição crônica terminal que exige o uso de todas as terapias medicinais disponíveis. Além disso, há uma tendência a utilizar medicamentos da mesma classe que não foram aprovados para a mesma condição quando um da mesma classe foi aprovado para uma indicação específica. Finalmente, quando duas doenças compartilham uma fisiopatologia, há uma tendência a utilizar um medicamento licenciado para o tratamento de uma condição para o tratamento da outra (WITTICH *et al.*, 2012).

A prescrição de medicamentos em uso *off-label* requer uma base científica adequada, caso contrário pode afetar a segurança do paciente, aumentando o risco de eventos adversos ou ineficácia terapêutica. É fundamental que o médico responsável pela prescrição avalie cuidadosamente as evidências disponíveis antes de optar por uma prescrição *off-label*. Quando as evidências são insuficientes, é importante que o profissional busque informações em publicações e pesquisas científicas para tomar uma decisão mais fundamentada. Além disso, os pacientes devem ser informados sobre os riscos e custos associados à utilização de medicamentos *off-label*. (BARBOSA; MATOS, 2016).

O uso *off-label* de medicamentos pode oferecer vantagens, como o acesso precoce a medicamentos com potencial terapêutico e a utilização de procedimentos clínicos inovadores baseados em pesquisas recentes e avanços científicos. No entanto, é uma prática cercada

por problemas e restrições. O uso *off-label* pode envolver riscos consideráveis, já que o perfil de eficácia e segurança do medicamento pode não ter sido totalmente avaliado. Por exemplo, pode aumentar a frequência de efeitos adversos e muitas prescrições requerem evidências científicas para solucionar os problemas causados por essa prática. A falta de regulamentação agrava os conflitos de interesse e responsabilidade entre os reguladores, o setor farmacêutico, os profissionais de saúde e os pacientes (PEREIRA, 2014).

De acordo com a literatura científica, a responsabilidade integral pela prescrição de medicamentos *off-label* é atribuída ao médico prescritor, que também assume qualquer risco potencial associado a essa conduta. Antes de fornecer o seu consentimento informado, o paciente deve ser informado sobre a natureza da prática *off-label* e receber todas as informações relevantes, levando em consideração os benefícios e riscos envolvidos. É importante destacar que essa prática é comum em medicamentos recém-lançados, já que novas indicações podem ser investigadas. Se aprovado e submetido à Anvisa, o uso *off-label* pode ser incluído nas informações do medicamento (SILVEIRA *et al.*, 2018).

#### **4.5 O USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO**

O uso *off-label* de medicamentos é uma prática comum na abordagem terapêutica do alcoolismo, na qual os médicos recorrem a medicamentos que não foram originalmente aprovados para o tratamento da doença. Embora possa ser eficaz em alguns casos, é essencial que a prescrição *off-label* seja fundamentada em evidências científicas e éticas adequadas para garantir a segurança e o bem-estar do paciente. O monitoramento cuidadoso durante todo o tratamento é fundamental para minimizar os riscos e maximizar a eficácia do tratamento. Além disso, a combinação com outras abordagens terapêuticas comprovadas pode ajudar a otimizar o resultado do tratamento (CIRAULO, 2007; MYRICK; HENDERSON, 2014).

Alguns medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo que podemos citar é o ondansetron, originalmente usado para tratar náuseas e vômitos, mas pode ajudar a reduzir a ansiedade e os sintomas de abstinência relacionados ao álcool. O baclofeno, que é um relaxante muscular, também pode ser útil no tratamento do alcoolismo, pois pode reduzir os desejos por álcool e ajudar a controlar os sintomas de abstinência (JOHNSON *et al.*, 2003; ADDOLORATO *et al.*, 2007).

Outro medicamento que tem sido estudado para o tratamento do alcoolismo é o topiramato, que é originalmente usado para tratar convulsões e enxaquecas. Este medicamento pode ajudar a reduzir o desejo por álcool e melhorar a qualidade do sono em pacientes com alcoolismo. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, também podem ser usados no tratamento do alcoolismo, pois podem reduzir a ansiedade e a depressão em pacientes com a doença (KRANZLER; VAN, 2001; GARBUTT

*et al.*, 2008).

Por fim, os benzodiazepínicos, como o diazepam e o lorazepam, também podem ser usados para tratar os sintomas de abstinência relacionados ao álcool, como tremores, convulsões e ansiedade. No entanto, o uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente monitorado, pois eles podem ser viciantes e causar efeitos colaterais indesejados. É importante ressaltar que o uso de qualquer medicamento *off-label* deve ser feito com cautela e sob a orientação de um médico experiente (KRAMPE *et al.*, 2006; RUBIO; MANZANARES, 2008; DEGENHARDT *et al.*, 2018).

#### 4.5.1 Ondansetrona

Em 1983, o Laboratório Farmacêutico GlaxoSmithKline desenvolveu o ondansetron, a primeira substância da classe do antagonista seletivo do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>3</sub> (5-hidroxitriptamina<sub>3</sub>), que recebeu a aprovação do FDA como antiemético em 1991. O medicamento foi comercializado sob o nome de Zofran® e destinado ao tratamento da náusea e vômito em pacientes em quimioterapia contra o câncer (SIMPSON; HICKS, 1996). O ondansetron é uma substância branca praticamente insolúvel em água, enquanto o cloridrato de ondansetrona diidratado disponível comercialmente é um pó marrom que pode ser dissolvido em água ou solução salina em temperatura ambiente (ARMANDO, 2008).

Este medicamento é completamente absorvido pelo sistema gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, onde 30 a 40% da droga é eliminada. Seu pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1,5 horas após a administração. Uma diminuição no metabolismo de primeira passagem pode levar a uma desproporção nas dosagens - níveis séricos quando doses superiores a 8mg são consumidas, sendo recomendável tomar doses acima de 8mg de uma só vez. A droga apresenta ligação de 70 a 76% com as proteínas plasmáticas e apenas 15% do nível sérico está presente no líquido cefalorraquidiano. A biodisponibilidade da ondansetrona aumenta com a ingestão de alimentos no trato gastrointestinal e não é afetada pelo uso de antiácidos (SIMPSON; HICKS, 1996).

Neste contexto, o ondansetrona atua reduzindo o reforço positivo do prazer que o álcool causa nos estágios iniciais do alcoolismo, de forma semelhante à naltrexona, e pode ser eficaz na redução do consumo de álcool em pacientes dependentes (JOHANSSON *et al.*, 2001; JOHANSSON; BERGLUND, 2003). Além disso, o ondansetron é indicado no tratamento da bulimia nervosa para controlar os vômitos provocados pelos pacientes, bem como na prevenção e supressão do vômito, principalmente em pacientes que tomam medicamentos que causam náuseas significativas (DENT; KAMPMAN, 2018).



### 4.5.2 Baclofeno

O baclofeno é uma droga que atua como relaxante muscular e antiespasmódico, agindo no nível medular. É utilizado atualmente para tratar a espasticidade muscular esquelética associada à esclerose múltipla, estados espásticos associados a mielopatias infecciosas, degenerativas, traumáticas, neoplásicas ou de origem indeterminada e espasmos musculares de origem cerebral. A dose máxima recomendada de baclofeno para essas indicações é de 80 mg, que deve ser iniciada com 15 mg divididos em 2 a 4 doses e aumentada em incrementos de 15 mg até que a dose diária necessária seja atingida (RODRIGUES, 2019).

Com base em evidências científicas, o baclofeno é um agonista seletivo dos receptores GABAB (ácido gama-aminobutírico tipo B) utilizado para reduzir o consumo de álcool em pacientes com transtornos relacionados ao uso de substâncias. O neurotransmissor GABAB é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central em mamíferos e desempenha um papel fundamental no controle do tônus muscular e na regulação da excitabilidade neuronal em todo o sistema nervoso. Os receptores GABAB são estimulados pelo baclofeno, um agonista GABAB, que está presente nas fendas pós-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos e nas fendas pré-sinápticas dos neurônios glutamatérgicos na área tegmental ventral da medula espinhal. Quando esses receptores são estimulados, a liberação dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato é inibida, resultando em um efeito inibitório do sistema nervoso central (FILIP *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2018).

A eficácia do baclofeno tem sido objeto de estudos, com resultados conflitantes. Algumas pesquisas sugerem que essa droga é eficaz em pacientes com cirrose hepática grave e pode reduzir o consumo de álcool em pessoas com Síndrome de Alcoolismo Fetal em estudos duplo-cegos realizados na Itália. No entanto, um estudo americano com amostra de 80 pacientes não encontrou evidências de eficácia do baclofeno. Quando se trata de reduzir o risco de recaída em pessoas com doenças crônicas, como a cirrose hepática grave, o baclofeno é indicado para pacientes que desejam manter a abstinência. Portanto, apesar de alguns estudos apresentarem resultados positivos, ainda não há consenso sobre a eficácia do baclofeno em todos os casos e é necessário avaliar caso a caso (PAILLE *et al.*, 2014).

### 4.5.3 Topiramato

O topiramato, um derivado de frutopiranosose substituído por sulfamato, demonstrou ser capaz de diminuir o reforço do álcool e a propensão a beber. Esse efeito é alcançado através da inibição de pelo menos duas vias farmacológicas principais que liberam dopamina cortiço-mesolímbica. Essas vias incluem a inibição da atividade dos receptores de glutamato do ácido-amin-3-hidroxi-5-metil isoxazol-propiónico e cainato, bem como a facilitação da função do ácido-aminobutírico-A2 por meio de um sítio não benzodiazepínico

no receptor do ácido-aminobutírico-A2. (JOHNSON *et al.*, 2005; WHITE *et al.*, 2000).

O topiramato é um derivado de frutopiranosose substituído por sulfamato que pode diminuir o reforço do álcool e a propensão a beber, inibindo pelo menos duas vias farmacológicas principais que liberam dopamina cortiço mesolímbica. Isso inclui a inibição da atividade do glutamato nos receptores de ácido-aminobutírico-A2 e a facilitação da função do ácido-aminobutírico através de um sítio não benzodiazepínico (WHITE, 1996; JOHNSON, 2003).

#### 4.5.4 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos agem no sistema nervoso central através da modulação dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA), que são os principais neurotransmissores inibitórios do cérebro. Essa classe de medicamentos facilita a abertura dos canais de cloreto no neurônio, aumentando a entrada de íons negativos na célula e, conseqüentemente, hiperpolarizando a membrana neural. Isso leva a uma redução na excitabilidade neuronal, resultando em efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares (MOREIRA; BORJA, 2019).

Os benzodiazepínicos têm sido amplamente utilizados no tratamento da abstinência do álcool em pacientes criticamente enfermos, com base em estudos que demonstraram sua eficácia nesse contexto (SEYMOUR *et al.*, 2019). No entanto, deve-se ter em mente que a dependência de álcool é uma doença complexa e muitas vezes requer tratamento multimodal, com a combinação de diferentes medicamentos e terapias psicossociais (JOHNSON *et al.*, 2016). Além disso, é importante ter em mente que a escolha do benzodiazepínico mais adequado pode depender das características individuais do paciente, como idade, estado clínico e história de uso de drogas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2018).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos *off-label* têm sido considerados uma opção promissora no tratamento do alcoolismo, oferecendo uma alternativa adicional às opções convencionais de tratamento. Embora existam riscos e efeitos colaterais desconhecidos associados ao uso desses medicamentos, a supervisão de um profissional de saúde experiente pode minimizar esses riscos e garantir uma administração segura e eficaz.

Além disso, a combinação de medicamentos *off-label* com terapias comportamentais, aconselhamento e suporte social pode fornecer uma abordagem abrangente e personalizada para ajudar os pacientes a superar a dependência do álcool e alcançar uma recuperação a longo prazo.

Nesse sentido, o papel do farmacêutico é fundamental para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo. O farmacêutico orienta os pacientes sobre o uso correto dos medicamentos, avalia sua adequação

considerando o histórico médico e medicações em uso, monitora a resposta do paciente e fornece informações sobre a disponibilidade e custo dos medicamentos, além de colaborar com outros profissionais de saúde para garantir uma abordagem abrangente e personalizada que inclua terapias comportamentais, aconselhamento e apoio social.

## REFERÊNCIAS

ADDOLORATO, G.; LEGGIO, L.; FERRULLI, A.; CARDONE, S.; VONGHIA, L.; MIRIJELLO, A.; GASBARRINI, G. **Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study.** *Lancet.* 2007;370(9603):1915-1922.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder.** American Psychiatric Association Publishing. 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9781615371969.805830>

ANVISA. (2015). Nota Técnica nº 002/2015/GQUIM/GGTES/ANVISA. Disponível em:<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/nota-tecnica-n-002-2015-gquim-ggtes-anvisa>.

ARMANDO, Y. P. **Avaliação da bioequivalência entre comprimido convencional e comprimido de desintegração oral contendo 8mg de ondansetrona** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. **Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português.** *Cad Ibero Am Dir Sanit.*;5(3):157-79. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre o registro e a vigilância sanitária de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 ago. 2013. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm). Acesso em: 01 mar. 2023.

CEDERBAUM, A. I. **Alcohol metabolism.** *Clinics in liver disease*, 16(4), 667-685, 2012.

CFM (Conselho Federal de Medicina). Parecer CFM nº 55/2016. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2016/55\\_2016.pdf](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2016/55_2016.pdf). Acesso em: 01 mar. 2023.

CIRAULO, D. A. **Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial.** *Jama*, 298(14), 1641-1651. 2007.

DEGENHARDT, L.; CHARLSON, F.; FERRARI, A.; FERRARI, A.; WHITEFORD, H. **The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** *Lancet Psychiatry.* 2018;5(12):987-1012. doi:10.1016/S2215-0366(18)30337-7

DIEL, J. A. C.; HEINECK, I.; SANTOS, D. B.; DAL PIZZOL, T. S. **Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional.** *Rev Bras Epidemiol.* 2020.

FILIP, M.; FRANKOWSKA, M.; SADAKIERSKA-CHUDY, A.; SUDER, A.; SZUMIEC, Ł.; MIERZEJEWSKI, P. **GABAB receptors as a therapeutic strategy in substance use disorders: Focus on positive allosteric modulators.** *Neuropharmacology.* 2015; 88:36–47.

GARBUTT, J. C.; WEST, S. L.; CAREY, T. S.; LOHR, K. N.; CREWS, F. T. **Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence.** *Jama*, 281(14), 1318-1325, 2008.

GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. **Síndrome de Dependência do Álcool: critérios diagnósticos.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, 26(Braz. J. Psychiatry, 2004 26 suppl 1), 11–13. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500004>

GONZÁLEZ-REIMERS, E.; SANTOLARIA-FERNÁNDEZ, F.; MARTÍN-GONZÁLEZ, M. C. **Alcoholism: a systemic primary care approach.** *BMC family practice*, 19(1), 14, 2018.

JOHANSSON, B. A.; BERGLUND, M. **A randomized controlled study of treatment with the serotonin antagonist ondansetron in early-onset alcohol dependence.** *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(2), 94-103. doi: 10.1097/01.jcp.0000052522.56533.a2, 2003.

JOHANSSON, B. A.; BERGLUND, M.; LINDGREN, A. **Efficacy of maintenance treatment with the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist ondansetron in alcohol dependence: a preliminary report.** *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(5), 724-728, 2001. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02338.x

JOHNSON, B. A. **Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function.** *CNS Drugs*. 2005;19(10):873- 896.

JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N.; BOWDEN, C. L.; DIPAOLA, L. M.; ROSETTI, M. C.; ARBINO, J.; LI, S. H.; MA, J. Z. **Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial.** *Lancet*. 2003;361(9370): 1677-1685.

JOHNSON, B. A.; ROSENTHAL, N.; CAPECE, J. A.; WIEGAND, F.; MAO, L.; BEYERS, K.; MCKAY, A.; AIT-DAOUD, N.; ADDOLORATO, G. **Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial.** *Jama*, 311(9), 948-955, 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2138>

KIM, Y.; HACK, L. M.; AHN, E. S.; Kim, J. **Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder.** *Drugs Context*.;7:1–14, 2018.

KOOB, G. F. **Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder.** *Current topics in behavioral neurosciences*, 13, 3-30, 2013.

KRAMPE, H.; STAWICKI, S.; WAGNER, T.; BARTELS, C.; AUST, C.; RÜTHER, E.; POSER, W.; EHRENREICH H. **Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome.** *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(1):86-95. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00012.x

KRANZLER, H. R.; VAN KIRK, J. **Efficacy of sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder.** *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(3), 287-288. 2001.

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A. C. **Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22(Braz. J. Psychiatry, 2000 22(2)), 62–71. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000200006>

LIEBER, C. S. **Metabolism of alcohol.** *Clinics in liver disease*, 9(1), 1-35, 2005.

LINEHAN, M. M. **Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder**. Guilford Press, 1993.

MAISEL, N. C.; BLODGETT, J. C.; WILBOURNE, P. L.; HUMPHREYS, K.; FINNEY, J. W.; GROUP, P. H. **Meta-analysis of naltrexone and acamprostate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?**. *Addiction*, 108(2), 275-293. 2013.

MANN, K.; KIEFER, F.; SPANAGEL, R.; LITTLETON, J.; WEISS, F. **Effective pharmacotherapy of alcoholism and addiction to other drugs**. *Dtsch Arztebl Int*, 101(38), 623-628, 2004.

MELLO, N.; SANTOS, M. A. S.; SANTOS, M. J. **O alcoolismo e a comunidade terapêutica**. In: *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 15, n. 1, p. 14-18, 1988.

MILLER, W. R.; ROLLNICK, S. **Motivational interviewing: Helping people change**. Guilford press, 2013.

MOREIRA, F. A.; BORJA, L. A. **Transtornos de ansiedade e uso de benzodiazepínicos: uma revisão**. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 41(1), 73-80. 2019.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. **Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta Brasileira: características sociodemográficas e tendência**. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 011Sep;14(Rev. bras. epidemiol., 2011 14 suppl 1):61–70. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2011000500007>.

MYRICK, H.; HENDERSON, S. **Gabapentin in the treatment of alcohol dependence: a case series**. *Journal of psychiatric practice*, 20(3), 213-217, 2014.

OLIVEIRA, A. J. **Concepções de tratamento e de dependente de substâncias psicoativas para profissionais de saúde mental**. (Dissertação de Mestrado). Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). (2018). **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-11**. Genebra: OMS.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global status report on alcohol and health**. Geneva: OMS; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Acesso em: 01 mar. 2023.

PAILLE, F.; ROLLAND, B.; COTTENCIN, O.; AUBIN, H.-J.; FLEURY, B.; BENYAMINA A. **Off-Label Baclofen Prescribing Practices among French Alcohol Specialists: Results of a National Online Survey**. *PLoS One*. 2014;9(6):e98062

PEREIRA, F. **O uso off-label de medicamentos – as fronteiras entre evidência, inovação e regulação**. (dissertação de mestrado). Lisboa: Universidade de Lisboa; 2014.

PIANO, M. R. **Alcohol's effects on the cardiovascular system**. *Alcohol research: current reviews*, 38(2), 219, 2017.

PORTO, D. T. G. **Implantação de práticas seguras para distribuição e dispensação de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital oncológico da rede sentinela**. (Monografia) - João Pessoa: Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba; 2015.

RODRIGUES, R. B. (2019). **Baclofeno**. Portal da Farmácia. Retrieved from <https://www.portaldafarmacia.com.br/baclofeno/>

RUBIO, G.; MANZANARES J. **Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the clinical data**. CNS Drugs. 2008;22(12):1025-1040. doi:10.2165/00023210-200822120-00005

SAES, S. G. **Estudo bibliométrico das publicações em economia da saúde no Brasil: 1989-1998**. Dissertação (Mestrado) – programa de pós graduação em administração, serviço de saúde, faculdade de saúde pública universidade de São Paulo, 2000

SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J.; BRUNKHORST, F. M.; REA, T. D.; SCHERAG, A.; RUBENFELD, G.; KAHN, J. M.; SHANKAR-HARI, M.; SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; ESCOBAR, G. J. **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. Jama, 321(3), 246-252, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20567>

SILVEIRA, M. C. **A visão jurídica do uso do medicamento off label no âmbito da saúde suplementar**. Cad Ibero-Amer Dir Sanit.;7(2):48-60. 2018.

SIMPSON, K. H.; HICKS, F. M. **Clinical pharmacokinetics of ondansetron. A review**. J Pharm Pharmacol.;48(8):774-81. 1996.

SKINNER, M. D.; LAHMEK, P.; PHAM, H. **Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis**. PloS one, 9(2), e87366, 2014.

SZABO, G.; SAHA, B. (2015). **Alcohol's effect on host defense**. Alcohol research: current reviews, 37(2), 159.

VARGAS, D. **A construção de uma escala de atitudes frente ao álcool, ao alcoolismo e ao alcoolista: um estudo psicométrico**. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2005.

WITKIEWITZ, K.; LUSTYK, M. K. B.; BOWEN, S. **Retaining young adults in a study of mindfulness meditation: practicing the SMS text message-based protocol and overcoming barriers**. Mindfulness, 5(5), 392-402, 2014.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. **Ten common questions (and their answers) about off-label drug use**. Mayo Clin Proc.;87(10):982-90, 2012.