



CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE ITAITUBA - LTDA
FACULDADE DE ITAITUBA – FAI
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LEARCY DE FRANÇA MATOS

**MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* USADOS NO TRATAMENTO DO
ALCOOLISMO: uma revisão de literatura.**

Itaituba – Pa

2023

LEARCY DE FRANÇA MATOS

**MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* USADOS NO TRATAMENTO DO
ALCOOLISMO: uma revisão de literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Centro de Estudos Superiores de Itaituba- LTDA
Faculdade de Itaituba- FAI, como requisito para a
obtenção de Grau no Curso de Bacharelado em
Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Esp. Pâmela Sousa Barros da Silva

Itaituba – Pa

2023

MATOS, Learcy de França

Medicamentos *off-label* usados no tratamento do alcoolismo /Learcy de França
MATOS: FAI, 2023.

64 f.: il.

Orientadora: Prof^a. Esp. Pâmela Sousa Barros da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de
Itaituba, 2023.

1. Medicamento *off-label*. 2. Farmacêutico. 3. Alcoolismo I BARROS, Pâmela. II.
Faculdade de Itaituba. Itaituba, BR-PA, 2023.

MEDICAMENTOS OFF-LABEL USADOS NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Orientadora: Prof^a. Esp. Pâmela Sousa Barros da Silva

Itaituba- PA, _____. _____.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado oportunidades, força de vontade e coragem para superar todos os desafios.

Agradeço também à minha família: minha mãe **Raimunda de França**, meu irmão **Thiago de França** e meu pai **Roberto Carlos**, que contribuíram para que este momento pudesse estar sendo realizado

Ao meu esposo **Josiel Pacheco** pelo companheirismo e apoio ao longo desses anos.

À minha irmã/amiga **Josiane Elizabeth**, que me apoiou e esteve presente comigo durante todo o período acadêmico.

À minha amiga **Adoene Araújo**, com quem iniciei esse sonho e mesmo após não estarmos na mesma turma, sempre nos apoiávamos.

À minha amiga **Janaína Neves**, que caminhou comigo durante todos esses anos, sempre apoiando uma à outra.

À minha amiga **Verônica Sousa**, que esteve comigo em momentos que foram além da faculdade e se tornou uma grande amiga.

À minha orientadora Prof^a. Esp. **Pâmela Sousa Barros da Silva**, que me auxiliou na construção desse trabalho.

Por fim, agradeço aos professores que estiveram envolvidos nesse processo, dedicando seu tempo para o meu desempenho profissional.

A instituição Faculdade de Itaituba - FAI foi essencial para o meu processo de formação, por tudo o que aprendi durante esses anos de curso.

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 recaptação da serotonina e benzodiazepínicos. Neste estudo, realizou-se uma análise 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 uma abordagem qualitativa, utilizando-se pesquisa bibliográfica, revisão de literatura e interpretação temática. A pesquisa foi realizada utilizando meios de busca como Google Acadêmico, Portal de Periódicos da CAPES, Scielo e Scopus, utilizando palavras-chave como álcool, medicamentos *off-label*, fármacos *off-label*, tratamento para alcoolismo e bebidas alcoólicas. Foram coletados dados a partir da análise de 98 artigos publicados entre 2012 e 2022, dos quais foram pré-selecionados 29 artigos e, após leitura dos resumos e considerações relevantes, 10 artigos foram escolhidos para a pesquisa final. Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o uso *off-label* de medicamentos tem se mostrado uma alternativa eficaz para o tratamento do alcoolismo, embora ainda não seja aprovado pelas agências reguladoras.

Palavras-chave: álcool, medicamentos *off-label*, tratamento do alcoolismo, consequências sociais

ABSTRACT

Alcohol use is a cultural practice that has been employed by society for centuries. However, the cessation of consumption can lead to the appearance of Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS), a condition characterized by various signs and symptoms. Although there is still no approval from the regulatory agencies FDA and EMA for the use of medications 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. In this study, an analysis was performed of *off-label* medications used in the treatment of alcoholism, as well as the consequences of alcohol abuse in society. The objective was achieved based on a qualitative approach, using bibliographic research, literature review, and thematic interpretation. The research was carried out using search engines such as Google Scholar, CAPES Periodicals Portal, Scielo, and Scopus, using keywords such as alcohol, *off-label* medications, off-label drugs, alcoholism treatment, and alcoholic beverages. Data were collected from the analysis of 98 articles published between 2012 and 2022, of which 29 were pre-selected and, after reading the abstracts and relevant considerations, 10 articles were chosen for the final research. Based on the results obtained, it is concluded that *off-label* use of medications has been shown to be an effective alternative for the treatment of alcoholism, although it is still not approved by regulatory agencies.

keywords: alcohol, *off-label* medications, alcoholism treatment, societal consequences

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADH	Álcool Desidrogenase
ALDH	Aldeído Desidrogenase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	American Psychiatric Association
CFM	Conselho Federal de Medicina
CISA	Centro de Informação sobre Saúde e Álcool
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gama-Aminobutírico
GABAB	Ácido Gama-Aminobutírico tipo B
NIAAA	National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism
SAA	Síndrome de Abstinência do Álcool
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TCD	Terapia Comportamental Dialética

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 ENTENDENDO O ALCOOLISMO: DEFINIÇÕES E ASPECTOS RELEVANTES.....	13
2.2 OS MECANISMOS FISIOLÓGICOS E NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO INÍCIO DA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA.....	14
2.3 TERAPIA PARA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA.....	16
2.4 O CONCEITO DE “OFF-LABEL”	17
2.5 O USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO	20
2.5.1 Ondansetrona	21
2.5.2 Baclofeno	22
2.5.3 Topiramato	24
2.5.4 Benzodiazepínicos	25
3 METODOLOGIA	27
3.1 TIPO DO ESTUDO	27
3.2 PROCEDIMENTOS	28
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	29
3.4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS.....	30
4.2 DIAGNÓSTICO DO ABUSO DO ÁLCOOL VERSUS TRATAMENTO	34
4.3 MEDICAMENTOS OFF-LABEL NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO	36
4.4 PRINCIPAIS FÁRMACOS OFF-LABEL UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO	38
4.5 QUANDO É VIÁVEL A SUBSTITUIÇÃO DE FÁRMACOS CONVENCIONAIS PELOS MEDICAMENTOS OFF-LABEL	44
4.6 ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA ORIENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL	45
5 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

O consumo do álcool é uma prática recorrente que acontece a séculos na sociedade. No entanto, o uso em exagero do álcool ainda é apontado como a 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 elevada, no momento que reduz o consumo ou se interdita 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).

O alcoolismo é uma síndrome de dependência alcoólica que afeta completamente o sistema fisiológico e psicológico do ser humano. Quando uma pessoa se torna alcoólatra, ela passa a utilizar o álcool como uma forma de obter conforto ou aliviar sintomas desagradáveis da abstinência. A intoxicação crônica pelo álcool pode levar a danos em vários órgãos e sistemas do corpo, tais como o fígado, coração, sistema nervoso central e sistema imunológico. Esses danos são decorrentes do processo de metabolização do álcool no organismo, que leva à formação de substâncias tóxicas que afetam as células e tecidos. Além disso, o uso prolongado e excessivo de álcool pode causar problemas psicológicos, como depressão, ansiedade e transtornos de personalidade (OSCAR-BERMAN; MARINKOVIĆ, 2008).

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).

O tratamento do alcoolismo é complexo podendo envolver diversas técnicas terapêuticas, incluindo terapia comportamental, psicoterapia, medicamentos, grupos de apoio e internação em clínicas especializadas. O objetivo principal é superar a dependência do álcool e promover hábitos saudáveis. A terapia comportamental e a psicoterapia têm como foco a mudança de padrões de pensamento e comportamento relacionados ao consumo de álcool, enquanto os medicamentos podem ser prescritos para controlar sintomas de abstinência e reduzir a vontade de beber. Os grupos de apoio, como o Alcoólicos Anônimos, oferecem suporte emocional e incentivo à abstinência (NIAAA, 2018).

Existem medicamentos convencionais aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do alcoolismo, como o naltrexona, o acamprosato e o dissulfiram (NIAAA, 2021). Esses medicamentos são prescritos para reduzir os sintomas de abstinência e diminuir a vontade de beber, além de promover a abstinência prolongada.

Além disso, alguns medicamentos *off-label* também são utilizados no tratamento do alcoolismo, como o ondansetron, baclofeno, topiramato, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os benzodiazepínicos. Embora não tenham sido aprovados especificamente para o tratamento do alcoolismo, esses medicamentos podem ajudar a controlar sintomas de ansiedade e depressão que muitas vezes estão associados ao consumo excessivo de álcool (JOHNSON, 2010; KENNA *et al.*, 2016; NLM, 2021).

Portanto, o objetivo geral deste estudo foi levantar dados sobre o uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo. Os objetivos específicos foram analisar os medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo, relatar o

diagnóstico do abuso de álcool e identificar os principais fármacos utilizados no tratamento *off-label*. 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?

Esta revisão foi justificada pelo potencial que os medicamentos *off-label* apresentam no tratamento do alcoolismo, o que tem levado ao desenvolvimento de novos modelos de tratamento de crescente interesse em todo o mundo. É importante compreender quais medicamentos têm se mostrado eficazes no tratamento dessa condição, não apenas os convencionais, mas também aqueles que são usados de forma diferente para outras doenças, o que pode levar a efeitos colaterais.

Dessa forma, a conscientização sobre a importância do tratamento com fármacos no alcoolismo é fundamental para profissionais da área da saúde, especialmente farmacêuticos. Além disso, os departamentos de saúde e a mídia também desempenham um papel importante na conscientização sobre o tratamento do alcoolismo. É importante que esses profissionais estejam preparados para fornecer informações precisas e úteis aos pacientes com problemas relacionados ao consumo excessivo de álcool, desde o primeiro contato com o alcoólatra.

A metodologia utilizada neste trabalho foi baseada em uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, por meio de pesquisa bibliográfica em artigos científicos. Foram realizadas buscas em sites eletrônicos, incluindo o Google acadêmico, Portal de periódicos da CAPES, Scielo e Scopus. Um total de 10 artigos foram selecionados, utilizando dados de pesquisas realizadas com pessoas de diferentes idades que fazem uso de álcool na fase adulta, no período de 2012 a 2022. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: álcool, medicamentos *off-label*, fármacos *off-label*, tratamento para alcoolismo e bebidas alcoólicas.

Este projeto de curso é composto por cinco capítulos, sendo que o primeiro capítulo é a introdução ao estudo. No segundo capítulo, intitulado Fundamentação Teórica, são abordados os principais tópicos descobertos durante a revisão bibliográfica. O Capítulo 3, intitulado Metodologia, descreve os métodos utilizados na pesquisa. O quarto capítulo, Resultados e Discussões, apresenta os resultados da investigação da literatura estudada, juntamente com a discussão dos principais temas abordados pelos autores. Por fim, são apresentadas as considerações finais.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 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).

Os primeiros registros de bebidas alcoólicas na história são de fermentados e cereais produzidos por volta de 3.400 anos A.C., onde eram utilizadas frutas para a produção dessas bebidas (VARGAS, 2005). Também foram encontrados resíduos de bebidas alcoólicas em vasos ao norte do Irã, datados dos períodos de 5400 a 5000 a.c (OLIVEIRA, 2007). Isso mostra que o uso de substâncias psicoativas não é exclusivo da sociedade contemporânea. É uma prática milenar e universal, utilizada por diferentes grupos e para variados fins, incluindo o álcool, a maconha e o ópio (MARQUES, 2001; PADILHA, 2008; PRATTA; SANTOS, 2009).

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).

O abuso do álcool pode ter uma série de consequências adversas para a saúde física e mental do indivíduo, bem como para as suas relações interpessoais e vida profissional (KONDO *et al.*, 2019). Além disso, o alcoolismo pode levar a uma série de problemas sociais, como violência doméstica, acidentes de trânsito, problemas legais e internações hospitalares (FREIRE *et al.*, 2021).

A dependência do álcool é considerada uma doença crônica e progressiva, que pode levar a complicações graves, incluindo cirrose hepática, pancreatite, demência e morte precoce (MAYO CLINIC, 2021). O tratamento do alcoolismo pode envolver terapias comportamentais e farmacológicas, como a utilização de medicamentos para ajudar no processo de desintoxicação e redução da dependência (SOBREIRO *et al.*, 2020). No entanto, o tratamento eficaz do alcoolismo também requer mudanças no estilo de vida e no ambiente do indivíduo, além do suporte de amigos e familiares (SEDLAR *et al.*, 2021).

2.2 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).

Dessa forma, a dependência alcoólica é caracterizada pela incapacidade de controlar o consumo de álcool, além de um desejo constante de beber e continuação do consumo apesar das consequências negativas para a saúde e a vida pessoal e profissional. Fatores biológicos, psicológicos e sociais, como predisposição genética, traumas emocionais e estressores sociais, podem contribuir para o desenvolvimento da dependência alcoólica. Essa condição é considerada uma doença crônica e progressiva, podendo levar a complicações graves, como cirrose hepática, pancreatite, demência e morte precoce. O tratamento pode envolver terapia comportamental, medicamentos e suporte de grupos de apoio para ajudar a reduzir os danos à saúde e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (NIAAA, 2020; MAYO CLINIC, 2021; SAMHSA, 2019).

A dependência do alcoolismo é um transtorno complexo que pode ser influenciado por uma variedade de fatores e mecanismos. A influência genética na dependência do álcool é forte, com estudos mostrando que a hereditariedade pode explicar até 60% da variação na vulnerabilidade ao alcoolismo (KENDLER *et al.*, 2012). Vários genes foram implicados no risco de desenvolver dependência do álcool, incluindo aqueles envolvidos no metabolismo do álcool, resposta ao estresse, neurotransmissores e plasticidade neuronal (AGRAWAL; EDENBERG, 2008).

O ambiente em que uma pessoa cresce e vive também pode influenciar o risco de dependência do alcoolismo, com fatores ambientais que incluem estresse, trauma, acesso ao álcool, cultura e influência social (KENDLER *et al.*, 2012). A dependência do alcoolismo envolve alterações na neuroquímica e na estrutura do cérebro, afetando vários neurotransmissores, incluindo o sistema dopaminérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico (KOOB, 2013). A exposição crônica ao álcool pode levar a mudanças na plasticidade neuronal e na expressão gênica, afetando a função cerebral em longo prazo (CREWS; BOETTIGER, 2019).

O comportamento da pessoa em relação ao álcool também pode influenciar o risco de dependência, com fatores comportamentais que incluem padrões de consumo, tolerância, motivação para beber, expectativas em relação aos efeitos do

álcool e estratégias de enfrentamento (WITKIEWITZ; MARLATT, 2007). A dependência do alcoolismo também está associada a uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, transtornos de personalidade e esquizofrenia (GRANT *et al.*, 2016). A co-ocorrência desses transtornos pode aumentar o risco de desenvolver dependência do álcool e dificultar o tratamento.

2.3 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).

É importante ressaltar que a escolha do tratamento adequado para cada paciente depende das necessidades individuais e do estágio da dependência do álcool. Portanto, os profissionais de saúde devem trabalhar em conjunto com o

paciente para desenvolver um plano de tratamento personalizado que leve em consideração os fatores biopsicossociais envolvidos na dependência do álcool.

2.4 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).

Devido à responsabilidade do médico em relação à segurança e eficácia de alternativas terapêuticas, bem como a consideração da dignidade humana, é proibido que o profissional médico use seu paciente como objeto de estudo fora das disposições normativas e éticas associadas ao desenvolvimento clínico de um tratamento. Portanto, o uso de medicamentos deve ser baseado em um mínimo de justificativas e evidências, uma vez que o médico estará atuando como um órgão sanitário na prática clínica (ANVISA, 2015; CFM, 2012; CONASS, 2012; MOREIRA *et al.*, 2010).

No mesmo sentido BARBOSA *et al* (2016) quando dizem que:

“Poder prescrever o melhor tratamento possível, adaptando-o a um paciente que será, necessariamente, diferente de todos os outros, constitui para o médico uma certeza de que estará a optar pelo melhor de entre o cientificamente e tecnicamente possível. Esta liberdade não pode, porém, ser um poder atribuído ao médico, sem quaisquer limitações. Deverá existir uma escolha refletida na prescrição, adotando-se uma correta proporção entre o benefício do doente e os dados científicos existentes. A prescrição terá de ser feita com enorme precaução e de acordo com a melhor consideração do risco/ benefício. A prudência deve constituir, sempre, um elemento moderador da liberdade de prescrever” (BARBOSA *et al.*, 2016 p.166).

O artigo 21 do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, estabelece uma regra que permite a possibilidade de excepcionalidade fora da regra geral de saúde do registro como condição. Essa regra se aplica em circunstâncias especiais e deve ser interpretada à luz das normas éticas e legais que regulamentam a prática médica, incluindo a dignidade da pessoa humana. É importante ressaltar que a prescrição *off-label* só pode ser realizada pelo médico após avaliação cuidadosa e considerando todas as evidências científicas disponíveis, bem como as particularidades do paciente. Além disso, é necessário que o médico informe adequadamente o paciente sobre os riscos e benefícios envolvidos no uso *off-label* do medicamento. Portanto, a prescrição *off-label* deve ser feita com cautela e responsabilidade, e deve estar sempre em conformidade com as normas éticas e legais aplicáveis (BRASIL, 2013).

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).

A tomada de decisão do prescritor deve ser cuidadosamente avaliada, considerando os benefícios e riscos associados à terapia proposta. O prescritor deve ser motivado pelo bem-estar do paciente e evitar a exposição desnecessária a riscos e danos. A prescrição *off-label* é uma realidade complexa que requer atenção e

cautela, pois envolve decisões que afetam a saúde do paciente. Essa prática se baseia na premissa de que os órgãos governamentais não regulam a prática médica e que os médicos têm liberdade para escolher a melhor opção de tratamento para seus pacientes. No entanto, é importante ressaltar que essa prática não está isenta de riscos e deve ser embasada em evidências científicas sólidas (CARNEIRO *et al.*, 2013; BARBOSA *et al.*, 2016).

É importante compreender que a prescrição *off-label* de medicamentos é permitida desde que seja justificada eticamente e cientificamente pelo médico. A segurança do paciente deve sempre ser a principal prioridade e não pode ser comprometida por fins teóricos, acadêmicos ou mercadológicos. O uso *off-label* deve ser realizado com cuidado, baseado em evidências científicas e justificativas éticas bem estabelecidas pelo médico, garantindo assim a proteção da saúde e da vida do paciente.

2.5 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 recaptação 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).

2.5.1 Ondansetrona

Em 1983, o Laboratório Farmacêutico GlaxoSmithKline desenvolveu o ondansetron, a primeira substância da classe do antagonista seletivo do receptor serotoninérgico 5-HT₃ (5-hidroxitriptamina₃), 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).

No Brasil, o ondansetrona está disponível para compra na forma de comprimidos e soluções injetáveis. A formulação injetável é apresentada em duas diferentes concentrações: ampola de 2 ml contendo 4 mg de ondansetrona e ampola de 4 ml contendo 8 mg de cloridrato de ondansetrona. A solução apresenta uma concentração de 2 mg/ml. As dosagens disponíveis de cloridrato de ondansetrona são de 4 e 8 mg (ARMANDO, 2008).

O ondansetrona é um exemplo de antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ que tem sido estudado no tratamento do alcoolismo. O receptor 5-HT₃ está envolvido nos efeitos neuroquímicos e comportamentais do álcool, incluindo a intoxicação e dependência. O etanol age sobre as proteínas do receptor 5-HT₃ e nas correntes iônicas, e este efeito pode ser bloqueado por antagonistas seletivos do receptor 5-HT₃, de acordo com estudos moleculares (ZHOU; LOVINGER, 1996; YE *et al.*, 2001).

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).

Embora haja poucos estudos sobre a eficácia do ondansetron no tratamento do alcoolismo, sabe-se que é mais eficaz em estágios iniciais. No entanto, seu uso por alcoólatras de longa duração e em doses elevadas não apresentou resultados satisfatórios. É importante ressaltar que o uso dessa droga deve ser supervisionado por um médico, devido aos possíveis efeitos colaterais, como dor de cabeça, constipação, diarreia e tontura, entre outros. Além disso, o ondansetron pode interagir com outros medicamentos, por isso é necessário informar ao médico sobre todos os medicamentos que estão sendo tomados antes de iniciar o tratamento (LEMBKE *et al.*, 2000).

2.5.2 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).

Em termos de farmacocinética, o baclofeno é completamente e rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Para doses até 240 mg/dia, a concentração plasmática correspondente é proporcional à dosagem, demonstrando uma farmacocinética linear. O metabólito primário, ácido beta-(p-clorofenil)-4-hidroxi-butírico, produzido por desaminação e com uma taxa de ligação proteica de 30%, é farmacologicamente inativo. A maior parte do baclofeno é excretada inalterada pelos rins e tem uma meia-vida de eliminação de três a quatro horas. Uma pequena porção é eliminada pelas fezes e uma pequena porção é eliminada pelos rins na forma de metabólitos (MARSOT *et al.*, 2014; ROLLAND *et al.*, 2018). O baclofeno é considerado seguro para uso em pessoas com disfunção hepática, uma vez que é eliminado principalmente pelos rins.

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).

O consumo de álcool aumenta os níveis de dopamina no sistema mesolímbico, resultando em prazer e recompensa. No entanto, o uso prolongado do álcool resulta em tolerância do cérebro, diminuindo gradualmente a elevação dos níveis de dopamina. Da mesma forma, o álcool inicialmente aumenta os níveis do neurotransmissor GABAB, mas após o uso prolongado, esses níveis caem. Estudos

têm demonstrado resultados conflitantes com relação à eficácia do baclofeno no tratamento de transtornos relacionados ao uso de substâncias. Enquanto alguns estudos demonstraram redução do consumo de álcool em pacientes com cirrose hepática grave e alcoolismo, outros estudos não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo controle. No entanto, em pacientes que desejam manter a abstinência, o baclofeno é indicado para reduzir o risco de recaída em doenças crônicas como a cirrose hepática grave (PAILLE *et al.*, 2014; MARGARIDA; VIEIRA, 2012; CEDERBAUM, 2013).

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 Acoolismo 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).

2.5.3 Topiramato

O topiramato, um derivado de frutopiranose 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 frutopiranose 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).

De acordo com Cruz (2011), o topiramato é um antagonista do receptor AMPA de glutamato, que altera sua modulação positiva com o uso de etanol. Estudos duplo-cegos controlados por placebo com dependentes de álcool demonstraram que o topiramato é eficaz na promoção da abstinência, na redução da fissura pelo álcool e na diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase (GGT).

O topiramato é conhecido por diminuir a propriedade de auxílio positivo relacionado ao álcool, através da inibição de vias farmacológicas que liberam dopamina no córtex mesolímbico. Por sua vez, o ondansetron também possui uma sugestão como tratamento para pessoas dependentes do álcool, especialmente na fase inicial, com a consequência da diminuição do consumo (BALTIERI *et al.*, 2004).

2.5.4 Benzodiazepínicos

Durante a década de 1950, os benzodiazepínicos foram descobertos de forma acidental e passaram a ser referidos como "faixa preta". Devido às suas propriedades sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, esses medicamentos ansiolíticos são comumente utilizados para reduzir a ansiedade. Atualmente, os benzodiazepínicos são amplamente prescritos e utilizados em todo o mundo, especialmente no Brasil, sendo considerados a classe de medicamentos mais prescrita (LEONARDI *et al.*, 2017).

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 efeitos dos benzodiazepínicos podem ser classificados de acordo com a sua duração de ação, que pode ser longa, intermediária ou curta. Essa classificação se refere ao tempo que o medicamento permanece ativo no organismo e influencia os efeitos clínicos. Os benzodiazepínicos de ação longa, como o diazepam, têm uma duração prolongada de ação e são utilizados principalmente no tratamento de transtornos de ansiedade crônicos. Já os benzodiazepínicos de ação curta, como o

alprazolam, apresentam uma duração de ação mais curta e são indicados para o tratamento de ansiedade aguda e insônia de curta duração (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).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DO ESTUDO

A pesquisa qualitativa é uma abordagem que busca explorar o significado e a compreensão das experiências humanas, incluindo crenças, valores e atitudes. Em contraste com a pesquisa quantitativa, que se concentra na mensuração de variáveis, a pesquisa qualitativa é amplamente utilizada em disciplinas como antropologia e sociologia e tem sido aplicada em áreas como psicologia e educação (MINAYO, 2001; RICHARDSON, 2008). A pesquisa qualitativa procura compreender a complexidade das experiências humanas através da análise detalhada dos dados, envolvendo técnicas como entrevistas, observação participante e análise de documentos. Essa abordagem permite uma compreensão mais profunda e contextualizada dos fenômenos estudados, explorando as perspectivas dos participantes e a dinâmica social em que os eventos ocorrem.

O objetivo principal da pesquisa descritiva é identificar correlações entre variáveis ou descrever as características de uma determinada população ou fenômeno. Essa categoria de pesquisa é amplamente utilizada em diversas áreas e se destaca pelo uso de métodos padronizados de coleta de dados (GIL, 1999). Por outro lado, a pesquisa bibliográfica é baseada em informações previamente publicadas em livros e publicações acadêmicas. De acordo com Lima e Miotto (2007), a pesquisa bibliográfica segue métodos específicos para buscar soluções relacionadas ao objeto de estudo e não deve ser realizada de maneira aleatória. Quando realizada de forma adequada, a pesquisa bibliográfica pode fornecer hipóteses e interpretações que podem servir como base para novas pesquisas, especialmente em temas menos conhecidos.

Gil (1994) destaca que a pesquisa bibliográfica oferece uma ampla variedade de material que pode ser utilizado para o desenvolvimento e aprimoramento do referencial teórico relacionado ao tema em estudo, utilizando dados provenientes de diversas fontes. Silva (2008) destaca o processo de conhecimento circular na pesquisa qualitativa, onde o pesquisador e o sujeito do estudo se engajam e se comunicam, colaborando na construção do conhecimento. Esse processo pode resultar em narrativas, transcrições de entrevistas e outros tipos de informações e coleta de dados que contribuem para a compreensão do fenômeno em estudo.

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; VANTI, 2002). 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 entre 2012 e 2022.

Segundo Minayo (2001, p. 21-22):

A pesquisa qualitativa responde a questões muito particulares. Ela se preocupa, nas ciências sociais, com um nível de realidade que não pode ser quantificado, ou seja, ela trabalha com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes, o que corresponde a um espaço mais profundo das relações dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis.

Portanto, não leva à busca de resultados que se entendem por meio da contagem de números, mas interpreta o porquê, revelando insights e expectativas, de acordo com a realidade de muitos sujeitos. A abordagem qualitativa mergulha no mundo dos significados das ações e relações humanas, um lado que não é perceptível e não capturado em equações, médias e estatísticas, enquanto os cientistas sociais que utilizam a estatística compreendem apenas o "visível, ecológico, morfológico e concreto "região dos fenômenos" (MINAYO *et al.*, 2001).

3.2 PROCEDIMENTOS

Os artigos foram buscados através de meios eletrônicos, incluindo o Google Acadêmico, o Portal de Periódicos da CAPES e as bases Scielo e Scopus. A busca foi realizada em periódicos relacionados à pesquisa de fármacos e farmácia, e posteriormente foram buscados trabalhos correlacionados diretamente nos sites das revistas encontradas. Para identificar os artigos mais relevantes para o estudo em questão, foram consultados os currículos Lattes dos autores que apareceram em quantidades notáveis durante a pesquisa, com o objetivo de encontrar trabalhos publicados sobre o tema do uso *off-label* de medicamentos no tratamento do alcoolismo. 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.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foi utilizada uma metodologia de revisão de literatura, que consistiu na seleção de artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022, que atendiam a critérios de inclusão definidos pelas palavras-chave "álcool", "medicamentos *off-label*", "tratamento para alcoolismo" e "bebidas alcoólicas". A análise dos artigos foi realizada por meio de registros únicos, que destacaram os elementos mais relevantes para o estudo, tais como: características da população estudada, tipos de medicamentos utilizados, eficácia do tratamento, efeitos colaterais, entre outros aspectos.

Posteriormente, os itens foram ordenados e examinados qualitativamente para identificar as principais conclusões dos estudos analisados. É importante ressaltar que teses e dissertações não foram incluídas na análise, pois essas peças foram utilizadas na publicação de artigos acadêmicos.

Dos 98 artigos identificados inicialmente, 29 foram pré-selecionados com base nos critérios de inclusão definidos pelas palavras-chave. Em seguida, após a leitura dos resumos e das considerações relevantes ao tema, 10 artigos foram selecionados para a pesquisa final. Essa seleção foi feita com base na relevância dos estudos para o objetivo proposto e na qualidade metodológica dos mesmos, que contemplassem a margem de ano/ período pré-estabelecido.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

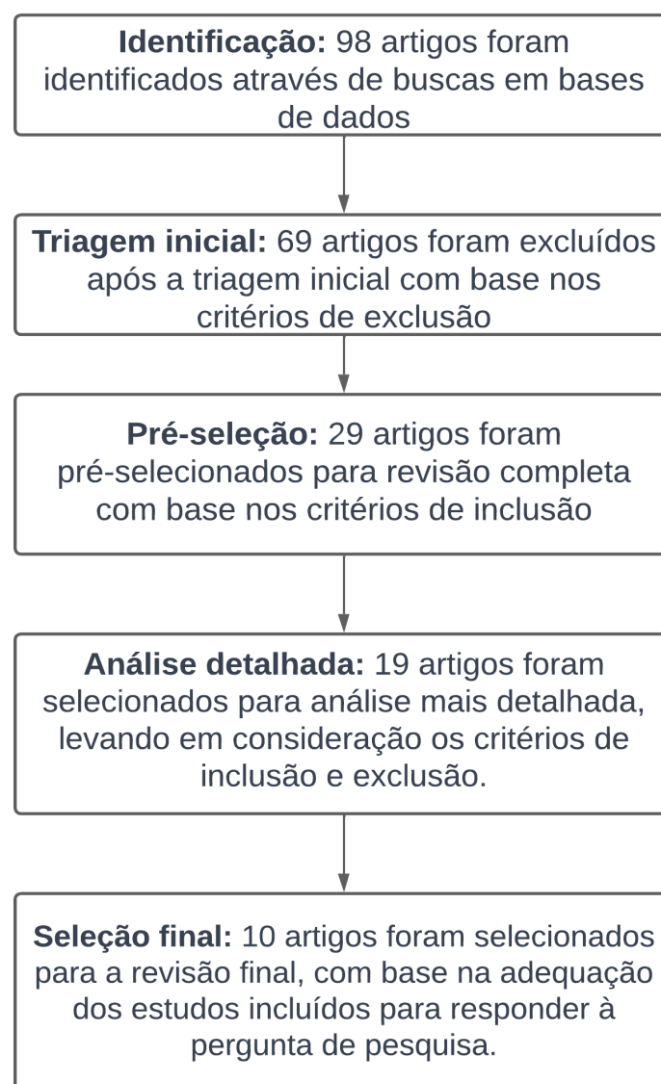
Quanto às considerações éticas, o presente estudo, que é uma revisão, não estará sujeito a todos os preceitos éticos estabelecidos, mas atenderá àqueles que são relevantes para garantir a veracidade das informações, proteger a privacidade dos indivíduos e manter a confidencialidade das informações quando apropriado, para que os resultados da pesquisa possam ser usados para fins acadêmicos. Dessa forma, este trabalho segue a Lei de direitos autorais (L9610/98), livre de plágio.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Após a realização da análise dos estudos por meio da aplicação dos descritores previamente estabelecidos, constatou-se a existência de 98 artigos relevantes. Desses, 29 foram pré-selecionados após a leitura atenta dos resumos e das considerações pertinentes ao tema em questão. Após uma avaliação mais aprofundada, 10 artigos foram identificados como adequados para a realização da pesquisa final (Figura 1).

Figura 1. Processo de seleção dos artigos



Na tabela 1, são descritos os dez artigos selecionados para este estudo, que é um apanhado de informações sobre os medicamentos *off-label*. Os artigos selecionados abordaram diferentes aspectos do uso *off-label* desses medicamentos, incluindo sua ação farmacológica, sua eficácia na redução do consumo de álcool e os potenciais efeitos adversos associados ao seu uso.

Além disso, os artigos também discutiram questões éticas relacionadas à prescrição *off-label* de medicamentos no tratamento do alcoolismo, como a necessidade de informar o paciente sobre o uso *off-label* do medicamento, obter seu consentimento informado e monitorar regularmente a eficácia e segurança do tratamento.

Base de dados	Título do trabalho	Sobrenome/ Ano	Objetivos	Metodologia
Periódico Capes	Baclofeno para transtorno do uso de álcool: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	NAUDET et al. 2019	Foi realizar uma revisão sistemática atualizada e meta-análise dos ensaios clínicos randomizados.	Foi realizada revisão sistemática e meta-análise sobre uso do baclofeno no tratamento da dependência do álcool através de ensaios clínicos randomizados. Foram incluídos estudos publicados até março de 2018 e a qualidade dos estudos foi avaliada.
Google acadêmico	Prescrição <i>off-label</i> da gabapentina	MARQUE, 2020	Demonstrar que a utilização <i>off-label</i> de medicamentos constitui atualmente uma prática clínica controversa, ilustrando-o através do exemplo particular da gabapentina.	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as plataformas PubMed e ScienceDirect, assim como o livro Stahl 'se sites de autoridades reguladoras de medicamentos. Os termos de busca foram "'uso <i>off-label</i> ", "uso <i>off-label</i> de gabapentina" e "gabapentina", e a coleta de dados incluiu informações do período de 1997 a 2020.

Scielo	Prescrição <i>off-label</i> : uma revisão sistemática das implicações éticas	SAHOTA <i>et al.</i> , 2019	O artigo revisou as implicações éticas do uso <i>off-label</i> de medicamentos, incluindo questões de segurança, eficácia, informação do paciente, consentimento, responsabilidade do médico e impacto financeiro.	O artigo foi uma revisão sistemática da literatura existente sobre as implicações éticas do uso <i>off-label</i> de medicamentos em pacientes adultos. Foram incluídos 43 artigos publicados em inglês entre 2006 e 2018, obtidos por meio de pesquisas em bases de dados e bibliografias relevantes.
Scopus	Uma meta-análise da eficácia da gabapentina no tratamento do transtorno por uso de álcool.	KRANZLER <i>et al.</i> , 2014	Realizou-se uma meta-análise para avaliar a eficácia da gabapentina no tratamento do transtorno por uso de álcool.	Realizaram uma meta-análise que incluiu 14 estudos clínicos randomizados e controlados por placebo que avaliaram o uso da gabapentina no tratamento do transtorno por uso de álcool.
Google acadêmico	Participação de receptores GABA B na modulação do consumo etílico em ratos Wistar	SOUSA <i>et al.</i> , 2016	Neste estudo avaliou-se o efeito do baclofeno no consumo etílico em ratos Wistar.	O estudo teve quatro fases e usou animais divididos em seis grupos. Baclofeno foi administrado em alguns grupos e o consumo das soluções foi medido em todas as fases para fins comparativos.
Google acadêmico	Tratamento medicamentoso emergencial da abstinência química feito com benzodiazepínicos	LIMA <i>et al.</i> , 2019	É identificar o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos e como eles atuam no tratamento emergencial dos pacientes que sofrem por abstinência de drogas.	Revisão bibliográfica com base em consulta a livros e artigos científicos das bases de dados LILACS e SCIELO. A seleção dos artigos seguiu critérios de inclusão, sendo considerados apenas aqueles publicados entre 2000 e 2019 e relacionados ao tema do trabalho.
Scopus	Um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, de topiramato para	KAMPMAN <i>et al.</i> 2017	Avaliar a eficácia do topiramato no tratamento da dependência de cocaína e álcool	Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foram recrutados 170 participantes adultos que foram aleatoriamente

	o tratamento da dependência combinada de cocaína e álcool.		em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	designados para receber topiramato ou placebo durante um período de 12 semanas. Os participantes também receberam terapia comportamental em grupo durante o estudo.
Scielo	Baclofeno no tratamento da dependência do álcool: uma análise crítica das evidências.	THOMAS <i>et al.</i> 2019	Apresentar uma análise crítica da meta-análise recente que avaliou a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência do álcool.	Consiste em uma análise crítica de uma meta-análise recente sobre a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência do álcool. Os autores avaliaram a qualidade metodológica da meta-análise, identificando possíveis problemas, e discutiram as implicações dessas limitações para a interpretação dos resultados.
Google acadêmico	Farmacoterapia para dependência de álcool: as recomendações de 2015 da French Alcohol Society.	KENNA <i>et al.</i> , 2019	Recomendações para o uso de medicamentos no tratamento da dependência de álcool, feitas pela FAS, incluindo orientações para escolha e prescrição adequada.	Uma revisão sistemática da literatura e reuniões com especialistas para desenvolver as recomendações, com base em evidências científicas e experiência clínica.
Scielo	Benzodiazepínicos versus antipsicóticos para abstinência alcoólica. Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	KARAMPOUR <i>et al.</i> , 2021	Comparar a eficácia e segurança de benzodiazepínicos e antipsicóticos no tratamento da abstinência alcoólica.	Uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que compararam benzodiazepínicos com antipsicóticos no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica.

Tabela 1. Base de dados, sobrenome/ ano, objetivos e metodologia.

4.2 Diagnóstico do abuso do álcool versus tratamento

A determinação da condição de abuso de álcool é pautada pelos critérios estabelecidos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Além dos critérios estabelecidos pelo DSM-5, o diagnóstico do abuso de álcool também pode envolver a realização de exames físicos e laboratoriais para avaliar as condições gerais de saúde do paciente e o nível de intoxicação pelo álcool (NIAAA, 2021).

Um diagnóstico precoce e preciso do abuso de álcool é necessária para uma intervenção adequada, bem como para a prevenção de complicações relacionadas ao consumo excessivo de álcool. A avaliação física e laboratorial pode ser realizada para avaliar as condições gerais de saúde do paciente e o nível de intoxicação pelo álcool. A avaliação psicológica também é importante, pois o abuso de álcool é frequentemente associado a transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade (JONAS *et al.*, 2014).

Por isso, alguns tratamentos podem envolver intervenções psicológicas, que tem como intuito tratar os transtornos mentais, um desses tratamentos é a terapia cognitivo-comportamental, que visa modificar padrões de pensamento e comportamento associados ao uso de álcool e consequentemente desenvolver habilidades de enfrentamento para lidar com situações que possam levar à recaída (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2018).

A utilização de medicamentos é frequentemente associada às intervenções psicológicas no tratamento da dependência química, entre os medicamentos está a naltrexona, o acamprosato e o dissulfiram. A naltrexona ajuda a reduzir a vontade de beber ao bloquear os receptores opioides no cérebro, que estão associados à sensação de prazer causada pelo consumo de álcool. Um exemplo de estudo que discute o uso da naltrexona no tratamento do alcoolismo é o de Kranzler *et al.* (2000), que avaliou a eficácia da naltrexona em reduzir o risco de recaída em pacientes com dependência de álcool. Os resultados do estudo indicaram que a naltrexona foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução do risco de recaída em pacientes.

Outro estudo importante é o de Volpicelli *et al.* (1992), que demonstrou a eficácia da naltrexona na redução do desejo de beber em pacientes com alcoolismo.

O estudo mostrou que os pacientes que receberam naltrexona apresentaram uma redução significativa no desejo de beber em comparação com o grupo controle.

O acamprosato ajuda a restaurar o equilíbrio químico do cérebro após a abstinência, reduzindo a ansiedade e a vontade de beber. Já o dissulfiram, quando combinado com o consumo de álcool, causa sintomas desagradáveis, como náusea e vômito, o que ajuda a desencorajar o consumo. Um estudo importante que avaliou a eficácia do acamprosato no tratamento do alcoolismo é o de Mason *et al.* (2006), que comparou o acamprosato com o placebo em pacientes com dependência de álcool. Os resultados do estudo indicaram que o acamprosato foi significativamente mais eficaz do que o placebo na manutenção da abstinência e na redução do risco de recaída.

No estudo de Mann e Kiefer (2017) aborda o uso do acamprosato no tratamento do alcoolismo, abordando seu mecanismo de ação e alvos de tratamento. Os autores discutem como o acamprosato pode ajudar a reduzir a vontade de beber e prevenir recaídas em indivíduos com dependência de álcool. Eles também enfatizam a importância de uma terapia individualizada e personalizada para maximizar os benefícios do tratamento com acamprosato.

Outras evidências clínicas são apresentadas no estudo de Maisel *et al.* (2013), que é uma meta-análise que revisou ensaios clínicos da naltrexona e acamprosato no tratamento de transtornos relacionados ao uso de álcool. Os resultados demonstraram que ambos os fármacos são eficazes para reduzir a frequência e intensidade do consumo de álcool, entretanto, os resultados variam de acordo com as características individuais do paciente e o tipo de tratamento utilizado. Além disso, a combinação dos dois medicamentos pode ser mais eficaz do que o uso de um deles isoladamente.

Outro estudo relevante é o de Kiefer *et al.* (2003), que investigou a eficácia do dissulfiram no tratamento do alcoolismo. Os resultados do estudo mostraram que o dissulfiram foi eficaz na redução do consumo de álcool em pacientes com dependência de álcool e ajudou a prolongar a abstinência.

No entanto, é importante salientar sobre os medicamentos que são utilizados de forma *off-label* no tratamento do alcoolismo, ou seja, são empregados para uma finalidade diferente daquela para a qual foram originalmente aprovados pela agência reguladora. Entre esses medicamentos está o baclofeno, que é um medicamento usado no tratamento de espasmos musculares, mas também tem sido usado *off-label* para o tratamento do alcoolismo.

4.3 Medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo

A prática do uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo foi iniciada com a descoberta de que alguns fármacos aprovados para outras condições médicas (ANTON *et al.*, 2006; LITTEN *et al.*, 2015), neste caso, que demonstraram benefícios no tratamento do alcoolismo, mesmo que não tenham sido originalmente desenvolvidos para esse fim (LITTEN *et al.*, 2015; KRANZLER *et al.*, 2018).

Embora muitos medicamentos sejam utilizados *off-label* em diversas situações, é fundamental avaliar o nível de evidência clínica e científica que sustenta tais práticas. Estudos recentes têm demonstrado que, em muitos casos, a falta de evidência clínica pode trazer consequências negativas para a saúde do paciente, como o aumento do risco de eventos adversos e a falta de eficácia do tratamento. Segundo uma revisão sistemática realizada por Radley *et al.* em 2006, a maioria dos medicamentos mais frequentemente prescritos de modo *off-label* necessitava de evidências de eficácia clínica, com apenas 27% das prescrições *off-label* apoiadas por evidência forte ou moderada. O estudo também destacou que a gabapentina, um medicamento frequentemente utilizado *off-label*, apresentou apenas 20% das suas utilizações.

Carrasco-Garrido *et al.* (2015), baseado em registros médicos eletrônicos, analisou as tendências de uso *off-label* de medicamentos na Espanha. Os resultados mostraram que o uso *off-label* era frequente em pacientes com certas condições médicas, como dor crônica e transtornos mentais, e que havia uma variedade de medicamentos sendo prescritos *off-label*. Os autores enfatizaram a importância de monitorar e avaliar cuidadosamente a segurança e eficácia desses medicamentos.

Um estudo realizado no Canadá evidenciou que a prescrição *off-label* em pacientes pediátricos é frequentemente baseada em evidências científicas insuficientes, sendo que apenas 39,3% das prescrições foram apoiadas por forte suporte científico. Além disso, a análise das prescrições *off-label* de antidepressivos para crianças e adolescentes mostrou que cerca de 80% e 60% das prescrições não tinham evidências científicas fortes, respectivamente, de acordo com estudo de Czaja *et al.* (2014). Tais resultados destacam a importância da avaliação cuidadosa da evidência disponível antes de prescrever um medicamento *off-label*, especialmente em pacientes pediátricos que podem apresentar respostas diferentes aos medicamentos em relação a pacientes adultos.

Porém, alguns medicamentos apresentam evidências científicas que sustentam seu uso *off-label* em situações clínicas específicas. No entanto, nem sempre a empresa farmacêutica responsável pelo medicamento formaliza um pedido de expansão do rótulo, mesmo com a existência de dados científicos suficientes que sustentem essa medida. Esse fenômeno ocorre porque o processo de expansão do rótulo pode ser longo, burocrático e requerer investimentos significativos em ensaios clínicos adicionais para apoiar a nova indicação (LOH *et al.*, 2017).

No entanto, a falta de evidência clínica pode resultar em falta de eficácia do tratamento, levando a um atraso no diagnóstico e no tratamento adequado do paciente. Dessa forma, é categórico que os médicos e profissionais de saúde considerem cuidadosamente a evidência disponível antes de prescrever um medicamento *off-label* (UMSAIKHUU *et al.*, 2020). Isso envolve avaliar estudos clínicos, metanálises e revisões bibliográficas que investigam a eficácia e segurança do medicamento em questão. Além disso, é necessário levar em conta a idade, condições médicas pré-existentes e possíveis interações medicamentosas do paciente antes de prescrever um medicamento *off-label*.

Portanto, o termo de consentimento informado é um documento essencial no processo de tomada de decisão compartilhada entre o médico e o paciente. Nele, são apresentados os possíveis benefícios e riscos do tratamento, bem como as alternativas disponíveis. A avaliação criteriosa da evidência científica disponível, incluindo os resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados, é uma fonte importante de informação para o médico e o paciente no momento de decidir sobre o tratamento mais adequado. Assim, o termo de consentimento informado pode incluir informações sobre o nível de evidência dos tratamentos disponíveis e os possíveis riscos e benefícios associados a cada um deles, permitindo que o paciente tome uma decisão informada e compartilhada com o médico (IOANNIDIS, 2021; WEXLER *et al.*, 2021).

O objetivo do consentimento informado é garantir que o paciente esteja ciente e entenda plenamente os procedimentos médicos propostos, e que tenha a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer quaisquer dúvidas antes de tomar uma decisão. Isso ajuda a garantir que o tratamento seja feito com base no consentimento livre e esclarecido do paciente. É importante que o paciente tenha tempo para revisar as informações apresentadas e fazer perguntas antes de tomar uma decisão. O

médico também deve garantir que o paciente tenha capacidade legal e mental para dar um consentimento informado (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013).

Quando um medicamento é prescrito para uso *off-label*, é necessário que essa informação seja comunicada aos pacientes de forma clara e compreensível, incluindo as possíveis incertezas associadas ao uso fora do rótulo. Além disso, é fundamental que os pacientes sejam informados sobre a existência de alternativas aprovadas e os motivos pelos quais o uso *off-label* está sendo recomendado. Isso é importante para garantir que os pacientes estejam completamente informados sobre o tratamento que estão recebendo, possam avaliar os riscos e benefícios e tomar uma decisão informada. A falta de transparência na comunicação sobre o uso *off-label* pode resultar em confusão, falta de confiança e até mesmo em danos ao paciente. Portanto, é importante que os médicos e profissionais de saúde garantam que todas as informações relevantes sejam comunicadas de maneira clara e objetiva (COMMISSION, 2014).

A responsabilidade dos médicos e profissionais de saúde de fornecer informações claras e precisas e garantir que o paciente esteja em uma posição de tomar uma decisão informada é fundamental na prática médica. O processo de consentimento informado envolve discutir as possíveis complicações e efeitos colaterais do tratamento proposto, bem como as alternativas disponíveis. Essa abordagem não é apenas uma obrigação legal, mas também um princípio ético e moral. A autonomia do paciente é valorizada na medicina e o consentimento informado é uma forma de promover esse respeito (GILLON, 2013).

4.4 Principais fármacos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo

Os principais medicamentos utilizados no tratamento *off-label* do alcoolismo incluem o Baclofeno, um agonista seletivo dos receptores GABA-B; Ondansetron, um antagonista do receptor 5-HT₃; a gabapentina, um modulador do canal de cálcio; e o topiramato, um inibidor do canal de sódio e modulador do receptor GABA-A. Acredita-se que esses medicamentos atuem reduzindo os sintomas de abstinência, diminuindo os desejos por álcool e reduzindo a quantidade consumida (KAMPMAN *et al.*, 2015; KRANZLER *et al.*, 2014).

Recentemente, Addolorato *et al.* (2021) realizou um estudo que sugere a eficácia do baclofeno no tratamento do alcoolismo, os autores fizeram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que investigaram o uso de baclofeno no

tratamento da dependência de álcool. Os resultados indicaram que o baclofeno foi eficaz na redução do consumo de álcool e na manutenção da abstinência, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No trabalho de Sousa *et al.* (2016), avaliou-se o efeito do baclofeno no consumo etílico em ratos *Wistar*, os resultados deste estudo indicaram que o baclofeno apresentou efeito redutor no consumo etílico em ratos com maior histórico de ingestão de álcool, independentemente do peso corporal. A menor concentração do medicamento (1mg/kg) foi efetiva no tratamento dos efeitos da privação alcoólica.

O estudo realizado por Abagio *et al.* (2020) foi um ensaio clínico randomizado e controlado que comparou a eficácia e segurança do baclofeno com placebo em pacientes com transtorno do uso de álcool. Os resultados indicaram que o grupo que recebeu baclofeno apresentou uma maior taxa de abstinência e redução no consumo de álcool ao longo de seis meses de tratamento.

O estudo de Naudet *et al.* (2019) apresentou uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2019, que avaliou a eficácia e segurança do uso *off-label* do baclofeno no tratamento da dependência do álcool. Foram examinados 22 estudos envolvendo 1.628 participantes, e os resultados indicaram que o baclofeno pode ser eficaz na redução do consumo de álcool em pacientes com dependência do álcool, mas não houve diferenças significativas na taxa de abstinência quando comparado com o placebo. Ademais, os autores identificaram que o baclofeno pode estar associado a efeitos colaterais adversos, como sonolência, tontura e fraqueza muscular, entretanto, a maioria desses efeitos é considerada leve a moderada.

O artigo de Sharma e Sharma (2016) realizou uma revisão retrospectiva de prontuários médicos para avaliar o uso *off-label* de baclofeno no tratamento da dependência do álcool em um hospital psiquiátrico na Índia. A análise envolveu 67 pacientes, dos quais 56% eram do sexo masculino e 44% do sexo feminino. Os resultados mostraram que o baclofeno foi eficaz na redução do consumo de álcool em 67% dos pacientes. Além disso, o tratamento com baclofeno não apresentou efeitos colaterais graves e foi bem tolerado pelos pacientes. Os autores concluem que o uso *off-label* de baclofeno pode ser uma opção viável no tratamento da dependência do álcool em pacientes que não responderam a outras terapias.

Já no artigo de Thomas *et al.* (2019) apresenta uma análise crítica de uma meta-análise recente que examinou a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência do álcool. Os autores questionam a validade da meta-análise devido a

problemas metodológicos e enfatizam a necessidade de estudos bem projetados e controlados para confirmar a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência do álcool. Eles destacam a importância da pesquisa rigorosa para fornecer evidências claras e confiáveis para orientar a prática clínica.

Outro medicamento *off-label* comumente utilizado é o topiramato, que é um medicamento aprovado para o tratamento da epilepsia e da enxaqueca, mas tem sido usado *off-label* para ajudar a reduzir o consumo de álcool. Estudos têm sugerido que o topiramato pode ajudar a reduzir a frequência e a intensidade dos episódios de consumo de álcool, bem como os sintomas de abstinência e a ansiedade associados à abstinência (JOHNSON, 2008).

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado de um único local mostrou que o topiramato pode melhorar os resultados de consumo em pessoas dependentes de álcool. Agora, em um estudo randomizado controlado multicêntrico de 14 semanas, procuramos determinar a eficácia do topiramato em comparação com placebo como um tratamento para dependentes de álcool recebendo tratamento breve para melhoria da conformidade comportamental. O estudo foi guiado por um manual semanal para promover a adesão ao regime de tratamento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994; JOHNSON, 2003).

O estudo de Rubio *et al.* (2004) avaliou a eficácia do topiramato em reduzir o consumo de álcool em pacientes com dependência de álcool. Eles realizaram um estudo piloto com 10 pacientes e observaram que o topiramato foi capaz de reduzir significativamente o consumo de álcool em todos os pacientes. Além disso, não houve relatos de efeitos colaterais graves relacionados ao medicamento

No trabalho de Kampman *et al.* (2017) avaliou a eficácia do topiramato no tratamento da dependência de cocaína e álcool em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Participaram do estudo 170 pacientes com dependência de cocaína e álcool. O grupo de tratamento recebeu topiramato por 12 semanas, enquanto o grupo controle recebeu placebo. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu topiramato teve uma maior taxa de abstinência de cocaína, maior tempo até a primeira recaída e maior redução no consumo de álcool em comparação ao grupo placebo. O topiramato também foi bem tolerado pelos pacientes, com poucos efeitos colaterais relatados. Esses resultados sugerem que o topiramato pode ser eficaz no tratamento da comorbidade entre dependência de cocaína e álcool.

Johnson (2010) revisa a literatura sobre o uso do topiramato no tratamento de dependência de álcool. O autor destaca a eficácia da droga em estudos clínicos randomizados e controlados na redução do consumo de álcool e da intensidade das fissuras em pacientes alcoólatras. Johnson discute também os possíveis mecanismos de ação do topiramato, incluindo a regulação dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, e sugere que a droga pode ser uma opção eficaz e segura para pacientes alcoólatras que não respondem bem a outras terapias.

O estudo de Kranzler *et al.* (2014) foi realizado para avaliar a eficácia do topiramato no tratamento da dependência de álcool. O estudo foi conduzido em uma amostra de 60 pacientes com dependência de álcool e foi dividido em dois grupos: um grupo que recebeu topiramato e um grupo de controle que recebeu placebo. Os resultados do estudo mostraram que o grupo que recebeu topiramato teve uma redução significativamente maior na quantidade de dias de consumo de álcool, na quantidade de bebidas consumidas e na gravidade da dependência de álcool em comparação com o grupo de controle que recebeu placebo. Além disso, o grupo de topiramato também apresentou melhorias significativas em medidas de ansiedade e depressão. Os autores concluíram que o topiramato pode ser uma opção eficaz no tratamento da dependência de álcool, especialmente para pacientes com sintomas de ansiedade e depressão associados.

De forma resumida, o topiramato pode ser uma opção terapêutica eficaz para reduzir o consumo de álcool e prevenir a recaída em pacientes com transtornos por uso de álcool. Sua ação farmacológica pode estar relacionada à modulação dos neurotransmissores GABA e glutamato, que estão envolvidos em processos de recompensa, impulsividade e ansiedade. Isso pode levar à diminuição da intensidade do prazer que a pessoa sente ao beber e reduzir os fatores de risco para a recaída, como a ansiedade e a impulsividade.

O estudo avaliou a eficácia do ondansetron no controle do consumo de álcool em indivíduos dependentes de álcool que não buscavam tratamento. Foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 64 participantes recebendo aleatoriamente ondansetron ou placebo por 8 semanas. O consumo de álcool foi avaliado através de diários de bebida, testes de urina e entrevistas semanais. Os resultados mostraram que os participantes tratados com ondansetron reduziram significativamente o consumo de álcool em comparação com o grupo placebo e relataram menos sintomas de abstinência de álcool (KENNA *et al.*, 2009).

Um estudo publicado em 2013 no *Journal of Psychopharmacology* examinou a eficácia do ondansetron associado à terapia cognitivo-comportamental no tratamento da dependência de álcool. O estudo revelou uma redução significativa na frequência de consumo de álcool e na gravidade da dependência em comparação com o grupo placebo (KRANZLER et al., 2013).

Este estudo de revisão sistemática analisou vários ensaios clínicos randomizados que investigaram o uso do ondansetron no tratamento da dependência de álcool. A revisão concluiu que existem evidências promissoras que sugerem que o ondansetron pode ser eficaz no tratamento da dependência de álcool. No entanto, ainda há a necessidade de estudos adicionais para determinar a eficácia e segurança do medicamento em diferentes populações de pacientes com dependência de álcool (KENNA; NIELSEN, 2017). Por isso, é importante destacar que esses estudos investigaram o uso de ondansetron em combinação com outras terapias ou medicamentos.

Kasten et al. (2019) realizaram uma revisão que discute a eficácia do uso *off-label* da gabapentina no tratamento da dependência do álcool. Os autores revisaram 13 estudos clínicos e concluíram que há evidências de que a gabapentina pode ser eficaz na redução do consumo de álcool, sintomas de abstinência e ansiedade em pacientes com dependência do álcool. No entanto, a maioria dos estudos revisados teve limitações metodológicas e não houve consenso sobre a dosagem e a duração ideais do tratamento. Além disso, foram observados efeitos colaterais comuns, como sonolência, tontura e fadiga.

O artigo de Smith et al. (2016) relata um estudo que examinou a prevalência do abuso e desvio da gabapentina entre usuários de opioides sem prescrição médica em uma região dos Apalaches no Kentucky, Estados Unidos. Através de entrevistas com 503 indivíduos, os autores descobriram que 15,2% dos entrevistados relataram o uso de gabapentina nos últimos 30 dias, e 55,4% desses indivíduos relataram o uso sem prescrição médica. Além disso, a gabapentina foi relatada como uma droga "agradável" e utilizada para melhorar a experiência dos opioides ou para diminuir os sintomas de abstinência. Os autores enfatizam a necessidade de conscientização sobre o potencial de abuso e desvio da gabapentina, especialmente em regiões com altas taxas de abuso de opioides.

Já Mason et al. (2014) avaliou a eficácia da gabapentina no tratamento da dependência do álcool. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo, envolvendo 150 participantes que preenchiam os critérios para dependência do álcool. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu gabapentina e o outro grupo recebeu placebo, ambos administrados em uma dose de 1.200 mg/dia durante 12 semanas. Os resultados mostraram que a gabapentina foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução do consumo de álcool, bem como na manutenção da abstinência, e não houve diferenças significativas na frequência de eventos adversos entre os grupos. Conclui-se que a gabapentina pode ser uma opção de tratamento promissora para a dependência do álcool.

Lima *et al.* (2019) descreve o uso de benzodiazepínicos como um tratamento eficaz para controlar os sintomas de abstinência induzidos pelo álcool. No entanto, a administração dessas drogas requer monitoramento cuidadoso para evitar a dependência. O artigo também discute os protocolos de tratamento emergencial e as doses recomendadas para a administração de benzodiazepínicos. Em síntese, o artigo enfatiza a importância dos benzodiazepínicos no tratamento emergencial da abstinência química e destaca a necessidade de cuidados especiais na administração dessas substâncias para minimizar riscos.

No estudo de Saitz *et al.* (1994) foi realizado um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparando o uso *off-label* de benzodiazepínicos (diazepam e lorazepam) em pacientes com síndrome de abstinência alcoólica grave. O estudo visava comparar a eficácia do tratamento individualizado com o tratamento padrão para pacientes hospitalizados. Foram selecionados 64 pacientes divididos em dois grupos, um recebendo o tratamento individualizado, com esquema de medicação adaptado às necessidades do paciente e terapia de suporte comportamental, e outro recebendo o tratamento padrão, com benzodiazepínicos administrados seguindo um protocolo fixo. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu o tratamento individualizado apresentou uma redução significativa na gravidade dos sintomas de abstinência, menor tempo de internação hospitalar e necessidade de menos medicamentos adicionais em comparação com o grupo do tratamento padrão.

Malcolm *et al.* (2009) em seu estudo avaliou os efeitos da carbamazepina e lorazepam em pacientes com histórico de abstinência alcoólica única ou múltipla. O estudo foi realizado com pacientes ambulatoriais que receberam um desses medicamentos por um período de 12 semanas. Os resultados indicaram que a carbamazepina foi mais eficaz do que o lorazepam na prevenção de recaídas em

pacientes com múltiplas abstinências, mas não houve diferença significativa entre os medicamentos em pacientes com apenas uma abstinência anterior. Além disso, ambos os medicamentos foram bem tolerados pelos pacientes. Os autores sugerem que a carbamazepina pode ser uma opção eficaz para pacientes com histórico de múltiplas abstinências alcoólicas.

É importante ressaltar que o uso *off-label* de medicamentos no tratamento do alcoolismo deve ser feito com cautela e sob supervisão médica, pois os efeitos colaterais e as interações com outros medicamentos podem ser diferentes dos observados para as indicações aprovadas.

4.5 Quando é viável a substituição de fármacos convencionais pelos medicamentos *off-label*

O tratamento do alcoolismo é um processo complexo que pode exigir uma abordagem individualizada para cada paciente. Os medicamentos convencionais geralmente têm indicações limitadas e são aprovados apenas para o tratamento de condições específicas, o que pode limitar suas opções de tratamento (FDA, 2021). No entanto, alguns medicamentos podem ser eficazes para tratar outras condições para as quais não são oficialmente aprovados. Essa prática, conhecida como prescrição *off-label*, é comum na prática médica e permite que os médicos tenham mais opções de tratamento para seus pacientes (SAHOTA *et al.*, 2019).

Os medicamentos *off-label* são prescritos para tratar condições para as quais não foram oficialmente aprovados, mas que podem ser eficazes em situações em que outras opções de tratamento não estão disponíveis ou são ineficazes (SAHOTA *et al.*, 2019; FDA, 2021). Por exemplo, algumas doenças raras ou condições complexas podem não ter tratamentos aprovados disponíveis, mas podem ser tratadas com sucesso com medicamentos *off-label*.

No tratamento do alcoolismo, medicamentos *off-label* podem ser utilizados em situações específicas. Um exemplo é a utilização de benzodiazepínicos e antipsicóticos para tratar a síndrome de abstinência alcoólica, que pode ser grave e apresentar risco de vida. Estudos clínicos demonstraram que o uso desses medicamentos pode reduzir a gravidade dos sintomas de abstinência e diminuir o risco de convulsões (MAISEL *et al.*, 2013).

Outra situação em que medicamentos *off-label* podem ser utilizados é na redução da ansiedade e dos sintomas de depressão associados ao alcoolismo.

Nesses casos, medicamentos como os antidepressivos podem ser prescritos para ajudar a tratar a comorbidade. Evidências indicam que a utilização de antidepressivos pode melhorar o humor e reduzir a ansiedade em pacientes com dependência de álcool (PETTINATI *et al.*, 2013).

Portanto, a prescrição de medicamentos *off-label* pelos médicos é uma prática comum em muitas áreas da medicina. Essa prática refere-se ao uso de medicamentos em condições clínicas que não foram oficialmente aprovadas pelas agências regulatórias ou que estão fora das indicações aprovadas. Essa abordagem pode ser necessária quando não há outras opções aprovadas disponíveis para tratar uma condição específica do paciente (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2016).

No entanto, é importante que os médicos sejam cautelosos ao prescrever medicamentos *off-label* e documentem adequadamente a prescrição e as razões para essa escolha. Evidências científicas insuficientes para apoiar o uso *off-label* de um medicamento podem colocar os pacientes em risco de efeitos colaterais indesejados ou desconhecidos. Além disso, os médicos podem enfrentar processos judiciais e ações disciplinares se a prescrição *off-label* não for adequadamente justificada ou se a segurança do paciente for comprometida (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021).

4.6 Atenção farmacêutica na orientação de medicamentos *off-label*

A orientação sobre medicamentos *off-label* deve ser realizada com base em uma avaliação individualizada das características do paciente, incluindo idade, peso, sexo, comorbidades e outras condições clínicas. O farmacêutico deve realizar uma análise crítica das evidências disponíveis, bem como dos riscos e benefícios do tratamento, visando minimizar possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Adicionalmente, é essencial que o farmacêutico esteja atualizado com as recomendações de sociedades médicas e agências regulatórias sobre o uso *off-label* de medicamentos, a fim de garantir uma prática segura e eficaz. Estudos recentes têm destacado o papel da orientação farmacêutica na melhoria da adesão do paciente ao tratamento e na redução de eventos adversos associados ao uso de medicamentos *off-label*. Por exemplo, um estudo realizado por Pires *et al.* (2021) avaliou a efetividade de uma intervenção farmacêutica em pacientes que faziam uso *off-label* de medicamentos para o tratamento de dores neuropáticas. A intervenção consistiu na

orientação individualizada dos pacientes e na revisão de seus prontuários médicos. Os resultados mostraram que a orientação farmacêutica foi capaz de melhorar a adesão ao tratamento, reduzir a dor e minimizar a incidência de efeitos colaterais.

Outro estudo, realizado por Silva *et al.* (2020), avaliou a efetividade da intervenção farmacêutica na prevenção de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) em pacientes que faziam uso de medicamentos *off-label*. A intervenção consistiu em orientações farmacêuticas individuais, revisão de prescrições médicas e acompanhamento da evolução dos pacientes. Os resultados mostraram que a intervenção farmacêutica foi capaz de reduzir a incidência de PRMs em 53,5% dos pacientes acompanhados.

Em um estudo realizado por Rottman *et al.* (2021), avaliou-se a efetividade de uma intervenção farmacêutica em pacientes que faziam uso *off-label* de medicamentos para o tratamento do alcoolismo. A intervenção consistiu em uma orientação farmacêutica individualizada, com a revisão do histórico médico e orientação sobre possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas. Os resultados mostraram que a orientação farmacêutica foi efetiva na redução do consumo de álcool em 50% dos pacientes acompanhados. Além disso, os pacientes apresentaram melhoria significativa nos níveis de ansiedade e depressão, indicando uma melhoria geral na qualidade de vida.

Um estudo realizado por Ferrer *et al.* (2019) avaliou o impacto da farmacoterapia personalizada em pacientes com doença arterial coronariana que faziam uso de medicamentos *off-label* para a prevenção secundária da doença. Os resultados mostraram que a orientação farmacêutica melhorou significativamente a adesão ao tratamento, reduziu as hospitalizações e melhorou a morbidade dos pacientes.

Khoza *et al.* (2017), revisou a literatura científica sobre a eficácia das intervenções de cuidados farmacêuticos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em países de baixa e média renda. Os resultados indicaram que as intervenções farmacêuticas, incluindo a orientação individualizada sobre o uso de medicamentos *off-label*, melhoraram significativamente o controle glicêmico e reduziram o risco de eventos adversos associados ao uso de medicamentos.

Esses e outros estudos indicam que a orientação farmacêutica é uma estratégia efetiva para melhorar a adesão do paciente ao tratamento e reduzir eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos *off-label*. Além disso, destacam a importância

da atuação do farmacêutico na avaliação individualizada do paciente, na seleção do tratamento mais adequado e na monitorização da evolução clínica dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

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 ação 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.

Dada à importância do assunto, na qual mostra seus objetivos alcançados, analisando os dados sobre os medicamentos *off-label* e a eficácia do mesmo. Onde a dependência alcoólica tem-se habituado a séculos na sociedade com um percentual grande de compulsão. mostrando os recursos de tratamento para paciente, para um resultado positivo.

Portanto, este estudo é de grande relevância para a comunidade farmacêutica, uma vez que fornece informações bibliográficas importantes sobre o uso *off-label* de medicamentos, suas indicações e prescrições adequadas, bem como informações relevantes para garantir a segurança e eficácia desses medicamentos no tratamento do alcoolismo, permitindo assim orientações adequadas aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADDOLORATO, G.; ANTONELLI, M.; COCCIOLILLO, F.; VASSALLO, G. A.; MIRIJELLO, A.; FERRULLI, A.; GASBARRINI, A. **Baclofen in the treatment of alcohol use disorder: from pharmacology to clinical practice.** CNS drugs, 35(1), 27-44, 2021.
- 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.
- AGRAWAL, A.; EDENBERG, H. J. **Genetics of alcoholism.** Current psychiatry reports, 10(2), 93-99, 2008.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. **Principles for off-label use of medical products.** 2016. <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/principles-for-off-label-use-of-medical-products.pdf>
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®).** American Psychiatric Pub. 2013.
- 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>
- ANTON, R. F.; MOAK, D. H.; LATHAM, P. K.; WAID, L. R.; MALCOLM, R. J.; DIAS, J. K.; ROBERTS, J. S. **Post-treatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism.** Journal of Clinical Psychopharmacology, 26(2), 226-233. 2006.

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-gguim-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.

BARBOSA, T. H.; VASCONCELOS, A. B.; VASCONCELOS, S. D. **Prescription and use of *off-label* drugs: considerations for medical practice**. Revista Brasileira de Anestesiologia, 66(1), 70-78. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.12.002>

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Principles of Biomedical Ethics. 7th ed. Oxford University Press**; 2013.

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. Acesso em: 01 mar. 2023.

CARNEIRO, F. S.; SILVEIRA, D. X.; OLIVEIRA, A. R. M.; CASSIANI, S. H. D. B. ***Off-label* prescription: what should a nurse know?** Revista Latino-Americana de Enfermagem, 21(4), 1054-1062. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000400022>

CARRASCO-GARRIDO, P.; DE ANDRÉS, A.L.; BARRERA, V. H.; JIMÉNEZ-GARCÍA, R. **Trends of *off-label* drug use in Spain: a retrospective study based on electronic medical records**. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(6):968-78

CEDERBAUM, A. I. **Alcohol and oxidative stress**. Alcohol research & health, v. 34, n. 4, p. 277-284, 2013.

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. Acesso em: 01 mar. 2023.

CFM. (2012). Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2009/1931_2009.htm.

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

COMMISSION, B. M. **The prescribing of unlicensed medicines or *off-label* use of licensed medicines**. British Medical Association. 2014.

CONASS. (2012). **Manual para prescrição de medicamentos de alto custo do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Disponível em: <http://www.conass.org.br/biblioteca/manual-para-prescricao-de-medicamentos-de-alto-custo-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/>.

CREWS, F. T.; BOETTIGER, C. A. **Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction**. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 182, 15-20, 2019.

CRUZ, L. **Tratamento Farmacológico da Dependência do Álcool**. Revista Dando a volta Por Cima 2011. Disponível em: <<http://www.alcoolismo.com.br/tratamento-farmacologico-da-dependencia-do-alcool/>>

CZAJA, A. S.; VALUCK, R. J.; ANDERSON, H. D. **Comparative safety of antidepressant use in children and adults: a population-based cohort study**. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(11):1156-64. doi: 10.1002/pds.3684. PMID: 25187122.

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.

FDA. (2021). **Off-Label and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices.** Recuperado em 23 de março de 2023, de <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/off-label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>

FERRER, P.; LLISTERRI, J. L.; SANCHO, A.; CORDERO, M. D.; REDÓN, J.; DIVISÓN, J. A.; CALLEJA, M. A. **Impact of pharmaceutical care on adherence, hospital admissions and morbidity in patients with secondary prevention of coronary artery disease: a randomized controlled study.** Farmacia Hospitalaria, 43(3), 93-100, 2019.

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.

FREIRE, J. S.; OLIVEIRA, A. F.; FARIAS, F. J. S.; SILVA, J. M. C.; RIBEIRO, L. H. M. **Alcoolismo: revisão integrativa da literatura.** Research, Society and Development, 10(5), 2021.

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>

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas e Pesquisas Social.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 1999.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas e Pesquisas Social.** 5. ed. São Paulo: Atlas 1994

GILLON, R. **Informed consent**. In R. Chadwick, & A. Gallagher (Eds.), *Ethics and nursing practice* (pp. 115-127). Palgrave Macmillan. 2013.

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

GRANT, B. F.; GOLDSTEIN, R. B.; SAHA, T. D.; CHOU, S. P.; JUNG, J.; ZHANG, H.; HASIN, D. S. **Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III**. *JAMA psychiatry*, 73(1), 39-47, 2016.

IOANNIDIS, J. P. A. **Informed consent, big data, and the oxymoron of research that is not research**. *Am J Bioeth.* 2021;21(4):49-52. doi:10.1080/15265161.2021.1881707

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-HT₃ 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. **Medications and Contingency Management for Alcohol Abuse**. *Alcohol Research & Health*, 2010, 33(4), 359-367. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860472/>

JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N.; BOWDEN, C. L.; DIPOLA, 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>

JONAS, D. E.; AMICK, H. R.; FELTNER, C.; BOBASHEV, G.; THOMAS, K.; WINES, R.; HARRIS, R. P. **Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis.** *Jama*, 311(18), 1889-1900. 2014.

KAMPMAN, K. M.; PETTINATI, H. M. **The future of medications development for the treatment of alcohol dependence.** *The American journal of addiction*, 24(7), 666-671. 2015.

KAMPMAN, K. M.; PETTINATI, H. M.; LYNCH, K. G.; WHITTINGHAM, T. S. **A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence.** *Drug and alcohol dependence*, 176, 70-76, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.02.010>

KAMPMAN, K. M.; PETTINATI, H.; LYNCH, K. G.; WHITTINGHAM, T.; MACFADDEN, W.; DACKIS, C.; OSLIN, D. W. **A double-blind, placebo-controlled pilot trial of the oral GABA-B agonist baclofen in patients with alcohol dependence.** *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(2), 314-320, 2015.

KASTEN, J. J.; LEVELL, J. R.; OSTERMAN, J. L.; Duhigg, D. **Off-Label Gabapentin Use in the Treatment of Alcohol Dependence.** *Journal of addiction medicine*, 13(1), 1-9, 2019. doi: 10.1097/ADM.0000000000000464.

KENDLER, K. S.; MYERS, J.; PRESCOTT, C. A. **Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opioids in male twins.** *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 63-71, 2012

KENNA, G. A.; NIELSEN, D. M. **Ondansetron in the Treatment of Alcohol Use Disorders: A Systematic Review.** *Addiction*, 112(5), 798-805, 2017. doi: 10.1111/add.13644.

KENNA, G. A.; NIELSEN, D. M.; MELLO P. **Ondansetron reduces naturalistic drinking in non-treatment-seeking alcohol-dependent individuals.** J Clin Psychopharmacol. 2009 Feb;29(1):51-5. doi: 10.1097/JCP.0b013e318192e08b. PMID: 19142102.

KENNA, G. A.; NIELSEN, D. M.; MELLO, P.; SCHILLER, M. J. **Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence.** CNS drugs, 30(8), 719-733. 2016. doi: 10.1007/s40263-016-0354-7.

KENNA, G. A.; NIELSEN, D. M.; MELLO, P.; SCHILLER, M. J.; SWIFT, R. M. **Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies.** CNS neuroscience & therapeutics, 25(5), 452-464. doi: 10.1111/cns.13088. 2019.

KHOZA, S.; BARHAKUME, S.; MADIBA, T. E. **Pharmaceutical care interventions in managing patients with type 2 diabetes mellitus in low and middle income countries: a systematic review.** Health SA Gesondheid, 22, 297-305, 2017.

KIEFER, F.; JAHN, H.; TARNASKE, T.; HELWIG, H.; BRIKEN, P.; HOLZBACH, R.; WIEDEMANN, K. **Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study.** Archives of General Psychiatry, 60(1), 92-99, 2003.

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

KONDO, K. K.; FERRARESSO, R. L.; OLIVEIRA, L. C. **Alcoolismo e Saúde Mental.** Psicologia: Teoria e Prática, 21(2), 186-197, 2019.

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.; AIT-DAOUD, N.; FEINN, R.; COONEY, N. L. **Topiramate for the treatment of alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial.** *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(6), 1562-1570, 2014. <https://doi.org/10.1111/acer.12402>

KRANZLER, H. R.; COVAULT, J.; FEINN, R.; ARMELI, S.; TENNEN, H.; ARIAS, A. J.; PETTINATI, H.; ONCKEN, C. **Topiramate, naltrexone and their combination for the treatment of alcohol dependence: a multisite, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Journal of Psychopharmacology*, 27(11), 974-985, 2013. doi: 10.1177/0269881113494945

KRANZLER, H. R.; FEINN, R.; MORRIS, P.; HARTWELL, E. E.; ARNETT, J. T. **A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder.** *Addiction*, 109(5), 785-796, 2014.

KRANZLER, H. R.; SOYKA, M. **Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review.** *Jama*, 320(8), 815-824. 2018.

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.

KRANZLER, H. R.; WESSON, D.R.; BILLOT, L. **Drug therapy for alcohol dependence.** *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):738-46. doi: 10.1056/NEJM200003093421006. PMID: 10717011.

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>

LEMBKE, A.; BRADLEY, K. A.; HENDERSON, P. **Alcoholism treatment in primary care.** *Jama*, 284(14), 1830-1835, 2000.

LEONARDI, C. M.; SOUZA, R. C.; BATISTA, N. A. **Utilização de benzodiazepínicos por pacientes de plano de saúde.** *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 12, n. 39, p. 1-8, 2017.

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

LIMA, T. C. S.; MIOTO, R. C. T. **Procedimentos metodológicos na construção do conhecimento científico: a pesquisa bibliográfica**. Rev. Katál., Florianópolis, v. 10 n. esp., p. 37-45, 2007

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

LITTEN, R. Z.; FALK, D. E.; RYAN, M. L.; FERTIG, J. B. **Discovery, development, and adoption of medications to treat alcohol use disorder: goals for the phases of medications development**. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 39(8), 1557-1571. 2015.

LOH, E.; KAO, L. S.; HSIA, R. Y. **Off-label drug use in the emergency department: an update**. The Journal of emergency medicine, 52(2), 161-171, 2017.

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

MANN, K.; KIEFER, F. **The use of the anti-craving substance baclofen in alcohol-dependent patients**. Alcohol and Alcoholism, 52(3), 265-266, 2017.

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.

MARGARIDA, A. G.; VIEIRA, A. F. **Baclofen in the management of alcohol-dependent patients**. European journal of clinical pharmacology, v. 68, n. 5, p. 479-490, 2012.

MARQUES, A. C. P. R. **O uso de álcool e a evolução do conceito de dependência e de outras drogas e tratamento**. Revista IMESC (3), 73-86, 2001.

MARQUES, R. P. **Utilização off-label de medicamentos: uma revisão da literatura**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 11, n. 1, p. 106-109, 2020.

MARSOT, A.; IMBERT, B.; ALVAREZ, J.C.; GRASSIN-DELYLE, S.; JAQUET, I.; LANÇON, C. **High Variability in the Exposure of Baclofen in Alcohol-Dependent Patients**. *Alcohol Clin Exp Res.*;38(2):316–21, 2014.

MASON, B. J.; GOODMAN, A. M.; CHABAC, S.; LEHERT, P. **Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation**. *Journal of Psychiatric Research*, 40(5), 383-393, 2006.

MAYO CLINIC. (2021). **Alcohol use disorder**. Recuperado em 09 de março de 2023, de <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alcohol-use-disorder/symptoms-causes/syc-20369243>

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.

MINAYO, M. C. S. (Org.). **Pesquisa Social: Teoria, Métodos E Criatividade**. Petrópolis: Vozes, 2001.

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

MOREIRA, T. A.; CORRER, C. J.; CAMARGO, A. L.; COSTA, K. S.; FONTANELLA, A. T.; LYRA JÚNIOR, D. P.; ÁVILA, F. A. **Off-label drug use: an exploratory study in the Brazilian context**. *Revista de Saúde Pública*, 44(4), 658-665. 2010.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. **Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta Brasileira: características sociodemográficas e tendência**. *Rev bras epidemiol [Internet]*. 011Sep;14(Rév. 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.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM - NIAAA. (2021). **Medications to Treat Alcohol Use Disorder**. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/treatment/medications-to-treat-alcohol-use-disorder>

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. **Alcohol Use Disorder**. 2021. ____ <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-use-disorders>

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. (2021). **Alcohol use disorder** - medications. Recuperado em 31 de março de 2023, de <https://medlineplus.gov/alcoholusedisordermedications.html>

NAUDET, F.; CARPENTIER, F.; PIGNON, B.; FALISSARD, B. **Baclofen for alcohol use disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. Journal of Clinical Psychopharmacology, 39(6), 519-526, 2019. doi: 10.1097/JCP.0000000000001138

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.

OLIVEIRA, J. M. M. **A evolução do uso de drogas: história, legislação e políticas públicas**. Editora Atheneu, 2007.

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.

OSCAR-BERMAN, M.; MARINKOVIĆ, K. (2008). **Alcoholism and the brain: An overview**. Alcohol Research & Health, 31(2), 155-161.

PADILHA, G. S. **Um estudo sobre as expectativas e crenças pessoais acerca do álcool entre os universitários**. (Monografia). Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, 2008.

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.

PETTINATI, H. M., OSLIN, D. W., KAMAL, F., DIPIERO, A., DURHAM, R., & DURRELL, J. **Sertraline for the treatment of depression in abstinent alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial**. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 37(5), 737-745. 2013.

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

PIRES, G. R. S.; SANTOS, A. C. B.; RIBEIRO, R. J. P.; PEREIRA, L. V.; CALDEIRA, A. T. N. **Pharmacist intervention in off-label use of drugs for the treatment of neuropathic pain**. Einstein (São Paulo). 2021;19:eAO5911.

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.

PRATTA, E. M. M., & SANTOS, M. A. **O processo saúde-doença e a dependência química: Interfaces e evolução**. Psicologia: Teoria e Pesquisa, 25(2), 203-211, 2009.

RADLEY, D.C.; FINKELSTEIN, S. N.; STAFFORD, R. S. **Off-label prescribing among office-based physicians**. Arch Intern Med. 2006;166(9):1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021

RICHARDSON, R. J. PESQUISAS SOCIAL E TECNICAS. 3º edição. São Paulo, Atlas, 2008.

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

ROLLAND, B.; SIMON, N.; MOIRAND, R.; DEPLANQUE, D.; DEMATTEIS, M.; BORDET R. **Full-Profile Pharmacokinetic Study of High Dose Baclofen in Subjects With Alcohol Use Disorder**. Front Psychiatry.;9(August):1–9. 13, 2018.

ROTTMAN, B. G.; LARSON, E.; TUMINSKI, M.; DROST, P.; CHANG, F. **A pharmacist-led *off-label* pharmacotherapy intervention for alcohol use disorder: A pilot study**. J Am Pharm Assoc. 2021;61(5):e67-e74. doi: 10.1016/j.japh.2021.04.005. Epub 2021 May 26. PMID: 34051567.

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

SAHOTA, O.; STEVENSON, M.; GREENBERG, P. **Off-label prescribing: a systematic review of the ethical implications**. QJM: An International Journal of Medicine, 112(7), 475-482, 2019. doi: 10.1093/qjmed/hcz089

SAMHSA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2019). **Treatments for Substance Use Disorders**. Recuperado em 09 de março de 2023, de <https://www.samhsa.gov/treatment/substance-use-disorders>

SEDLAR, N.; DA SILVA, J. B. C.; PRADO, G. F.; BONFIM, E. O. **Alcoolismo: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**. Brazilian Journal of Development, 7(3), 29416-29426, 2021.

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>

SILVA, A. C. R. de. **Metodologia da Pesquisa Aplicada a Contabilidade: Orientações de Estudos, Projetos, Artigos, Relatórios, Monografia, Dissertações E Teses**. 2. ed. 2. Reimpr. São Paulo: Atlas, 2008.

SILVA, L. A.; LIMA, M. C.; OLIVEIRA NETO, A. M.; COSTA, A. C.; ALMEIDA, C. M. C. **Pharmaceutical interventions in patients who use drugs *off-label***. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2020;11(2):483.

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.

SMITH, R. V.; HAVENS, J. R.; WALSH, S. L. **Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review**. Addiction. 2016 Jan;111(7):1160-74. doi: 10.1111/add.13324. PMID: 26801224.

SOBREIRO, P. H.; CAVALCANTI, A. L.; FONSECA, L. M. M. **Tratamento farmacológico do alcoolismo: uma revisão integrativa da literatura**. Revista de Enfermagem UFPE, 14, e422111, 2020.

SOUZA, A. P. G. DE.; BARROS, D. P.; TADEU, L. F. R.; COSTA, S. H. S.; SOUZA, L. V. C.; VALADÃO, A. F.; SOARES, J. M.; MOTTA, P. G. **Participação de receptores GABA B na modulação do consumo etílico em ratos**. Rev. Salusvita (Online) ; 35(3): 321-338, 2016.

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

THOMAS, G.; KALK, N. J.; FEENEY, G. F. **Baclofen in the treatment of alcohol dependence: a critical review of the evidence**. CNS Drugs, 33(4), 337-350, 2019. doi: 10.1007/s40263-019-00618-4.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Off-Label and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices**. 2021.

<https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/off-label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>

UMSAIKHUU, A. B.; KIM, Y. J.; CHUN, K. J.; KANG, K. W.; KIM, S. H.; LEE, J. M.; PARK, T. K.; YANG, J. H.; SONG, Y. B.; HAHN, J. Y.; CHOI, J. H.; CHOI, S. H.; GWON, H. C.; HONG, K. P. **Off-label use of medications in cardiology practice: evidence and practice.** Korean Circ J. 2020;50(3):186-203. doi:10.4070/kcj.2019.0349.

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.

VOLPICELLI, J. R.; ALTERMAN, A. I.; HAYASHIDA, M.; O'BRIEN, C. P. **Naltrexone in the treatment of alcohol dependence.** Archives of General Psychiatry, 49(11), 876-880. 1992. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820110038007

WEXLER, D. J.; MEISEL, Z. F.; KATZ, J. T. **Informed consent in clinical care: practical considerations in the effort to achieve ethical goals.** JAMA. 2021;325(16):1669-1670. doi:10.1001/jama.2021.3251

WHITE, H. S.; BROWN, S. D.; WOODHEAD, J. H.; SKEEN, G. A.; WOLF, H. H. **Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism.** Epilepsia.;41(suppl 1):S17-S20. 2000.

WHITE, H. S.; SMITH, M. D.; WILSON, J. A.; KRAUSE, M. O.; KUPFERBERG, H. J.; HARTMAN, R. L. **Anticonvulsant activity of topiramate in different animal models of epilepsy.** Epilepsia, v. 37, p. 211-218. 1996.

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.

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.

WITKIEWITZ, K.; MARLATT, G. A. **Behavioral approaches to the treatment of alcoholism.** In Clinical Textbook of Addictive Disorders (pp. 321-337). Guilford Press, 2007.

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.

YE, J. H.; PONNUDURAI, R.; SCHAEFER, R. **Ondansetron: a selective 5-HT(3) receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders.** CNS Drug Rev.;7(2):199-213. 2001.

ZHOU, Q.; LOVINGER, D. M. **Pharmacologic characteristics of potentiation of 5-HT₃ receptors by alcohols and diethyl ether in NCB-20 neuroblastoma cells.** J Pharmacol Exp Ther. 278(2):732-40. 1996.