



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**ADONES DOS SANTOS OLIVEIRA**

**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE A FISSURA NA ABSTINÊNCIA DE  
ETANOL: UMA REVISÃO**

**BRASÍLIA, 2019**

ADONES DOS SANTOS OLIVEIRA

**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE A FISSURA NA ABSTINÊNCIA DE  
ETANOL: UMA REVISÃO**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio**

BRASÍLIA, 2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dAD239e dos Santos Oliveira, Adones  
EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE A FISSURA NA ABSTINÊNCIA DE  
ETANOL: UMA REVISÃO / Adones dos Santos Oliveira;  
orientador José Eduardo Pandossio. -- Brasília, 2019.  
31 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2019.

1. Etanol. 2. Quetiapina. 3. Fissura. 4. Dependência  
química. I. Pandossio, José Eduardo, orient. II. Título.

ADONES DOS SANTOS OLIVEIRA

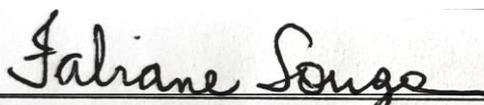
**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE A FISSURA NA ABSTINÊNCIA DE ETANOL:  
UMA REVISÃO**

**BANCA EXAMINADORA**

  
José Eduardo Pandossio

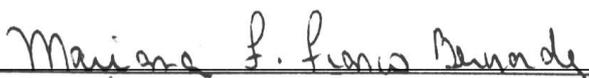
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

  
Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

  
Mariana Furio França Bernardes

Profa. Dra. Mariana Furio França Bernardes

(UNIEURO)

BRASÍLIA, 2019

Dedico esta monografia a Avanildo Oliveira, meu falecido e amado pai e a guerreira  
Vera Cruz, minha mãe. Amo vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, o criador de todas as coisas. Aos meus pais, sobretudo o senhor Avanildo Oliveira, meu pai, que não pôde acompanhar a conclusão desta longa caminhada. Aos meus tios Vitória e Vando e minhas irmãs, que me deram casa, comida, cama quente e um carinho.

Agradeço aos meus amigos de longa data e aos que criei laços na graduação, vocês foram de grande importância e um escape da pressão que aflige a esta juventude. Não esquecerei dos momentos de felicidade, tristeza, provas, artes, aventuras e tampouco dos choros e desabafos. Meu muito obrigado.

Aos meus professores que me ensinaram a ler, a raciocinar, a apreciar a arte e o pensamento crítico. Sem vocês não teria alcançado o final desta etapa e ter construído meus princípios. Obrigado aos meus eternos professores Camila Areda e José Eduardo Pandossio por terem oferecido um afago no meu momento de luto.

À Universidade de Brasília deixo minha história, minhas memórias e meu júbilo, pois aqui entrei como um estudante imaturo e cheio de sonhos e saio daqui farmacêutico pronto para agir com equidade e decência para a promoção e recuperação da saúde àquele que a mim solicitar serviço. Obrigado.

“É uma coisa curiosa, mas talvez os que têm maior talento para o poder sejam os que nunca o buscaram.” – Alvo Dumbledore (adaptado)

## RESUMO

**Introdução:** o etanol é uma substância química conhecida por interferir no comportamento em geral. O mecanismo de ação do etanol proposto é como agonista dos neurotransmissores GABA, opioide, além de antagonista não-competitivo do glutamato interagindo, indiretamente, com dopamina e serotonina. A atuação de antipsicóticos atípicos, como a quetiapina, se dá pela interação nas vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, justificando o uso *off-label* desse medicamento no tratamento da dependência química do etanol. **Objetivo:** Verificar, por meio de revisão bibliográfica, o efeito da quetiapina no tratamento da fissura presente na abstinência de etanol. **Resultados:** os artigos foram coletados no período de agosto a outubro de 2019, distribuídos em: revisões, ensaios clínicos, experimentos com animais e *in vitro*, sendo que mais da metade dos artigos incluídos nesta revisão aponta que há justificativa farmacológica e clínica para a inserção da quetiapina no tratamento de abstinência do etanol. **Conclusão:** a quetiapina pode ser um fármaco relevante no tratamento, atuando nos sintomas relacionados à depressão e à fissura, diretamente implicados na recaída e continuidade do processo de dependência de etanol.

**Palavras-chave:** etanol, quetiapina, fissura, dependência química.

## ABSTRACT

**Introduction:** ethanol is a substance that interferes on behavior in general, like motor skills, emotion, cognition and others. The mechanism of action of ethanol is GABA agonist, opioid and non-competitive glutamate antagonist, as well as it indirectly acts on dopaminergic and serotonergic as an agonist. Atypical antipsychotics, such as quetiapine, interact in the dopaminergic and serotonergic pathways, justifying the use of this drug in the treatment of ethanol chemical dependence. The aim of this study is to verify the effect of quetiapine in the treatment of craving present in ethanol withdrawal, based on literature review. **Results:** data were collected from August to October 2019, and were distributed in: reviews, clinical and pre-clinical essays, and *in vitro* experiments, being more than a half of the articles included in this review pointed to that there is a pharmacological and clinical justificative to the quetiapine insertion in ethanol abstinence treatment. **Conclusion:** quetiapine could be relevant in therapeutics, acting on symptoms related to depression and craving, directly implicated in relapse and the ethanol dependence process maintenance.

**Keywords:** ethanol, quetiapine, craving, chemical dependence.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Controle do GABA e glutamato sobre a dopamina mesolímbica.....	4
<b>Figura 2.</b> Efeito do etanol sobre os opióides e dopamina mesolímbica.....	5
<b>Figura 3.</b> Toxicodinâmica do etanol .....	7
<b>Figura 4.</b> Fluxograma da obtenção dos artigos .....	11

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Número de artigos, ano, títulos, tipos de estudo e revistas .....	12
<b>Quadro 2.</b> Conclusões dos artigos que não indicam eficácia da quetiapina.....	21
<b>Quadro 2.</b> Principais conclusões dos artigos que indicam eficácia da quetiapina .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina

AC – Adenilato Ciclase

AMPA - Ácido 2-Amino-3-(3-Hidróxi-5-Metil-Isoxazol-4-il)-Propanóico

ATV – Área Tegmentar Ventral

CPF – Córtex Pré-frontal

DA – Dopamina

FDA – Food and Drug Administration

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

NAc – Núcleo Accumbens

NET – Transportador Envolvido com a Recaptação de Noradrenalina

NMDA – Ácido N-Metil-D-Aspartato

NR – Núcleos da Rafe

OMS – Organização Mundial da Saúde

PKA – Proteína Quinase A

SNC – Sistema Nervoso Central

XR – Liberação Prolongada

DSM V – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição

GAT 3 – Transportador do Ácido Gama-Aminobutírico

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Etanol e suas interações com GABA e glutamato .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Etanol e suas interações com opióides, serotonina e dopamina .</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Abstinência e fissura .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Antipsicóticos atípicos e quetiapina como tratamento .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Justificativa .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Objetivos gerais .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Metodologia .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Resultados e discussão .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Conclusões .....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>27</b>

## 1. Introdução

Desde muito tempo, o efeito do etanol é reconhecido interferindo no comportamento, como sobre a motricidade, emoção, cognição e outros. Apesar de, no século passado, ter-se tentado restringir o seu uso, limitando o consumo, regulamentando a produção ou comercialização e até aumentando a idade para a ingestão, o etanol representa a substância psicotrópica mais utilizada desde as épocas mais remotas até a atualidade (MALBERGIER; PILEGGI; SCIVOLETTO, 2014).

Em uma escala mundial, em 2018, aproximadamente 2,3 bilhões de indivíduos consomem etanol atualmente. Todavia, cerca de 237 milhões de homens e 46 milhões de mulheres sofrem com problemas relacionados ao etanol. Na Europa e Américas, as prevalências são mais elevadas, chegando a 14% e 11,5% entre os homens e 3,5% e 5,1% entre as mulheres, respectivamente (OMS, 2018).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, na 5ª edição (DSM V), em 2013, o uso crônico do etanol é uma condição persistente na população mundial. Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência do abuso ao etanol chega a ser de 4,6% na faixa etária de 12 a 17 anos. Essa prevalência aumenta para 8,5% para a população adulta (APA, 2013).

Os efeitos do etanol decorrem de sua atuação na membrana celular, não apresentando receptores específicos para tanto (MALBERGIER; PILEGGI; SCIVOLETTO, 2014). As ações do etanol são dependentes de sua concentração no plasma. Entretanto, o seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido (VALE, 2017). Seus efeitos mais significativos são sobre o sistema nervoso central (SNC), tendo como mecanismos de ação propostos ser agonista do GABA e de opioides, sendo antagonista não-competitivo do glutamato e, sobretudo, sendo, indiretamente, agonista dopaminérgico, atuando na via mesolímbica (MALBERGIER; PILEGGI; SCIVOLETTO, 2014).

O Transtorno Por Uso do Álcool é um quadro clínico que envolve o uso excessivo de etanol, definido por um agrupamento de sintomas de abstinência como, por exemplo, a fissura, tolerância, entre outros, desenvolvendo-se cerca de 4 a 12 horas após a interrupção do uso. A fissura é um sintoma importante para a

classificação do nível de dependência, que é organizado em: 1) leve; 2) moderada; e 3) grave, podendo ser aferida, geralmente, por meio de questionários e entrevistas (APA, 2013).

O desenvolvimento da fissura caracteriza-se pelo desejo ou impulso incontrolável de utilizar o etanol, sendo que os efeitos neuroquímicos relacionados incluem o aumento da expressão dos receptores de dopamina na amígdala, no hipocampo, na área tegmentar ventral e no núcleo accumbens (NAc) (RAY et al., 2011).

Indivíduos que fazem uso crônico do etanol costumam apresentar problemas sociais como: 1) ocupacionais; 2) familiares; e 3) negligência quanto a integridade física. Em casos mais graves, pode ocorrer o desenvolvimento de transtorno neurodegenerativo, denominado como síndrome de Korsakoff, sendo o principal sintoma a falta de memória (APA, 2013). Além do mais, pode ocorrer o desenvolvimento de outros distúrbios psiquiátricos, hepatotoxicidade com o desenvolvimento de cirrose, cardiotoxicidade e outros problemas deletérios, como o desenvolvimento de câncer (KISHI et al., 2013).

Quanto ao tratamento aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), utilizado para a abstinência de etanol, os principais fármacos seriam: dissulfiram, acamprosato, naltrexona, anticonvulsivantes, antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos (AKBAR et al., 2018). Entre os antipsicóticos, a quetiapina pode interferir com vários receptores de neurotransmissores, como dopamina, serotonina, histamina e noradrenalina, atuando sobre o consumo e a busca de etanol (MARTINOTTI et al., 2008).

A partir do exposto, seguem as possíveis interações do etanol nos processos de dependência, abstinência e fissura.

### **1.1. Etanol e suas interações com GABA e glutamato**

Os neurônios GABAérgicos são os principais responsáveis pela inibição do SNC, desempenhando papéis essenciais para a manutenção da homeostasia (XU, WONG, 2018). O principal receptor do neurotransmissor GABA (ácido gama-amino-

butírico) é o GABA<sub>A</sub>, cujas ações sedativa e hipnótica são alvos importantes para drogas sedativas, anticonvulsivantes e anestésicas. É composto pela junção de quatro subunidades (podendo ser, por sua vez, subdivididos em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ ,  $\theta$ ), formando o canal iônico, sendo expresso em todo o SNC (ZORUMSKI; MENNERICK; IZUMI, 2014).

As combinações de subunidades influenciam nas propriedades fisiológicas e toxicodinâmicas do etanol, aumentando a atividade do GABA em alguns subtipos de receptores, principalmente no receptor GABA<sub>A</sub>. Alguns deles podem ser, indiretamente, extremamente sensíveis à ação do etanol, devido à sua composição por subunidades, podendo ter sua ação potencializada (ZORUMSKI; MENNERICK; IZUMI, 2014). Alterações na expressão da subunidade  $\alpha_3$ , por exemplo, pode aumentar expressivamente a atividade dopaminérgica, podendo levar a quadros psicóticos (XU; WONG, 2018).

Sobre o glutamato, o seu receptor ionotrópico é o NMDA (ácido n-metil-d-aspartato). Sua composição é formada por duas subunidades NR<sub>1</sub>, ligada a duas ou três subunidades NR<sub>2</sub>, compondo o complexo do canal iônico não seletivo. Ao ativar o receptor, há o influxo de íons de cálcio e sódio no neurônio pós-sináptico. Através do receptor NMDA, o glutamato desempenha um papel importante no controle da atividade do GABA no SNC (KRZYSTANEK, PAŁASZ, 2019).

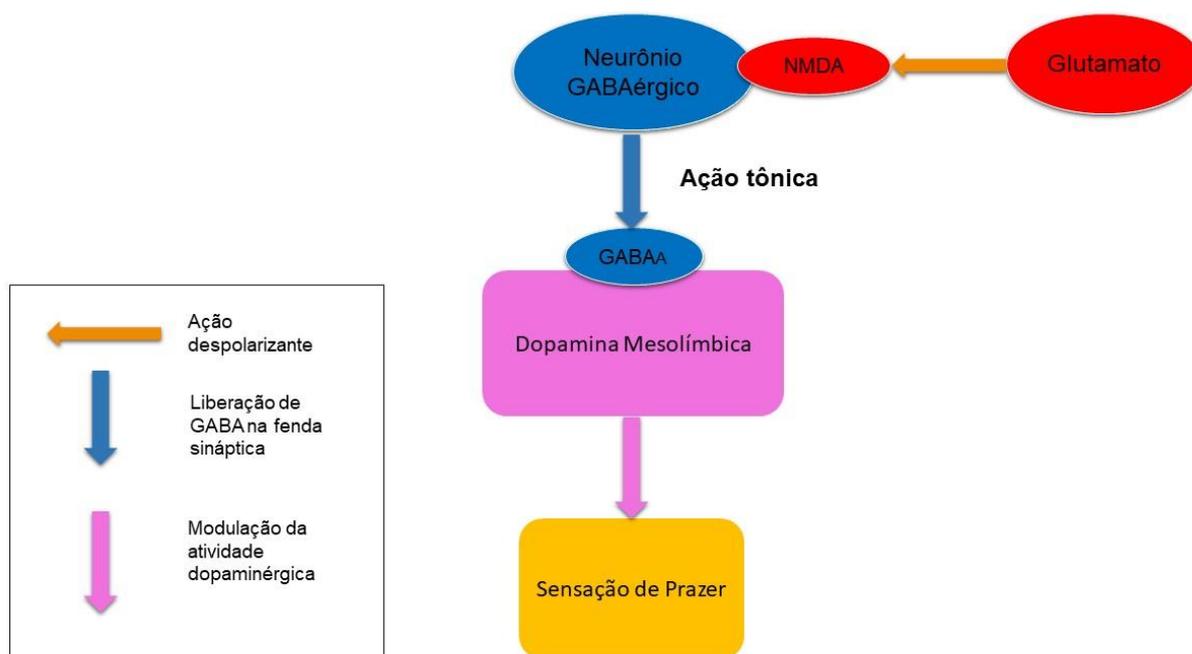
Em relação à atividade regulatória dos neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos, a área mesolímbica tem suas atividades reguladas pela relação GABA/glutamato, em que há a despolarização de neurônios GABA pela atividade do glutamato que, por sua vez, inibem, tonicamente, os neurônios dopaminérgicos (Figura 1) (MENNITI et al., 2013). Um outro local onde ocorre esse controle é no córtex pré-frontal (CPF) (KRZYSTANEK, PAŁASZ, 2019). Se os receptores GABAérgicos estiverem infrarregulados, pode ocorrer o aumento de quadro psicótico, incluindo sintomas como delírios e alucinações (GUIDOTTI et al., 2011).

A consequência da intoxicação aguda do etanol tem como resultado o agonismo GABA<sub>A</sub> levando, principalmente, aos efeitos sedativo-hipnóticos, entre outros. O uso crônico de etanol tende a infrarregular esse receptor, ou seja, diminui sua expressão na membrana dos neurônios GABAérgicos, minimizando a atividade intrínseca (SCHUCKIT, 2012). Isso pode levar à diminuição da interação com o GABA, ocasionando a ação compensatória excitatória do glutamato no SNC

(KUMAR et al., 2009). Além disso, o uso crônico do etanol induz infrarregulação do transportador do GABA 3 (GAT3) na amígdala, cuja função é controlar a concentração do GABA na fenda sináptica, sendo importante para o controle das ações desse neurotransmissor (AUGIER et al., 2018).

Durante a intoxicação aguda do etanol, há o antagonismo não-competitivo do glutamato, inibindo principalmente as ações do receptor NMDA e, conseqüentemente, a despolarização celular. Em contrapartida, sua ação crônica envolve a suprarregulação desse receptor, aumentando sua expressão e atividade intrínseca (ZORUMSKI; MENNERICK; IZUMI, 2014).

**Figura 1.** Controle do GABA e glutamato sobre a dopamina mesolímbica.



**FONTE:** Autoria própria.

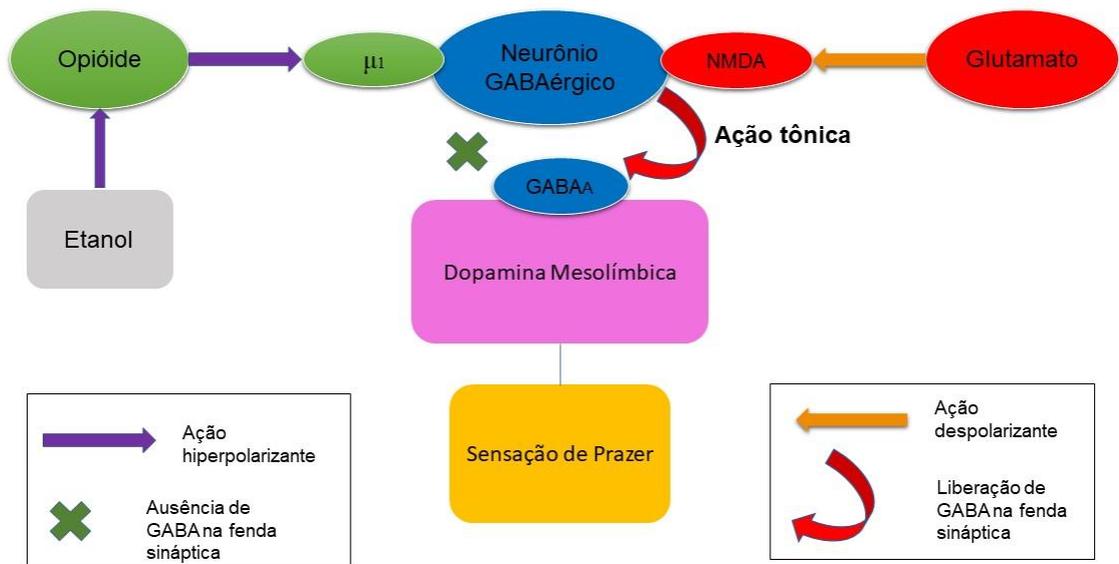
## 1.2. Etanol e suas interações com opióides, serotonina e dopamina

Dentre os receptores opióides, o receptor  $\mu_1$  é associado ao desenvolvimento de analgesia, depressão respiratória, euforia e dependência química (CAHILL et al.,

2016). O receptor  $\mu_1$  é do tipo metabotrópico, assim como os outros receptores opióides, cuja ativação abre canais de potássio, levando o neurônio pós-sináptico à hiperpolarização (KNAPMAN; CONNOR, 2015). Nesse sentido, a atuação opioide sobre esse receptor é capaz de inibir os neurônios GABAérgicos e, como consequência, há a secreção de dopamina (CAHILL et al., 2016).

A atividade dopaminérgica no NAc é afetada pelos receptores opióides e, durante a intoxicação aguda, o etanol é capaz de aumentar a secreção de opióides endógenos que, por sua vez, ativam os receptores  $\mu_1$  da ATV, levando ao aumento do efeito de recompensa e prazer, ocasionada por esses receptores (Figura 2) (SCHUCKIT, 2012).

**Figura 2.** Efeito do etanol sobre os opióides e dopamina mesolímbica.



**FONTE:** Autoria própria.

Em relação à serotonina, os núcleos da rafe (NR) são uma importante estrutura do SNC que, por meio desse, há a secreção do neurotransmissor serotonina, que possui ação de modular a dopamina no sistema mesocorticolímbico (DEEHAN JR et al., 2016). As modulações da serotonina regulam diversos processos fisiológicos relacionados a comportamentos alimentares e sexuais, bem

como humor, ansiedade, sono, dor, funções cognitivas, vasculares, entre outros processos neurofisiológicos (ALTIERI et al., 2012).

Sobre o mecanismo da regulação da dopamina, os receptores de serotonina possuem um papel importante. O receptor 5-HT<sub>1A</sub>, por exemplo, está localizado no CPF e, ao ser ativado, aumenta o efluxo de potássio, hiperpolarizando o neurônio pós-sináptico. Esse mecanismo mostra a modulação da serotonina sobre a liberação de dopamina (ALTIERI et al., 2012).

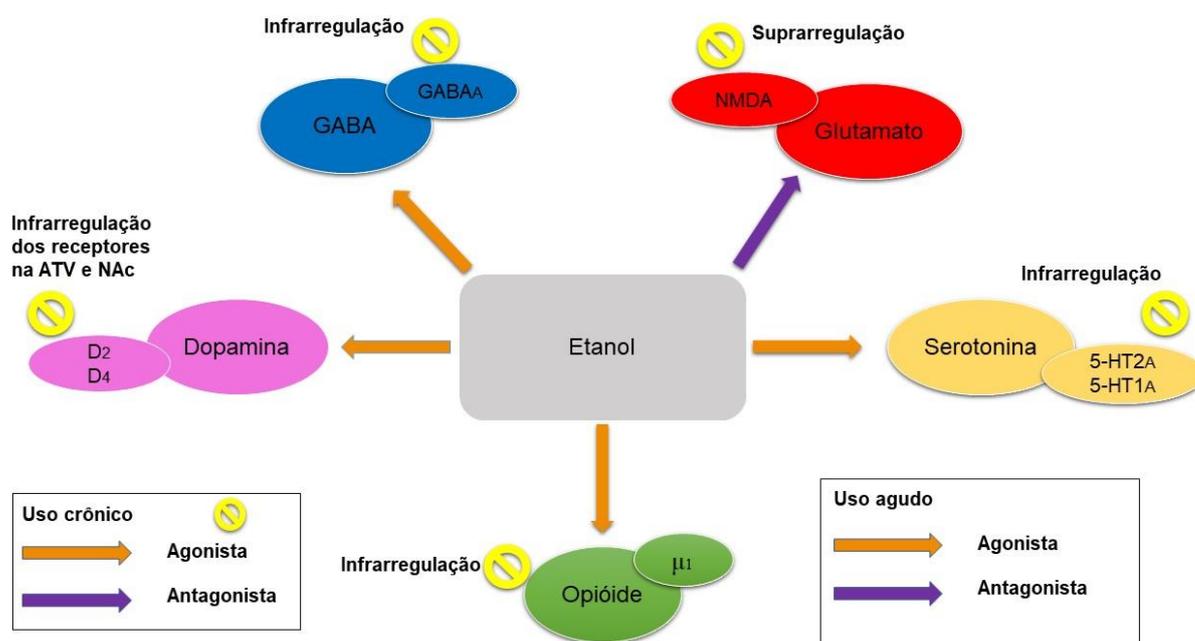
Outro receptor importante para o controle da dopamina mesolímbica é o 5-HT<sub>2A</sub>. Envolvido com a despolarização de neurônios, sua atividade ocasiona o aumento da atividade do glutamato que, por sua vez, aumenta a liberação de dopamina no CPF. Isso ocorre pela ativação da proteína Gq, levando à entrada de cálcio, aumentando a secreção vesicular do neurônio. Sua ação está vinculada com processos como alucinação (HALBERSTADT, 2015).

Em uma situação de intoxicação aguda do etanol, há um aumento da oferta de serotonina na fenda sináptica e, conseqüentemente, de dopamina. Não obstante, na intoxicação crônica, ocorre o oposto, havendo uma diminuição da responsividade dos receptores envolvidos devido à infrarregulação dos receptores (SCHUCKIT, 2012).

Sobre a dopamina, os receptores são metabotrópicos e expressos no NAc, ATV e CPF. Os receptores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub> ativam a proteína G<sub>s</sub>, aumentando adenilato ciclase (AC) e proteína quinase A (PKA), despolarizando o neurônio. Não obstante, os receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> são acoplados à proteína G<sub>i</sub>, possuindo função de diminuir as concentrações de cálcio plasmático, tendo como resultado a inibição do neurônio (HATZIGIAKOUMIS, 2011). Alterações nas vias dopaminérgicas podem levar a diversos transtornos, como: esquizofrenia, depressão etc. (BOYD; MAILMAN, 2012).

A ingestão aguda e repetitiva de etanol altera os receptores D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub> de dopamina, podendo exercer importante papel no aumento do consumo da substância e conseqüente recaída. As alterações das concentrações e a infrarregulação dos receptores dopaminérgicos, nessas áreas, estão relacionadas ao reforço positivo e negativo causados pelo etanol e outras substâncias capazes de induzir dependência, bem como os sintomas recorrentes na abstinência e alterações de humor (SCHUCKIT, 2012).

**Figura 3.** Toxicodinâmica do etanol.



**FONTE:** Autoria própria.

### 1.3. Abstinência e fissura

Segundo o DSM V (2013), os principais sintomas da abstinência de etanol incluem: hiperatividade do sistema neurovegetativo, tremores, insônia, náuseas, vômitos, alucinações transitórias, agitação psicomotora, ansiedade, convulsões tônico-clônicas generalizadas.

Entretanto, os sintomas mais preocupantes são o estabelecimento da fissura e *delirium tremens*, pois podem levar ao óbito. O quadro do *delirium* é caracterizado por episódios de alucinações, delírio, febre e taquicardia (SCHUCKIT, 2012). Em quadros mais graves, pode ocorrer confusão, perturbação da consciência e alucinações do tipo visuo-táteis (microzoopsias), mas também podem ocorrer alucinações auditivas (APA, 2013). Do ponto de vista neuroquímico, esse quadro clínico refere-se à hiperatividade do sistema glutamatérgico, descrito acima.

Já a fissura é identificada como contínua e correlacionada a alguns sintomas, como a ansiedade e a insônia, diretamente envolvidas com a duração da abstinência. É descrita também como um desejo e impulso incontrolável de utilizar a

droga. O mecanismo neuroquímico está diretamente relacionado à falta de dopamina na ATV e NAc relacionando, principalmente, os receptores D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub> (HAASS-KOFFLER; LEGGIO; KENNA, 2014).

#### **1.4. Antipsicóticos atípicos e quetiapina como tratamento**

O início do uso dos antipsicóticos, como potencial terapêutico para dependência química, deu-se com a observação de indivíduos com esquizofrenia, bipolaridade, entre outras psicopatologias, associados ao abuso de substâncias químicas. Essas substâncias exercem sua ação devido à hiperatividade dopaminérgica no sistema mesolímbico. Medicamentos capazes de inibir esse mecanismo se mostram eficazes para o tratamento da dependência química (SATTAR; BHATIA; PETTY, 2004).

Portanto, a aplicação de antipsicóticos atípicos para o tratamento da abstinência se dá pela capacidade de interagir com receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> e a atuação sobre o CPF, aumentando a concentração de dopamina mesocortical, tendo melhora em sintomas psicotomiméticos. Conquanto, o mecanismo de ação só é possível devido ao antagonismo duplo de 5-HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub> e o agonismo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Esse efeito parece aumentar a concentração de dopamina, mas não de forma exacerbada (BORTOLOZZI, 2010). Entretanto, o benefício não se mostrou contundente em diminuir o uso de substâncias, uma vez que depende da afinidade do receptor e da capacidade do fármaco em ser antagonista dos receptores de dopamina (SATTAR; BHATIA; PETTY, 2004).

A quetiapina é um antipsicótico atípico capaz de interagir com diversos tipos de receptores. Em seu mecanismo de ação, o fármaco antagoniza os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , agindo nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas, histamínicas e adrenérgicas, respectivamente. A quetiapina é agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, possuindo uma vantagem clínica por atuar nesses receptores no NAc e na ATV (RAY et al., 2011).

Os efeitos inibitórios nos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos se mostram capazes de interferir na complexa rede neuronal, controlando o processo de fissura e impulsividade (MOALLEM; RAY, 2012). Além disso, sua capacidade de

se ligar ao receptor H<sub>1</sub> produz sedação, facilitando o processo de sono (SATTAR; BHATIA; PETTY, 2004). Esses dados, em conjunto, podem apontar para uma possível aplicação da quetiapina no tratamento de abstinência de etanol.

## **2. Justificativa**

A atuação dos antipsicóticos atípicos dá-se, principalmente, nas vias dopaminérgicas e serotoninérgicas. Essa classe é bem conhecida pela eficácia na terapia da bipolaridade e da esquizofrenia, principalmente fármacos como a quetiapina, atuando sobre a serotonina e a dopamina, além de receptores de histamina e noradrenalina (HAASS-KOFFLER; LEGGIO; KENNA, 2014).

Do ponto de vista da atuação do farmacêutico, esta revisão se justifica pela possibilidade de inserção da quetiapina como fármaco implicado no tratamento da fissura (uso *off-label*), presente na síndrome de abstinência de etanol, na clínica. Além disso, do ponto de vista acadêmico, há uma lacuna na literatura da área quanto à investigação desse fármaco e seu uso como terapêutica na abstinência de etanol.

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo Geral**

Verificar, por meio de revisão bibliográfica, o efeito da quetiapina no tratamento da fissura presente na abstinência de etanol.

### **3.2. Objetivos específicos**

Relacionar a ação do etanol e seus respectivos receptores envolvidos com a dependência química do etanol.

Inserir a quetiapina como possível terapêutica da abstinência.

#### 4. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa e não-sistemática da literatura, ou seja, a busca livre sobre o tema deste trabalho, envolvendo os seguintes descritores: receptores, quetiapina, etanol, fissura, abstinência. Essas palavras foram utilizadas isoladamente ou em combinação.

De acordo com isso, essa revisão teve como base os seguintes critérios de inclusão de artigos:

- publicações nos períodos de janeiro de 2009 a outubro de 2019;
- artigos pertencentes às bases de dados PubMed e Scielo;
- artigos em inglês e português;
- artigos obtidos a partir dos descritores supracitados utilizados na coleta dos resultados, incluindo artigos de revisão, artigos pré-clínicos e clínicos.

Os critérios para exclusão de artigos foram:

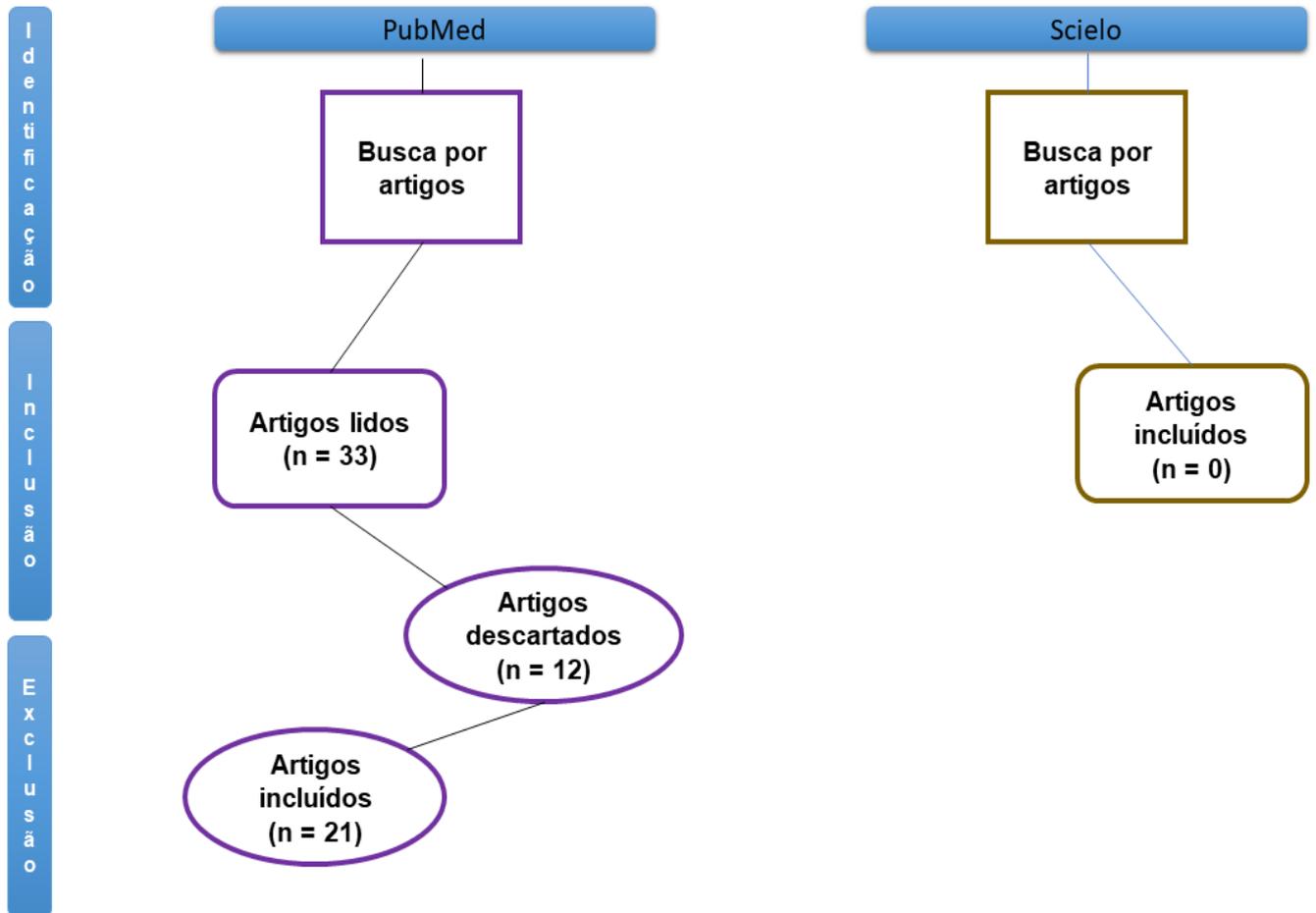
- artigos que não se enquadram no objetivo do trabalho, como: artigos com relação a outras substâncias químicas com potencial abusivo e artigos que não apresentam relação do etanol com quetiapina; e
- artigos que relatam uso das substâncias *in silico*.

Os artigos incluídos neste trabalho foram apresentados e analisados quantitativamente e qualitativamente, em relação à inserção ou não da quetiapina como fármaco a ser utilizado no tratamento da abstinência de etanol.

#### 5. Resultados e discussão

Os artigos foram coletados no período de agosto a outubro de 2019, de acordo com os critérios de inclusão (Figura 4). Os resultados são referentes ao mecanismo de ação da quetiapina e seu envolvimento na dependência química, na intoxicação crônica e no estabelecimento da fissura do etanol. Artigos da base de dados Scielo não foram contabilizados, pois não obtivemos resultados por meio das palavras-chave.

Figura 4. Fluxograma da obtenção dos artigos.



FONTE: Autoria própria.

Com relação aos tipos de estudo, os artigos estão distribuídos em: revisões (n = 11), ensaios clínicos (n = 8), experimentos com animais (n = 1) e *in vitro* (n = 1) (Quadro 1). Dentre os artigos de ensaios clínicos analisados, 75% foram realizados comparando a quetiapina com placebo (n = 6) e 25% foram em associação (n = 2).

**Quadro 1.** Número de artigos, ano, título, tipo de estudo e revista.

<b>N°</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Revista</b>
1	2010	Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT1A receptors but not 5-HT2A receptors	BORTOLOZZI, A. et al.	Experimentos com animais	International Journal of Neuropsychopharmacology
2	2010	Medications acting on the dopaminergic system in the treatment of alcoholic patients	SWIFT, R.	Revisão	Current Pharmaceutical Design
3	2011	Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options	HATZIGIAKOU, D. S. et al.	Revisão	Frontiers in psychiatry
4	2011	A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving	RAY, L. A. et al.	Ensaio clínico	Psychopharmacology

5	2011	Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review	MILLER, P. M.; BOOK, S. W.; STEWART, S. H.	Revisão	The International Journal of Psychiatry in Medicine
6	2012	A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients	LITTEN, R. Z. et al.	Ensaio clínico	Alcoholism: Clinical and Experimental Research
7	2012	Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: a placebo-controlled pilot study	MOALLEM, N.; RAY, L. A.	Ensaio clínico	Pharmacology Biochemistry and Behavior
8	2013	Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and	KISHI, T. et al.	Revisão	Journal of Clinical Psychiatry

		meta-analysis			
<b>9</b>	2014	Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment	WACKERNA H, R. C.; MINNICK, M. J.; CLAPP, P.	Revisão	Substance Abuse and Rehabilitation
<b>10</b>	2014	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence	BROWN, E. S. et al.	Ensaio clínico	Alcoholism: Clinical and Experimental Research
<b>11</b>	2014	Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders	HAASS-KOFFLER, C. L.; LEGGIO, L.; KENNA, G. A.	Revisão	CNS Drugs
<b>12</b>	2014	Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress	ZINDEL, L. R.; KRANZLER, H. R.	Revisão	Journal of Studies on Alcohol and Drugs, Supplement
<b>13</b>	2014	The effects of	CHAKRAVO	Ensaio	Journal of Clinical

		quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study	RTY, S. et al.	clínico	Psychopharmacology
<b>14</b>	2015	Paradoxes of evidence in Russian addiction medicine	MENDELEVI CH, V. D.; ZALMUNIN, K. Y.	Revisão	International Journal of Risk & Safety in Medicine
<b>15</b>	2016	A comparison study of quetiapine and risperidone's effectiveness and safety on treating alcohol-induced mental disorder	LV, B.; DUAN, H.	Ensaio clínico	Shanghai Archives of Psychiatry
<b>16</b>	2016	An open-label pilot study of quetiapine plus mirtazapine for heavy drinkers with alcohol use disorder	BRUNETTE, M. F. et al.	Ensaio clínico	Alcohol
<b>17</b>	2016	Heavy alcohol drinking associated akathisia and management	KURLAWALA , Z.; VATSALYA, V.	Ensaio clínico	Journal of addiction

		with quetiapine XR in alcohol dependent patients			
<b>18</b>	2016	Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models	CROSS, A. J. et al.	Experimentos <i>in vitro</i>	British Journal of Pharmacology
<b>19</b>	2018	Medications for alcohol use disorders: an overview	AKBAR, M. et al	Revisão	Pharmacology & Therapeutics
<b>20</b>	2018	Efficacy and safety of atypical antipsychotics in bipolar disorder with comorbid substance dependence: a systematic review	SEPEDE, G. et al.	Revisão	Clinical Neuropharmacology
<b>21</b>	2019	The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-	HE, S. et al.	Revisão	Alcohol and Alcoholism

		dependent individuals			
--	--	--------------------------	--	--	--

A partir da análise dos artigos incluídos na revisão, foi encontrado que a via dopaminérgica mesolímbica está relacionada com o sistema de prazer, comida, água, sexo e, até mesmo, interação social, envolvendo estruturas como a ATV, NAc, CPF, amígdala e hipocampo. A ativação da dopamina na via mesolímbica está diretamente relacionada com o reforço positivo na dependência química. O etanol, durante a intoxicação aguda, atua indiretamente para o aumento da secreção da dopamina nessa via, uma vez que ele é capaz de aumentar a liberação de opioides, inibindo a atividade tônica do GABA nos neurônios dopaminérgicos (SWIFT, 2010).

Sendo assim, a abstinência de etanol e o processo de fissura ocorrem após a interrupção do uso do etanol na intoxicação crônica da droga, estando relacionados com as altas taxas de despolarizações dos neurônios, ocasionadas pelo excesso da atividade excitatória glutamatérgica nos receptores NMDA e diminuição da atividade do neurotransmissor GABA, devido à infrarregulação do receptor GABA<sub>A</sub> (WACKERNAH, MINNICK, CLAPP, 2014). Além disso, na abstinência, podem ocorrer sintomas que aumentam o risco de recaída como, por exemplo: 1) fissura; 2) insônia; 3) fadiga; 4) ansiedade; e 5) alterações de humor (CHAKRAVORTY et al., 2014).

Desse modo, o excesso da atividade excitatória do glutamato nos receptores NMDA, provenientes do CPF, amígdala e hipocampo, projetam seus neurônios para a ATV e NAc, interferindo na atividade da dopamina na via mesolímbica, envolvida com a sensação de prazer (HASS-KOFFLER, LEGGIO, KENNA, 2014). No processo de abstinência ocorre diminuição dessa sensação, levando à fissura.

Entre os receptores de dopamina envolvidos na dependência química do etanol, o D<sub>2</sub> desempenha um papel importantíssimo no consumo do etanol, quando estão infrarregulados (HATZIGIAKOUKIS, 2011). Além do mais, os receptores D<sub>1</sub> possuem papel reforçador positivo na dependência química e o D<sub>4</sub> está vinculado com o processo de atenção (SWIFT, 2010). Em uma situação de exposição crônica ao etanol, sintomas como estresse, ansiedade, perda de controle e fissura se apresentam como reforçadores negativos para a recaída do uso do etanol (HASS-KOFFLER, LEGGIO, KENNA, 2014). Ademais, a insônia, sintoma comum na

intoxicação crônica do etanol, está vinculada à atividade dopaminérgica na ATV (HE et al., 2019).

Os receptores de dopamina localizados na ATV, NAc e hipocampo são intimamente regulados por neurônios serotoninérgicos provenientes dos núcleos da rafe (NR), tendo ação direta sobre as modulações de dopamina (HASS-KOFFLER, LEGGIO, KENNA, 2014). Além disso, a ativação de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, que são amplamente expressos no CPF, desempenham importante função de controle na liberação da dopamina mesocortical (BORTOLOZZI, 2010), mostrando a participação da serotonina no processo de dependência do etanol.

Devido a isso, as principais estratégias para a inserção de fármacos no tratamento da abstinência de etanol leva em consideração: (1) a atuação sobre o desequilíbrio dos circuitos neuronais, estabelecendo a homeostasia neuronal; (2) o controle da dopamina e de seus receptores; (3) os demais receptores envolvidos no mecanismo de ação do etanol; (4) a atenuação dos sintomas da abstinência e (5) da fissura, diminuindo as chances de recaída (WACKERNAH, MINNICK, CLAPP, 2014).

A quetiapina é um antipsicótico atípico capaz de interagir com os receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , agindo nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas, histaminérgicas e adrenérgicas, respectivamente (RAY et al., 2011). Sua ação é como antagonista competitivo na maioria dos receptores, exceto receptores 5-HT<sub>1A</sub>, onde desempenha um papel como agonista parcial (HATZIGIAKOUKIS et al., 2011), sendo a afinidade dos receptores de serotonina pela quetiapina mais acentuada quando comparada com os de dopamina, podendo atuar indiretamente sobre a dopamina, além de atuar diretamente nos receptores D<sub>2</sub>, tendo eficácia sobre sintomas presentes na ansiedade e a depressão, encontrados na abstinência do etanol e na fissura (LV, DUAN, 2016).

Além disso, a quetiapina possui um metabólito ativo, a norquetiapina que, segundo Cross et al. (2016), realizando experimentos *in vitro*, demonstrou capacidade de interagir com o transportador de noradrenalina (NET), inibindo-o. Essa característica da norquetiapina, junto com a capacidade da quetiapina em ser antagonista competitivo dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e D<sub>2</sub>, além do agonismo parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, pode melhorar sintomas relacionados ao humor, por se aproximar com o mecanismo de ação dos antidepressivos, mostrando-se vantajoso e diferenciado para o tratamento da abstinência de etanol.

No que concerne às pesquisas clínicas e revisões da literatura, os efeitos da quetiapina sobre a ação do etanol são diversos, uma vez que as metodologias empregadas não são padronizadas e a responsividade individual quanto ao tratamento é difícil de ser analisada (MILLER, BOOK, STEWART, 2011). Para Mendeleovich e Zalmunin (2015), o uso de antipsicóticos, como a quetiapina, só deveria ser utilizado em casos de comorbidades psiquiátricas.

Moallem e Ray (2012) realizaram um estudo que demonstrou a ação inibitória da quetiapina como possível mecanismo para a diminuição dos sintomas da abstinência. As ações sedativas parecem demonstrar melhora nos distúrbios do sono, além de diminuir sintomas psicóticos, ansiedade e redução da fissura e da busca pelo consumo do etanol (HASS-KOFFLER, LEGGIO, KENNA, 2014).

Em um estudo comparativo entre quetiapina e placebo, realizado por Litten et al. (2012), a quetiapina não demonstrou quaisquer diferenças significativas na redução do consumo do etanol em pacientes com dependência grave, quando comparado com o placebo. No entanto, em pacientes que, voluntariamente, diminuíram o consumo do etanol antes do início da randomização dos indivíduos, a quetiapina se mostrou eficiente, sugerindo que sua atuação pode ser mais efetiva quando o consumo de etanol é menor.

Reforçando essa hipótese, em um estudo realizado por Kuarlawala e Vatsalya (2016), a quetiapina atuou de forma positiva no controle de acatisia, uma sensação subjetiva de tremor, presente no uso crônico de etanol, exceto para os pacientes com uso excessivo de etanol. Entretanto, o uso contínuo de quetiapina contribuiu para a diminuição do quadro clínico. Esses autores avaliaram a quetiapina como tendo uma ação antidepressiva em pacientes que apresentavam acatisia e depressão colaborando, assim, para o tratamento de abstinência do etanol.

Na avaliação de pacientes alcoolistas e com transtorno de humor bipolar, Brown et al. (2014), avaliaram a atuação da quetiapina sobre o consumo e fissura. Segundo os autores, seu uso levou a uma modesta diminuição do consumo de etanol/dia, porém sem alterar o quadro de fissura. Para aqueles pacientes que apresentavam sintomas depressivos e uso excessivo de etanol, a quetiapina pareceu diminuir ou amenizar esses sintomas sugerindo, mais uma vez, que a inserção da quetiapina no tratamento de abstinência do etanol seria clinicamente vantajosa não só para a diminuição do consumo de etanol, mas também para o

tratamento de sintomas depressivos, que poderiam agravar o quadro de dependência.

Brunette et al. (2016) realizaram um estudo promissor, ao testar a ação do antidepressivo atípico mirtazapina e da quetiapina, em associação, como terapia para a dependência química do etanol. A associação se dá pela seletividade da mirtazapina pelo receptor  $\alpha_2$  e da capacidade da quetiapina em interagir com os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, além da ação do seu metabólito, a norquetiapina, como inibidor do NET. O estudo foi realizado dentro de um período de oito semanas, e buscou analisar, novamente, a atuação dos antipsicóticos sobre a fissura e o consumo. Segundo os autores, os resultados foram promissores devido à atuação dos antipsicóticos nos receptores D2,  $\alpha_2$  e à inibição do NET.

Ao contrário dos relatos anteriores, Kishi et al. (2013), em sua revisão da literatura, apontaram que o uso de antipsicóticos em pacientes com dependência de etanol leve não diminuiu o consumo e a recaída, não havendo aumento dos dias em abstinência. Isso talvez tenha ocorrido devido ao abandono da farmacoterapia, justificado pelos efeitos adversos apresentados com a quetiapina, como a sonolência, sedação, aumento do apetite, ganho de peso e xerostomia. De acordo com isso, na revisão sistemática realizada por Zindel e Kranzler (2014), foi relatado que a quetiapina não se mostrou vantajosa quando comparada ao placebo.

Da mesma forma, para Sepede et al. (2018), em sua revisão sistemática, os antipsicóticos atípicos não promoveram redução do consumo do etanol quando comparados ao placebo. Entretanto, foi relatada uma melhora nos sintomas relacionados ao humor, que podem aparecer na abstinência. A quetiapina teve uma melhor eficácia que os demais antipsicóticos.

Uma revisão sistemática realizada por Akbar et al. (2018), mostrando a eficácia dos medicamentos aprovados pelo FDA para o tratamento da dependência do etanol, baseado no potencial clínico e em seus mecanismos de ação, apontou que a quetiapina demonstrou resultados promissores em estudos com humanos.

As revisões de Akbar et al. (2018) e Sepede et al. (2018) entram em contradição ao relatar a efetividade dos antipsicóticos atípicos e da quetiapina como tratamento da abstinência do etanol. Entretanto, o estudo de Sepede et al. (2018) apresenta mais coesão, uma vez que sua revisão tem como proposta a atuação dos antipsicóticos atípicos na clínica, enquanto a revisão de Akbar et al. (2018) revisa

todos os medicamentos aprovados pelo FDA para o tratamento da dependência do etanol, incluindo a quetiapina e outros antipsicóticos atípicos.

A revisão mais recente, realizada por He et al. (2019), buscou a relação entre quetiapina, etanol, fissura e insônia, havendo aumento da fissura devido à insônia. Isso ocorre devido ao etanol atuar como sedativo-hipnótico durante a intoxicação aguda e, com a cronicidade do uso, há uma diminuição do período de sono, justificada pela modulação dos receptores e pela tolerância ao etanol. A quetiapina promove a sedação e, como consequência, o sono e a diminuição da fissura.

Corroborando a revisão de He et al. (2019), o estudo clínico realizado por Chakravorty et al. (2014) apontou que a quetiapina melhora o tempo de sono sem que tenha ganho na sua qualidade. Além do mais, Chakravorty et al. relataram que o tempo de sonolência da quetiapina XR (de liberação prolongada) se mantém persistente no dia seguinte, levando à sonolência diurna.

Diante dos resultados apresentados e discutidos, a aplicação terapêutica da quetiapina na dependência do etanol tem resultados muito variados e, nem sempre, indicam a quetiapina como tratamento (Quadro 2). Entretanto, aproximadamente 76% dos artigos (n=16) mostram que o uso da quetiapina apresenta algum ganho clínico (Quadro 3). Portanto, mais da metade dos artigos incluídos nesta revisão aponta que há justificativa farmacológica e clínica para a inserção da quetiapina no tratamento de abstinência do etanol, apoiada em seu mecanismo de ação e nos dados obtidos.

**Quadro 2.** Conclusões dos artigos que não indicam eficácia da quetiapina.

Título	Autor	Tipo de Estudo	Conclusão
A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients	LITTEN, R. Z. et al.	Ensaio clínico	Não houve diferença entre a quetiapina e o placebo na diminuição do consumo do etanol

Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review	MILLER, P. M.; BOOK, S. W.; STEWART, S. H.	Revisão	Não houve evidência na diminuição do consumo do etanol
Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress	ZINDEL, L. R.; KRANZLER, H. R.	Revisão	A quetiapina não se mostrou efetiva em relação ao placebo
Efficacy and safety of atypical antipsychotics in bipolar disorder with comorbid substance dependence: a systematic review	SEPEDE, G. et al.	Revisão	Segundo os autores, não existem evidências significativas para a inserção dos antipsicóticos na terapêutica da abstinência
Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis	KISHI, T. et al.	Revisão	O uso de antipsicóticos não diminuiu o consumo, a fissura e a recaída

**Quadro 3.** Principais conclusões dos artigos que indicam eficácia da quetiapina.

Título	Autor	Tipo de estudo	Conclusão
Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders	HAASS-KOFFLER, C. L.; LEGGIO, L.; KENNA, G. A.	Revisão	A quetiapina pode atuar no consumo e na fissura, mas sem evidências clínicas claras

<p>A comparison study of quetiapine and risperidone's effectiveness and safety on treating alcohol-induced mental disorder</p>	<p>LV, B.; DUAN, H.</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>A quetiapina foi capaz de melhorar os sintomas de abstinência</p>
<p>Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment</p>	<p>WACKERNAH, R. C.; MINNICK, M. J.; CLAPP, P.</p>	<p>Revisão</p>	<p>A quetiapina foi capaz de diminuir o consumo em pacientes com dependência moderada, mas não foi efetiva em pacientes com dependência grave</p>
<p>Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: a placebo-controlled pilot study</p>	<p>MOALLEM, N.; RAY, L. A.</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>A quetiapina foi eficaz na redução da fissura</p>
<p>Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT1A receptors but not 5-HT2A receptors</p>	<p>BORTOLOZZI, A. et al.</p>	<p>Experimentos com animais</p>	<p>O uso de antipsicóticos atípicos é efetivo em sintomas relacionados à disforia</p>
<p>Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo</p>	<p>CROSS, A. J. et al.</p>	<p>Experimentos <i>in vitro</i></p>	<p>A quetiapina e seu metabólito ativo, norquetiapina, são capazes de atuar como</p>

efficacy in rodent models			antidepressivos
Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options	HATZIGIAKOU MIS, D. S. et al.	Revisão	A quetiapina é capaz de reverter o quadro de anedonia em pacientes dependentes químicos
Heavy alcohol drinking associated akathisia and management with quetiapine XR in alcohol dependent patients	KURLAWALA, Z.; VATSALYA, V.	Ensaio clínico	A quetiapina foi efetiva na diminuição da acatisia presente na abstinência do etanol
Medications for alcohol use disorders: an overview	AKBAR et al.	Revisão	A quetiapina demonstrou resultados positivos nos estudos analisados
A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving	RAY, L. A. et al.	Ensaio clínico	No estudo clínico, a quetiapina foi efetiva na redução da fissura
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and	BROWN, E. S. et al.	Ensaio clínico	Os efeitos antidepressivos da quetiapina podem diminuir o consumo do etanol

alcohol dependence			
An open-label pilot study of quetiapine plus mirtazapine for heavy drinkers with alcohol use disorder	BRUNETTE, M. F. et al.	Ensaio clínico	A quetiapina, em associação com a mirtazapina, se mostraram eficazes como tratamento para a dependência do etanol
Medications acting on the dopaminergic system in the treatment of alcoholic patients	SWIFT, R.	Revisão	Segundo o autor, os antipsicóticos atípicos reduzem o consumo do etanol
Paradoxes of evidence in Russian addiction medicine	MENDELEVICH, V. D.; ZALMUNIN, K. Y.	Revisão	Para os autores, os antipsicóticos são indicados para pacientes com comorbidades envolvendo outras psicopatologias
The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-dependent individuals	HE, S. et al.	Revisão	A quetiapina reduz a insônia e, conseqüentemente, a fissura
The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study	CHAKRAVORTY, S. et al.	Ensaio clínico	A quetiapina promove o aumento do tempo de sono, mas sem melhora na qualidade

## 6. Conclusões

O tratamento da dependência química do etanol se mostra complexo, pois o etanol não tem interações diretas com receptores. No entanto, sua exposição crônica é capaz de interferir na neuroquímica do SNC, alterando a expressão dos receptores do GABA, glutamato, dopamina, serotonina e opióides. Além disso, um indivíduo dependente possui diversas comorbidades e problemas psicossociais, aumentando a complexidade do tratamento.

Sendo assim, a introdução da quetiapina como monoterapia se torna inviável. Entretanto, o fato dela poder interferir com receptores específicos no processo de abstinência e, em particular, na fissura, respalda a sua utilização, juntamente com outros medicamentos, como: acamprosato (agonista parcial NMDA), naltrexona (antagonista  $\mu_1$ ), benzodiazepínicos (agonistas GABA<sub>A</sub>), dissulfiram (inibidor da aldeído desidrogenase e da dopamina  $\beta$ -hidroxilase, a partir de seu metabólito ativo, o N, N, dietilditiocarbamato) entre outros.

Finalmente, este trabalho mostrou que mais da metade dos artigos incluídos nesta revisão aponta que há justificativa farmacológica e clínica para a inserção da quetiapina no tratamento de abstinência do etanol, apoiada em seu mecanismo de ação e nos dados obtidos. Diante disso, conclui-se que a quetiapina pode ser um fármaco relevante nesse tratamento, evidenciado pelo aumento da oferta de serotonina e consequente modulação da dopamina controlando, respectivamente, sintomas relacionados à depressão e à fissura, diretamente implicados na recaída e continuidade do processo de dependência de etanol.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBAR, M. et al. Medications for alcohol use disorders: an overview. **Pharmacology & Therapeutics**, Rockville, v. 185, p. 64-85, mai. 2018.

ALTIERI, S. C. et al. Rethinking 5-HT<sub>1A</sub> receptors: emerging modes of inhibitory feedback of relevance to emotion-related behavior. **ACS Chemical Neuroscience**, Los Angeles, v. 4, n. 1, p. 72-83, dez. 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-V**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013, 992 p.

AUGIER, E. et al. A molecular mechanism for choosing alcohol over an alternative reward. **Science**, Linköping, v. 360, n. 6395, p. 1321-1326, jun. 2018.

BORTOLOZZI, A. et al. Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT<sub>1A</sub> receptors but not 5-HT<sub>2A</sub> receptors. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Barcelona, v. 13, n. 10, p. 1299-1314, nov. 2010.

BOYD, K. N.; MAILMAN, R. B. Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs. **Current Antipsychotics**, Springer, n. 212. p. 53-86, set. 2012.

BROWN, E. S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, Dallas, v. 38, n. 7, p. 2113-2118, jul. 2014.

BRUNETTE, M. F. et al. An open-label pilot study of quetiapine plus mirtazapine for heavy drinkers with alcohol use disorder. **Alcohol**, Hanover, v. 53, p. 45-50, fev. 2016.

CAHILL, C. M. et al. Allostatic mechanisms of opioid tolerance beyond desensitization and downregulation. **Trends in Pharmacological Sciences**, Los Angeles, v.37, n. 11, p. 963-976, nov. 2016.

CHAKRAVORTY, S. et al. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, Filadélfia, v. 34, n. 3, p. 350-354, jun. 2014.

CROSS, A. J. et al. Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models. **British Journal of Pharmacology**, Cambridge, v. 173, n. 1, p. 155-166, out. 2016.

DEEHAN JR, G. A. et al. Peripheral administration of ethanol results in a correlated increase in dopamine and serotonin within the posterior ventral tegmental area. **Alcohol and Alcoholism**, Indianapolis, v. 51, n. 5, p. 535-540, jun. 2016.

GUIDOTTI, A. et al. Epigenetic GABAergic targets in schizophrenia and bipolar disorder. **Neuropharmacology**, Chicago, v. 60, n. 7-8, p. 1007-1016, jun. 2011

HALBERSTADT, A. L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. **Behavioral Brain Research**, San Diego, v. 277, p. 99-120, jan. 2015.

HASS-KOFFLER, C. L.; LEGGIO, L.; KENNA, G. A. Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders. **CNS Drugs**, Providence, v. 28, n. 4, p. 343-360, abr. 2014.

HATZIGIAKOUKIS, D. S. et al. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. **Frontiers in Psychiatry**, Roma, v. 2, p. 10-22, mar. 2011.

HE, S. et al. The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-dependent individuals. **Alcohol and Alcoholism**, Filadélfia, v. 54, n. 3, p. 287-294, abr. 2019.

KISHI, T. et al. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Psychiatry**, Nova Iorque, v. 74, n. 7, p. 642-654, jan. 2013.

KNAPMAN, A.; CONNOR, M. Cellular signalling of non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human  $\mu$ -opioid receptor (OPRM1). **British Journal of Pharmacology**, Sydney, v. 172, n. 2, p. 349-363, fev. 2015.

KUMAR, S. et al. The role of GABA A receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. **Psychopharmacology**, Chapel Hill, v. 205, n. 4, p. 529-564, set. 2009.

KURLAWALA, Z.; VATSALYA, V. Heavy alcohol drinking associated akathisia and management with quetiapine XR in alcohol dependent patients. **Journal of Addiction**, Louisville, v. 2016, p. 1-7, out. 2016.

KRZYSTANEK, M.; PAŁASZ, A. NMDA receptor model of antipsychotic drug-Induced hypofrontality. **International Journal of Molecular Sciences**, Katowice, v. 20, n. 6, p. 1442-1459, mar. 2019.

LV, B.; DUAN, H. A comparison study of quetiapine and risperidone's effectiveness and safety on treating alcohol-induced mental disorder. **Shanghai Archives of Psychiatry**, Xangai, v. 28, n. 4, p. 204-211, ago. 2016.

LITTEN, R. Z. et al. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, Bethesda, v. 36, n. 3, p. 406-416, mar. 2012.

MALBERGIER, A.; PILEGGI, A.; SCIVOLETTO, S. Etanol. *In*: OGA, S.; CAMARGO, M. M. O.; BATISTUZZO, J. A. O. (Org.). **Fundamentos de Toxicologia**. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2014, p.389-404.

MARTINOTTI, G. et al., Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, Roma, v. 23, n. 5, p. 417-424, abr. 2008.

MENDELEVICH, V. D.; ZALMUNIN, K. Y. Paradoxes of evidence in Russian addiction medicine. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, Kazan, v. 27, n. s1, p. S102-S103, 2015.

MENNITI, F.S. et al. Allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: targeting glutamatergic networks. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, Providence, v.13, n. 1, p. 26-54, out. 2013.

MILLER, P. M.; BOOK, S. W.; STEWART, S. H. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. **The International journal of Psychiatry in Medicine**, Carolina do Sul, v.42, n.3, p.227-266, abr. 2011.

MOALLEM, N.; RAY, L. A. Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: a placebo-controlled pilot study. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, Los Angeles, v. 100, n. 3, p. 490-493, jan. 2012.

RAY, L. A. et al. A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. **Psychopharmacology**, Los Angeles, v. 217, n. 3, p. 341-351, abr. 2011.

SATTAR, S. P.; BHATIA, S. C.; PETTY, F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, Omaha, v. 29, n. 6, p. 452-459, mar. 2004.

SCHUCKIT, M. A. Etanol e metanol. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p.629 – 647.

SEPEDE, G. et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotics in bipolar disorder with comorbid substance dependence: a systematic review. **Clinical Neuropharmacology**, Chieti, v. 41, n. 5, p. 181-191, out. 2018.

SWIFT, R. Medications acting on the dopaminergic system in the treatment of alcoholic patients. **Current Pharmaceutical Design**, Providence, v. 16, n. 19, p. 2136-2140, jun. 2010.

VALE, A. Ethanol. **Medicine**, Birmingham, v. 35, n. 11, p. 615-616, out. 2007.

WACKERNAH, R. C.; MINNICK, M. J.; CLAPP, P. Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment. **Substance Abuse and Rehabilitation**, Denver, v. 5, p. 1-12, jan. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Harmful use of alcohol kills more than 3 million people each year, most of them men. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year-most-of-them-men>. Acesso em: 13/05/2019.

XU, M.; WONG, A. H. C. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. **Acta Pharmacologica Sinica**, Toronto, v. 39, n. 5, p. 733-753, mar. 2018.

ZINDEL, L. R.; KRANZLER, H. R. Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress. **Journal of Studies on Alcohol and Drugs, Supplement**, Pensilvania, n. s17, p. 79-88, mar. 2014.

ZORUMSKI, C. F.; MENNERICK, S.; IZUMI, Y. Acute and chronic effects of ethanol on learning-related synaptic plasticity. **National Institutes of Health**, Washington, v. 48, n. 1, p. 1-17, fev. 2014.