



KÁTIA CRISTINA DOS SANTOS LEME LAKNER

INTERAÇÃO BENZODIAZEPÍNICOS E ETANOL

CAÇAPAVA - SP

2020

KÁTIA CRISTINA DOS SANTOS LEME LAKNER

INTERAÇÃO BENZODIAZEPÍNICOS E ETANOL

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade Santo Antônio, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ms. Ana Paula Xavier.

CAÇAPAVA - SP

2020

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário(a) com CRB

KÁTIA CRISTINA DOS SANTOS LEME LAKNER

INTERAÇÃO BENZODIAZEPÍNICOS E ETANOL

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade São Lucas, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ms. Ana Paula Xavier.

Caçapava, xx de xx de xxxx

Avaliação/nota:

BANCA EXAMINADORA

_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	

DEDICATÓRIA

A minha avo-mãe Olga dos Santos Leme (*In Memoriam*), quem me preparou para a vida com humildade e dignidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

As queridas amigas Mara de Lima, Erika Meque, Cristiane Guimaraes e em especial a Juliana Silva que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este curso.

Aos amigos de classe inclusive Natalia Romano e Zisemio Wellington a quem tive a honra de conhecer, e imensamente sou grata pela amizade que fizemos, ao longo desse período.

A professora Ana Paula Xavier, por ter sido minha orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade. E os demais professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional .

RESUMO

A interação medicamentosa ocorre quando o efeito de um fármaco é alterado devido a presença de uma determinada substância, seja um medicamento ou até mesmo um alimento, podendo ocasionar um aumento ou redução do efeito terapêutico ou tóxico. Face ao aumento do consumo de medicamentos da classe dos benzodiazepínicos pela sociedade para tratar distúrbios ou desordens mentais e com a possibilidade desse consumo ocorrer concomitante com a ingestão de álcool, esse estudo pretendeu relatar as interações entre os benzodiazepínicos e o etanol. Selecionou-se o método de revisão de literatura e buscou-se artigos científicos em texto completo na língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos vinte e dois anos, nas bases de dados BIREME com as seguintes palavras-chaves: benzodiazepínicos, medicamentos ansiolíticos, álcool, etanol, interação medicamentosa. Os resultados demonstraram que a interação entre essas substâncias afeta o sistema nervoso central causando diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória, a desinibição paradoxal, a tolerância e dependência e a potencialização do efeito depressor, além da possibilidade de overdoses e óbito. Contudo, a interação medicamentosa evidenciada nesse estudo deve ser informada pelo profissional médico ou até mesmo pelo farmacêutico quando houver a prescrição de qualquer fármaco da classe dos benzodiazepínicos.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Álcool. Etanol. Interação medicamentosa.

ABSTRACT

Drug interaction occurs when the effect of a drug is altered due to the presence of a certain substance, be it a medication or even a food, which may cause an increase or reduction in the therapeutic or toxic effect. In view of society's increased consumption of benzodiazepine drugs to treat mental disorders or disorders and the possibility of this consumption occurring concomitantly with alcohol intake, this study aimed to report the interactions between benzodiazepines and ethanol. The literature review method was selected and scientific articles in full text in Portuguese and English published in the last twenty-two years were searched in the BIREME databases with the following keywords: benzodiazepines, anxiolytic drugs, alcohol , ethanol, drug interaction. The results showed that the interaction between these substances affects the central nervous system causing decreased psychomotor activity, impaired memory, paradoxical disinhibition, tolerance and dependence and the potentiation of the depressant effect, in addition to the possibility of overdoses and death. However, the drug interaction evidenced in this study must be informed by the medical professional or even by the pharmacist when any drug in the benzodiazepine class is prescribed.

Keywords: Benzodiazepines. Alcohol. Ethanol. Drug interaction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivo específico.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Etanol	13
2.2 Interações medicamentosas	15
2.3 Interação medicamentosa com benzodiazepínico.....	17
3 METODOLOGIA	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	23
7 REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

O ritmo acelerado da vida atual e o aumento das pressões no trabalho e na vida social tem gerado pessoas mais ansiosas e acometidas por doenças mentais, como depressão e ansiedade, levando indivíduos a um maior consumo de benzodiazepínicos.

Essa classe de medicamentos é bastante segura, porém, sabe-se que a sua interação com outras drogas depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC), como o álcool, pode trazer malefícios à saúde (GUDIN et al., 2013). Tendo em vista que o consumo de álcool é uma atividade comumente observada na sociedade moderna e praticada como forma de lazer, é de grande importância a abordagem sobre o uso irracional desses medicamentos e o reconhecimento dos efeitos causados pela interação entre os benzodiazepínicos e o etanol.

Em diversos rituais contemporâneos, o consumo de bebidas alcoólicas é bastante praticado, promovendo a socialização entre pessoas momentos de lazer. O álcool tende a reduzir o ritmo de atividade do SNC, trazendo o comprometimento das funções psíquicas e de sistemas cardiovasculares e respiratórios, onde a interação entre essas duas substâncias possa ser prejudicial ao seu usuário, visto que diminui drasticamente a atividade do SNC.

Atualmente, o consumo de medicamentos para ansiedade e tensão tem aumentado cada vez mais. No Brasil, em torno de 2% da população adulta é usuária crônica de benzodiazepínicos, onde os principais representantes dessa classe e que são prescritos mundialmente são o Diazepam, o Clonazepam, o Alprazolam e o Midazolam (CARVALHO et al., 2016).

A interação medicamentosa baseia-se na resposta farmacológica ou clínica oriunda da interferência da ação de um determinado medicamento, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro medicamento, administrado previamente ou em concomitância ao primeiro, causando a redução da eficiência do fármaco ou até mesmo uma toxicidade (LEÃO et al., 2014; BARBOSA, MEDEIROS, 2018).

Existem inúmeros perigos associados à mistura de benzodiazepínicos e álcool e os médicos instruem seus pacientes a evitar o álcool quando são prescritos benzodiazepínicos. Os riscos de usar essas drogas em combinação são significativamente mais graves do que os riscos de as consumir isoladamente.

O uso contínuo de benzodiazepínicos e álcool aumenta os riscos a longo prazo do desenvolvimento de problemas cardiovasculares, gastrointestinais, potenciais danos hepáticos e renais, e problemas neurológicos que podem até incluir o desenvolvimento de demência. Pode-se citar também condições como depressão, trauma e transtornos relacionados ao estresse, transtornos de ansiedade, transtornos psicóticos, transtorno bipolar, etc., doenças que são mais prevalentes em pessoas que sofrem de abuso de drogas (TORI et al., 2020; LEÃO et al., 2014).

Há razões importantes para que as advertências nos rótulos das instruções dos benzodiazepínicos desaconselhem o consumo de álcool com essas drogas. Combinar álcool com benzodiazepínicos pode ser uma prática perigosa, mesmo que seja usado apenas ocasionalmente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as interações medicamentosas entre os benzodiazepínicos e o etanol.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar interações medicamentosas;
- Relacionar as interações medicamentosas entre benzodiazepínicos e o álcool, e seus efeitos no organismo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etanol

O álcool é uma substância que faz parte da cultura humana há milhares de anos, e quando consumido moderadamente não causa problemas para a maioria dos consumidores, porém, uma parcela da população utiliza o álcool de forma nociva, o que pode trazer riscos e prejuízos à saúde.

De acordo com dados da Estratégia Global para Reduzir o Uso Nocivo de Álcool, produzido pela *World Health Organization* (WHO) (2018), a média de consumo per capita entre os brasileiros diminuiu de 8,8 L para 7,8 L de álcool puro, onde esse resultado se deve a uma legislação mais dura no trânsito e a Lei no 13.106/2015, que criminaliza a venda e oferta gratuita de bebida alcoólica para crianças e adolescentes.

Para o Centro de Informação de Saúde e Álcool (CISA) (2019, s.p.), o uso nocivo de álcool ocorre “quando há consequências sociais e de saúde - tanto para o consumidor como para as pessoas próximas a ele e para a sociedade em geral - ou quando o padrão de uso está associado a maior risco de danos à saúde”.

Uma dose padrão de álcool, relacionada ao consumo, equivale a 14g de álcool puro e o consumo moderado se limita, a 4 doses por dia e 14 doses por semana para os homens, e 3 doses por dia e 7 doses na semana para as mulheres. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Quando as doses excedem os valores de 14g de álcool puro ou 4 doses por dia para os homens e 3 doses por dia para as mulheres ocorre o Beber Pesado Episódico (BPE), que se caracteriza pelo consumo de 60 g ou mais de álcool, onde essa ingestão pode aumentar o impacto negativo do álcool em diversos órgãos e sistemas, especialmente: trato gastrointestinal, fígado, pâncreas, sistema nervoso e sistema cardiovascular (CISA, 2019).

Os primeiros sinais da ingestão de bebida alcoólica no indivíduo são desinibição, euforia e eloquência, porém, conforme a dose é aumentada, as concentrações plasmáticas se elevam e os efeitos tendem a trazer perda de coordenação, sonolência e descontrole (ALMEIDA, CAMPOS, 2013).

Os efeitos tóxicos do álcool envolvem diversos fatores, como a quantidade ingerida, a presença ou não de alimentos no sistema gástrico, massa corporal e outros. Em níveis de consumo bastante elevados, os efeitos depressores são

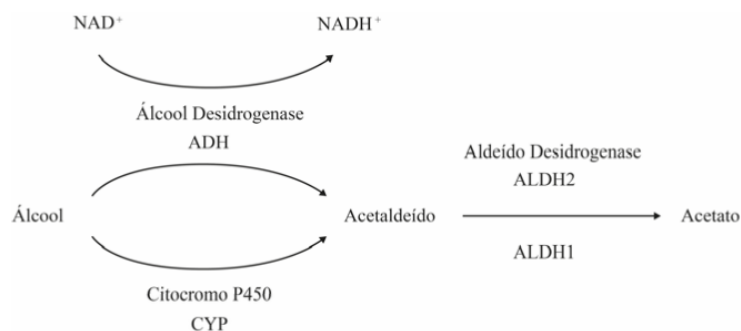
responsáveis por alterações psiconeurológicas e até mesmo induzir ao estado de coma alcoólico (LANÇA, 2014).

O coma alcoólico ocorre quando a concentração de álcool no sangue está entre 0,3 a 0,45 gramas de etanol a cada 100 ml de sangue, um quadro que pode trazer ameaças à vida do indivíduo, visto que seus principais sintomas são confusão mental, vômitos, convulsões, diminuição da frequência cardíaca, dificuldade de respiração e resfriamento do corpo (ALMEIDA, CAMPOS, 2013).

Os efeitos do álcool impactam o fígado promovendo alterações metabólicas e redução na absorção de nutrientes dos alimentos. Como resultado tem-se a desidratação devido a diurese e comprometendo os tônus de fibras musculares tipo II. O álcool provoca toxicidade neurocelular, promovendo também ações neurodegenerativas e alterações das funções eletrofisiológicas, onde a ingestão aguda dessa substância pode acarretar desequilíbrio das funções cognitivas do indivíduo (MARTINS, 2013).

Devido a sua propriedade de solubilidade, o álcool é absorvido no sistema gastrointestinal e chega rapidamente à corrente sanguínea, onde atinge a maioria dos órgãos. No fígado, onde ocorre cerca de 90-98% da sua metabolização, ele é oxidado na presença de NAD^+ (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina oxidado) em aldeído acético pela enzima álcool desidrogenase (ADH). Nesse processo forma-se o aldeído acético que é oxidado pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), originando no acetato, que nos tecidos extra-hepáticos o acetato formado é transformado em dióxido de carbono e água, conforme evidencia e Figura 1. Quando consumido com alimentos que contenham proteínas ou lipídios, essa absorção do álcool se torna mais lenta (MARTINS, 2013; LANÇA, 2014).

Figura 1 - Metabolismo do álcool



Fonte: Lança (2014)

Na corrente sanguínea, o álcool é distribuído pelos tecidos e fluídos corporais em função da sua composição em água, e, portanto, ele é encontrado onde existem maior concentração de água, como o plasma, urina e saliva. Por essa mesma característica, o álcool consegue acessar a barreira hematoencefálica e atinge o sistema nervoso central (LANÇA, 2014).

A respeito da sua excreção, ela ocorre a nível renal, entre 2 e 10% do álcool que foi absorvido para a corrente sanguínea e é liberado em parte pelo suor ou pela respiração. Essas taxas de excreção podem variar de indivíduo para indivíduo, especialmente pela diferença na atividade das enzimas do etanol (MARTINS, 2013; LANÇA, 2014).

No organismo, os prejuízos dos efeitos crônicos do álcool podem trazer ao consumidor alterações das funções hepáticas e resultados em comorbidades como esteatose hepática, cirrose, cardiopatias, esofagite de refluxo, adenocarcinoma gástrico, síndrome de Wernike-Korsakoff, além de déficit de vitaminas, dentre elas aquelas do complexo B (LANÇA, 2014).

2.2 Interações medicamentosas

Com a grande quantidade de medicamentos disponibilizados no mercado, o estudo das interações medicamentosas (IM) tem sido algo de investigação constante pela literatura. Trata-se de uma relevante questão de saúde, uma vez que estas interações podem levar o tratamento ao insucesso, trazer complicações ou danos à saúde do paciente.

Os profissionais de saúde lidam constantemente com o desafio de uma potencial interação quando os pacientes utilizam diversos fármacos concomitantemente, ou com a ingestão de drogas lícitas e ilícitas pelo paciente, que podem gerar consequências de uma interação adversa.

Cedraz e Junior (2014) relatam que a IM ocorre 3 a 5% em prescrições e, quando 10 a 20 medicamentos são administrados concomitantemente, principalmente em ambiente hospitalar, essa taxa chega a 20%. Já Amaral e Perassolo (2012), ressaltam que de acordo com a literatura a IM corresponde a cerca de 10% a 15% do total de interações.

As principais causas de complicações originadas pelas IM são o número de medicamentos prescritos, a idade dos pacientes, e essencialmente, o

desconhecimento do médico em relação à abordagem e comportamento do paciente (BARBOSA, MEDEIROS, 2018).

A interação medicamentosa ocorre quando o efeito de um fármaco é alterado devido a presença de uma determinada substância, seja um medicamento ou até mesmo um alimento, podendo ocasionar um aumento ou redução do efeito terapêutico ou tóxico. O resultado dessa interação pode ser insignificante ao organismo ou até mesmo potencialmente letal, causando danos permanentes no indivíduo, e nesse caso, medidas hospitalares serão necessárias (YUNES et al., 2011).

De acordo com Cedraz e Junior (2014), a classificação das IM é elaborada de acordo com a origem, seja farmacocinética ou farmacodinâmica. Para Silva e Carvalho (2018, p. 90), as IMs farmacocinéticas “provocam alterações importantes nas concentrações plasmáticas, área sob a curva, início de ação e meia-vida do fármaco, conseqüentemente alterando a resposta clínica”.

Já as interações farmacodinâmicas (IFD) modificam o efeito do medicamento pelo aumento da atividade ou redução e anulação, aqui os fármacos competem pela ligação a um alvo receptor, transportador, enzima ou canal iônico no organismo (BECKER, 2011).

As IM elas estão classificadas em: excelente: quando se observa claramente a existência desta interação; boa: quando a documentação indica fortemente a interação, porém, os estudos controlados são escassos; regular: quando a documentação disponível é pobre, contudo, suspeita-se que a interação possa ocorrer. Poderá ainda ser pobre: como próprio nome já evidencia, essa documentação é reduzida e seus relatos de casos também, ou ainda ser desconhecida: a documentação sobre a interação não é conhecida (CEDRAZ, JUNIOR, 2014).

Barbosa e Medeiros (2018) afirmam que a interação medicamentosa é uma questão de saúde pública, visto que é responsável pelo aumento de internações e se apresenta e podem trazer conseqüências tanto para a evolução do tratamento quanto para as condições clínicas dos pacientes. Diante da necessidade do consumo racional de fármacos, o papel do profissional de farmácia se apresenta como fundamental para trazer o conhecimento a respeito do uso seguro dos medicamentos, promovendo a educação em saúde e o cuidado farmacêutico.

2.3 Interação medicamentosa com benzodiazepínico

Os benzodiazepínicos promovem a ligação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), aos receptores de GABA, favorecendo a sua atividade, e aumentam os processos inibitórios do SNC, pelo fato deste neurotransmissor ser inibitórios, causando um efeito depressor (BRUNTON et al., 2016).

Para Tori et al., (2020), existe a tolerância cruzada entre outros depressores do SNC e o álcool, que é substância que contribui frequentemente para mortes envolvidas aos medicamentos benzodiazepínicos. O álcool é capaz de aumentar a taxa de absorção destes medicamentos e a depressão do SNC a eles associada.

O Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (2012) afirma que os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos são potencializados pela ingestão do álcool e como resultado pode-se aumentar o efeito sedativo do fármaco levando o usuário a insuficiência respiratória e ao coma, portanto, uma intoxicação grave.

Tanto o álcool quando os benzodiazepínicos são substâncias psicolépticas, ou seja, drogas que reduzem a ação do SNC, onde o primeiro tende a potencializar a ação da segunda substância. O uso concomitante entre essas duas substâncias tende a ser potencialmente prejudicial para a saúde do paciente, visto que reduz significativamente a atividade do sistema nervoso central.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica sobre benzodiazepínicos e álcool. Buscou-se artigos científicos em texto completo na língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos vinte e dois anos, nas bases de dados BIREME com as seguintes palavras-chaves: benzodiazepínicos, álcool, etanol, interação medicamentosa. Como critérios de exclusão aplicados a essa pesquisa não se considerou obras anteriores ao ano de 1998 e que não se enquadravam nos descritores determinados nesse método.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a formulação da pergunta da pesquisa foram identificados 20 artigos nas bases de dados mencionadas e por meio dos descritores propostos (Quadro 1). Entretanto, somente 9 se enquadraram nos critérios de inclusão e 11 foram descartados por não se enquadrarem aos critérios propostos (Quadro 1).

Quadro 1: Lista de artigos utilizados na pesquisa

Autores	Título	Periódico e ano	Resultados encontrados
Tori et al.	Alcohol or Benzodiazepine Co-involvement With Opioid Overdose Deaths in the United States, 1999-2017	JAMA Netw Open. 2020;3(4), 2020	Álcool e benzodiazepínicos associados a opióides podem ser fatais.
Hirschtritt et al.	Benzodiazepine and Unhealthy Alcohol Use Among Adult Outpatients	Am J Manag Care. 2019; 25(12): e358–e365.	O uso concomitante de benzodiazepínicos e álcool em excesso entre os pacientes de cuidados primários deve receber maior vigilância e devem ser considerados os esforços de todo o sistema de saúde para reduzir essa combinação potencialmente letal.
Huang et al.	Influence of ethanol on the metabolism of alprazolam	Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Jun;14(6):551-559	O etanol pode aumentar a toxicidade do alprazolam ao inibir a atividade do CYP3A4, embora outros processos farmacocinéticos possam ser afetados.
Goroff e Farinelli	Benzodiazepine & Alcohol Co-Ingestion: Implications for Collegiate-Based Emergency Medical Services	J Coll Emerg Med Serv. 2018; 1(2): 19-23.	A associação de benzodiazepínicos e álcool pode ser fatal.
Faika Zanjani et al.	Concurrent alcohol and medication poisoning hospital admissions among older rural and urban residents	Am J Drug Alcohol Abuse. 2016 July ; 42(4): 422–430.	Os benzodiazepínicos foram os mais frequentemente envolvidos nas intoxicações (36,5%).
Schmitz	Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review	Ment Health Clin 2016;6(3):120-6	O álcool está envolvido em 1 em 5 mortes relacionadas com os benzodiazepínicos
Bach-Rojecky e Samarzija	Influence of ethanol on the myorelaxant effect of diazepam in rats	Acta Pharm. 2005; 55: 115–122	O etanol aumentou o efeito relaxante muscular do diazepam em ratos. Esse aumento, bem como a duração do efeito, dependiam da dose de etanol aplicada.

Auchewski et al.	Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos	Rev. Bras. Psiquiatr 26(1):.24-31, 2004.	Os resultados sugerem que o risco de interação com o álcool pode ser fatal.
Tanaka e Misawa	Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants – an update	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1998; 23: 331–336	Comprometimento de muitas funções motoras, sensoriais e neurológicas (interações farmacodinâmicas) e, possivelmente, morte súbita.

Fonte: a aluna (2020)

Quando se discute a interação do álcool com os benzodiazepínicos, na interação farmacocinética, o álcool acelera o esvaziamento gástrico, altera a biotransformação de fármacos ou sua excreção. Na interação farmacodinâmica, o álcool interfere em sítio de ação dos fármacos, por meio de modificação em receptores, neurotransmissores ou efetores. Pode ocorrer ainda a interação de efeito, que é aquela quando álcool reforça ou inibe os efeitos de outros fármacos, atuando em sítios diferentes e por mecanismos diversos, como por exemplo, sinergia dos efeitos de depressores do sistema nervoso central, como sedativos, opióides, anestésicos gerais (TORI et al., 2020).

O consumo excessivo entre álcool e benzodiazepínicos estão associados a efeitos adversos na saúde. Hirschtritt e et al., (2020) realizaram uma análise transversal com 2.089.525 pacientes ambulatoriais da Kaiser Permanente do norte da Califórnia, nos Estados Unidos, com histórico de abuso de álcool e consumo de benzodiazepínicos entre 1 de novembro de 2014 e 31 de dezembro de 2016. Os autores evidenciaram que o uso de benzodiazepínicos na atenção primária foi associado a idade avançada, sexo feminino, raça ou etnia branca, menor nível socioeconômico e consumo não saudável de álcool. As consequências a longo prazo do uso combinado entre essas substâncias incluem lesões cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais e neurológicas e exacerbação de condições psiquiátricas (HIRSCHTRITT et a., 2020).

Huang et al., (2018) buscaram conhecer a farmacocinética do alprazolam in vivo em experimentos em ratos envolvendo a administração simultânea de alprazolam e etanol, onde as interações entre ambos foram investigadas in vitro em microsomas

hepáticos humanos. Os autores utilizaram o docking molecular *in silico* para analisar a alteração na conformação de ligação do CYP3A4-alprazolam na coadministrado das substâncias. Os resultados demonstraram que o etanol pode aumentar a toxicidade do alprazolam ao inibir a atividade do CYP3A4, além de outros processos farmacocinéticos que também podem ser afetados.

Goroff e Farinelli (2018) buscaram compreender, por meio de de uma revisão de literatura, as implicações para serviços médicos de emergência em universidades dos Estados Unidos da ingestão entre benzodiazepínicos e álcool. A análise de dados evidenciou que os pacientes que consumiram uma sobredosagem de benzodiazepínicos e álcool concomitantemente apresentaram estado mental alterado, confusão, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia, ataxia e fala arrastada. Os autores reforçam a necessidade de se disseminar programas educacionais nas universidades a respeito do risco de abuso de álcool.

As interações entre álcool e medicamentos são observadas, de modo geral, em adultos, porém, Zanjani et al., (2016) avaliaram esses riscos em residentes acima de cinquenta anos de áreas rurais do Estado de Kentucky, nos Estados Unidos. Os autores buscaram nos registros eletrônicos de alta hospitalar de pacientes internados em cuidados intensivos com mais de 50 anos entre 2001 a 2012. 75% dos diagnósticos demonstraram envenenamento por medicamento onde os benzodiazepínicos foram os mais frequentemente envolvidos nas intoxicações com uma taxa de 36,5% dos casos.

Os benzodiazepínicos são mais comumente usados em combinação com opióides e álcool. Em uma revisão de literatura, Schmitz (2016) relata que no ano de 2008, aproximadamente 75 milhões de prescrições de benzodiazepínicos foram realizadas nos Estados Unidos. Mulheres adultas foram as maiores consumidoras. Para o autor, pacientes com histórico de abuso ou dependência de álcool e transtorno de personalidade antissocial parecem ter um risco particularmente elevado de abuso de benzodiazepínicos. Os estudos demonstraram que em combinação com os benzodiazepínicos e o álcool representa 24,7%, onde 1 em 5 indivíduos que abusam de álcool também consumiram excessivamente benzodiazepínicos. Os principais efeitos dessa interação são a depressão aditiva do sistema nervoso central (SCHMITZ, 2016).

A interação do etanol com os benzodiazepínicos pode levar a efeitos terapêuticos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, mas também pode aumentar os

efeitos indesejáveis, como sonolência, confusão, amnésia e coordenação prejudicada. O etanol tende a aumentar o efeito relaxante muscular do diazepam em ratos, onde o efeito dependeu da dose de etanol aplicada (BACH-ROJECKY, SAMARZIJA, 2005).

Com intuito de conhecer os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos, Auchewski et al., (2004) entrevistaram, com um questionário de perguntas abertas, 120 pacientes com idade média de 48 anos que procuraram as farmácias de Curitiba, no Paraná, para comprar benzodiazepínicos. O objetivo consistia em avaliar o conhecimento que esses indivíduos tinham a respeito dos efeitos colaterais e quais informações foram repassadas pelos seus médicos. 19% afirmou que não recebeu nenhuma orientação. Os que entrevistados que receberam orientações dos médicos afirmaram que dentre estas estavam o "não beber" (85%), cuidado para operar máquinas e dirigir veículos (46%) e o desenvolvimento de dependência (31%). Os autores constaram que a IM entre o etanol e os benzodiazepínicos preocupam os médicos devido aos seus efeitos depressores do SNC, que podem aumentar o risco de acidentes com automóveis e outras atividades psicomotoras.

Tanaka e Misawa (1998) constatarem que o metabolismo dos benzodiazepínicos é retardado quando combinadas com álcool, e depende da quantidade de etanol consumida, além da presença ou ausência de doença hepática e as diferenças na dosagem e administração dessas drogas. O etanol induz comprometimento agudo da distribuição de benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos. Isso resulta no comprometimento de muitas funções motoras, sensoriais e neurológicas, e possivelmente, morte súbita. Para os autores deve haver um maior esclarecimento aos pacientes a respeito das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre ambas as substâncias.

Fica evidente, por meio da análise dos resultados, que a interação entre benzodiazepínicos e o álcool ocorre tanto pelo modo farmacocinético quanto pelo farmacodinâmico. As consequências do consumo estão atreladas diretamente à quantidade da ingestão dessas substâncias. Os efeitos mais relatados dessa IM tendem a afetar o sistema nervoso central, desencadeando no usuário sedação, diminuição dos reflexos, ausência de coordenação motora e prejuízo da memória.

6 CONCLUSÃO

Para pacientes que são usuários de fármacos da classe dos benzodiazepínicos o consumo diário de álcool pode representar um perigo à saúde. Mesmo que ingerido em pequenas quantidades, a interação medicamentosa é uma resposta quando se aborda o consumo concomitante dessas duas substâncias, onde o álcool tende a potencializar a ação do benzodiazepínico e pode ser prejudicial para o indivíduo devido à redução drástica da atividade do SNC. Os prejuízos evidenciados pela IM entre benzodiazepínicos e álcool nesse estudo foram: diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória, a desinibição paradoxal, a tolerância e dependência e a potencialização do efeito depressor, além da possibilidade de overdoses e óbito. Outro importante fator que se pode observar é o uso relacionado destas drogas por adultos e pelo gênero feminino. Desta forma, compreende-se que de modo geral, essa IM deve ser informada de modo explícito pelo profissional médico ou até mesmo pelo farmacêutico quando houver a prescrição de qualquer medicamento da classe dos benzodiazepínicos, uma vez que o conhecimento sobre o funcionamento da droga é fundamental em qualquer tratamento de saúde. Tendo em vista as atualizações na indústria farmacêutica em relação ao tratamento de distúrbios da mente, sugere-se como estudo futuro, a abordagem sobre a interação entre o álcool e medicamento da classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) devido ao aumento do consumo nos últimos anos.

7 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. C.; CAMPOS, J. A. D. B. Consumo de álcool por adultos brasileiros: uma revisão da literatura. *Revista Ciência Et Praxis*. Vol 6, Núm 12, Pág. 7-12. 2013.
- AMARAL, D. M. D.; PERASSOLO, M. S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*. 33(1), 2012.
- AUCHEWSKI, L. et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo. 26(1): 24-31, 2004.
- BACH-ROJECKY, L.; SAMARZIJA, L. Influence of ethanol on the myorelaxant effect of diazepam in rats, *Acta Pharm*. 55: 115–122, 2005.
- BANDEIRA, V. A. C.; OLIVEIRA K. R. Potenciais interações entre medicamentos usados na síndrome metabólica. *Scientia Medica*. 24(2):156–64, 2014.
- BECKER, D. E. Adverse drug interactions. *American Dental Society of Anesthesiology*, v. 58, n. 41, p. 41, 2011.
- BARBOSA, K. L.; MEDEIRO, K. C. S. INTERAÇÃO medicamentosa: um agravo à saúde fragilizada. *Rev. Aten. Saúde*. 16(58):84-92, 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. VIGITEL BRASIL 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2017, Brasília – DF. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_>. Acesso em: 10 de out. de 2020.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.
- CARVALHO, E.F. de et al. Perfil de dispensação e estratégias para uso racional de psicotrópicos. 45f. Monografia (Linhas de Cuidado em Enfermagem) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.
- CEDRAZ, K. N.; JUNIOR, M; C; S. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med*. abr-jun;12(2), 2014.
- CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE SAÚDE E ÁLCOOL - CISA. Alcool e a saúde dos brasileiros – Panorama - 2019. CISA, 2019. Disponível em: <https://cisa.org.br/images/upload/Panorama_Alcool_Saude_CISA2019.pdf>. Acesso em: 8 de out. de 2010.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA – SP. Conselho Regional de Farmácia de São Paulo. Álcool x medicamentos. São Paulo, 2012. Disponível em:

<<http://portal.crfsp.org.br/index.php/noticias/3622-alcool-x-medicamentos.html>>. Acesso em: 7 de out. De 2020.

GOROFF, D.; FARINELLI, A. Benzodiazepine and alcohol co-ingestion. *J Coll Emerg Med Serv.* 1(2): 19-23, 2018.

GUDIN, J. A. et al. Risks, Management, and Monitoring of Combination Opioid, Benzodiazepines, and/or Alcohol Use. *Postgrad Med.* 125(4): 115–130, 2013.

HIRSCHTRITT, M. E. et al. Benzodiazepine and unhealthy alcohol use among adult outpatients. *Am J Manag Care.* 25(12): e358-e365, 2019.

HUANG, Z. et al. Influence of ethanol on the metabolism of alprazolam. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 14(6):551-559, 2018.

LANÇA, T. M. N. Interações medicamentos - Álcool com relevância clínica no ambulatório. 86 f. Tese (Mestrado) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2014.

MARTINS, O. A. Efeito do consumo de bebidas alcoólicas no organismo – uma revisão. *Revista Eletrônica de Educação e Ciência (REEC).* Vol. 3, Núm. 2. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global status report on alcohol and health 2018. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde, 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>>. Acesso em: 9 de out. de 2020.

SCHMITZ, A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin* ;6(3):120-6, 2016.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista brasileira de enfermagem [online].* 63(1);136-140, 2010.

SILVA, T. F. B. X.; CARVALHO, A. R. Interações medicamentosas no âmbito hospitalar e a atuação do farmacêutico nesse cenário. *Revista Saúde e Desenvolvimento,* 12(13), 2018.

TANAKA, E.; MISAWA, S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants – an update. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 23, 331–336, 1998.

TORI, M. E.; LAROCHELLE, M. R.; NAIMI, T. S. Alcohol or Benzodiazepine Co-involvement With Opioid Overdose Deaths in the United States, 1999-2017. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4), 2020

ZANJANI, F. et al. Concurrent alcohol and medication poisoning hospital admissions among older rural and urban residents. *Am J Drug Alcohol Abuse;* 42(4): 422–430, 2016.

YUNES, L. P.; COELHO, T. DE A.; ALMEIDA, S. M. Principais Interações Medicamentosas Em Pacientes Da Uti-Adulto De Um Hospital Privado De Minas Gerais. R Bras Farm Hosp Serv. 2(61):23-6, 2011.