

Capítulo 03

BENZODIAZEPÍNICOS E AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO USO CONCOMITANTE COM O ÁLCOOL

CAROLINE RAFAELI FELIPPI¹
ANGELA REKSIDLER BRAGA²

1. *Discente – Farmácia no Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba (UniSantaCruz)*
2. *Docente – Farmácia no Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba (UniSantaCruz)*

Palavras Chave: Benzodiazepínicos; Álcool; Interação farmacológica



INTRODUÇÃO

Os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC) são denominados psicofármacos, influenciam vidas de todos, todos os dias. São agentes de valor terapêutico inestimável, pois podem exercer efeitos psicológicos e fisiológicos específicos. Neste grupo de medicamentos estão incluídos os ansiolíticos e os antidepressivos (HILAL-DANDAN & BRUNTON, 2015).

Os benzodiazepínicos (BZDs) são psicofármacos ansiolíticos utilizados para o tratamento de quadros ansiosos, de insônia, de agressividade e de convulsões, dentre outras ações, agindo com efeitos depressores sobre o SNC e estão entre as drogas mais utilizadas no mundo, inclusive no Brasil (LEONARDI *et al.*, 2017).

O Brasil é um dos países que mais consomem os BZD e seu uso pode ser considerado seguro, exceto se associado ao consumo de álcool ou a utilização de outros medicamentos depressores do SNC. Embora possa provocar tolerância e dependência química (SANTOS *et al.*, 2016). Os BZDs foram submetidos a prescrição de controle especial no Brasil a partir do ano de 1998 através da portaria 344/98, considerados medicamentos psicotrópicos e inseridos na lista B1, com notificação de receita B (cor azul), e sinalizados nas caixas pela tarja preta (BARROS *et al.*, 2016).

O consumo de bebidas alcoólicas é de uso frequente pela sociedade. Entretanto, quando o uso de medicamentos é associado a substâncias como o álcool pode resultar em um tratamento não eficiente e sob riscos de padecer frente às possíveis interações que resultem (NETO, 2018). As interações entre álcool e medicamentos podem ser variadas, a ingestão do álcool, presente nas bebidas alcoólicas, em pequenas ou grandes quantidades, pode inibir ou induzir os mecanismos de ação de fármacos podendo intervir na eficácia de alguns medicamentos e

acentuando os seus efeitos adversos (SILVA, 2017).

Visando abordar a problemática sobre qual a relação entre o uso de bebidas alcoólicas durante o regime farmacoterapêutico com BZDs, o presente trabalho tem o objetivo de levantar informações farmacológicas de como essa junção pode impactar direta ou indiretamente na realidade da população em tratamento com esses ansiolíticos.

MÉTODO

Nesse sentido, o objetivo dessa pesquisa foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de bebidas alcoólicas durante o regime farmacoterapêutico com BZDs. De forma mais específica, buscou-se analisar as características farmacológicas principais dos BZDs, a associação do uso conjunto dos BZDs com o álcool e as suas consequentes interações farmacológicas. Trata-se pesquisa bibliográfica do tipo narrativa e de natureza descritiva e explicativa, utilizando o método de pesquisa bibliográfica, pela possibilidade de analisar referências publicadas em estudos já realizados.

Para a busca de artigos foram utilizadas as bases bibliográficas PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Foram utilizados os descritores: benzodiazepínicos, álcool e interação farmacológica. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Características da classe dos BZDs,

farmacodinâmica dos BZDs, farmacocinética dos BZDs, Efeitos colaterais dos BZDs e Interações entre BZDs e álcool.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

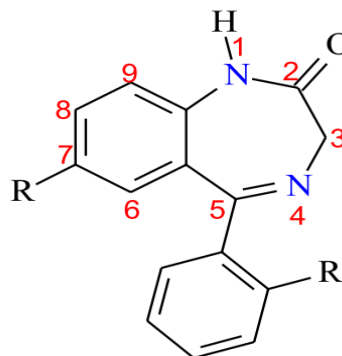
Características da classe dos BZDs

No período de 1970 e 1980, os ansiolíticos BZDs ganharam popularidade por apresentarem grande potência contra ansiedade, insônia, agressividade e convulsões, além de demonstrarem uma baixa toxicidade e serem aparentemente seguros, sendo uns dos medicamentos mais prescritos no mundo (AZEVEDO *et al.*, 2016).

A classe dos BZDs pode ser classificada como depressores do SNC, ou seja, diminuem a atividade do mesmo, deixando a pessoa lenta, sem ação e reação, estando propício à sedação, gerando sonolência, relaxamento muscular, diminuindo assim os sintomas de ansiedade (COUTINHO *et al.*, 2015).

Os compostos orgânicos heterocíclicos representam uma importante fonte para obtenção de fármacos, o anel 1,4-diazepínico é formado por sete membros e possui dois átomos de nitrogênio em sua estrutura e tem grande importância química e biológica. Os BZDs compreendem uma importante classe de diazepínicos e estruturalmente consistem em um anel de benzeno fundido a anel 1,4-diazepínico (**Figura 3.1**) (DE MORAIS *et al.*, 2023). Os BZDs fundamentais possuem um substitutivo 5-arila (anel C) e um anel 1-4 -diazepina, o termo acabou significando 5-aril-1,4-benzodiazepinas. As características do BZDs: ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes resultam nas diferentes substituições nos radicais que produzem as distintas benzodiazepinas (SILVA, 2012; MENEZES & TRISTÃO, 2019).

Figura 3.1 Estrutura química da molécula de 1,4-benzodiazepínico substituída



Fonte: DE MORAIS *et al.*, 2023

Farmacodinâmica dos BZDs

O responsável por toda ação dos BZDs é o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O mecanismo de ação dos BZDs consiste na ligação com os receptores tipo GABA_A. O GABA_A possui uma estrutura pentamérica formada por cinco subunidades de glicoproteínas transmembranas, organizadas para formar um poro iônico central, criada pela combinação de 19 subunidades heterólogas ($\alpha 1-6$, $\beta 1-4$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ , $\rho 1-3$). A combinação mais frequente de subunidades do GABA_A é 2α , 2β e 1γ (MENEZES & TRISTÃO, 2019). Quando o GABA se fixa em seu receptor, principia a abertura do canal iônico central, permitindo a entrada de Cloreto (Cl⁻). Os BZDs modulam os efeitos do GABA, ligando-se a um sítio alostérico e específico de alta afinidade do GABA_A e amplia a frequência da abertura dos canais de Cl⁻, mas sem elevar a intensidade do influxo ou tempo da abertura. Como se liga alostericamente, o BZD só possui função se o GABA estiver ligado (RANG & DALE, 2015).

Os BZDs se ligam preferencialmente aos receptores que se localizam no córtex cerebral, em seguida nos receptores presentes no mesencéfalo e sistema límbico e com menor frequência nos receptores localizados na medula espinhal e no tronco cerebral. Dependendo do tipo,

do número de subunidades e da localização cerebral, os receptores quando ativados resultam em diferentes efeitos farmacológicos (PIETROVSKI & MAYER, 2012), por exemplo, os BZDs exercem um efeito ansiolítico através da inibição das sinapses no sistema límbico, uma região do SNC que controla o comportamento emocional e que possui uma grande quantidade de receptores GABA_A (GOLAN *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação e propriedades farmacológicas diferem quanto ao início, intensidade e duração dos efeitos, como podem explicar as propriedades farmacocinéticas de cada medicamento dessa classe (SILVA, 2012).

No SNC os receptores do GABA são bem distribuídos e refletem suas funções: no sistema límbico ocorre o efeito ansiolítico, na formação reticular os efeitos sedativos, nas regiões corticais e mesencefálicas ocorre o efeito anticonvulsivante e na medula o efeito é o relaxamento muscular (TENÓRIO, 2016), dessa forma, de acordo com os receptores e sua localização, os BZDs irão manifestar os seus respectivos efeitos farmacológicos (RANG & DALE, 2015).

Farmacocinética dos BZDs

Os BZDs apresentam diferenças de início, intensidade e duração de seus efeitos, e essas diferenças, em grande parte, são por causa das suas propriedades farmacocinéticas (BERNIK, 1999).

Os BZDs são rapidamente absorvidos, independente da via de administração. Também são altamente lipossolúveis e podem, com grande facilidade, ultrapassar a barreira hematoencefálica, possuindo um rápido início de ação no SNC, porém, também ultrapassam a barreira placentária e são excretados pelo leite materno podendo resultar em anomalias congênitas e problemas nos lactentes. Sua administração pode ser via oral, intravenosa, intramuscular, e

são absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI) (LINDNER, 2017; RANG & DALE, 2015).

De acordo com Nunes & Bastos (2016), os BZDs sofrem intenso metabolismo hepático, ocorrendo necessariamente a biotransformação em metabólitos mais hidrossolúveis para que sejam eliminados, contudo a sua meia-vida de eliminação vai depender da sua taxa de transformação metabólica.

O metabolismo dos BZDs ocorre majoritariamente no fígado através de dois mecanismos: oxidação, e conjugação. Os BZDs que são metabolizados por oxidação criam metabólitos ativos, e os metabolizados por conjugação não originam metabólitos ativos. Esses elementos associados ao metabolismo estabelecem a meia-vida plasmática dos BZDs (que os classifica como: BZDs de ação curta, intermediária e longa). Os BZDs são metabolizados no fígado pelas enzimas do citocromo P-450 (especificamente pelas isoenzimas 2C19 e 3A4) e as reações resultantes são a N-desalquilação e hidroxilação alifática, e por fim excretados pelos rins na forma conjugados de glicuronídeo na urina (MENEZES & TRISTÃO, 2019).

Efeitos colaterais dos BZDs

Os BZDs são considerados seguros pois apresentam baixo risco de toxicidade, alto índice terapêutico e infrequentes casos de overdose, que ainda podem ser revertidos devido à existência de um eficaz antagonista, o flumazenil, que neutraliza os efeitos de uma superdosagem (NUNES & BASTOS, 2016).

Os efeitos colaterais comuns entre todos os BZDs incluem sonolência, letargia e fadiga. Em dosagens mais altas, coordenação motora prejudicada, tontura, vertigem, fala arrastada, visão embaçada, alterações de humor e pode ocorrer euforia em alguns casos. Os BZDs são eliminados lentamente do corpo, então doses repetidas ao longo de um período prolongado

podem resultar em acúmulo significativo nos tecidos adiposos, assim, alguns sintomas de superdosagem podem aparecer com o tempo (GRIFFIN *et al.*, 2013). Tolerância, dependência e abstinência são efeitos adversos associados ao uso prolongado (NUNES & BASTOS, 2016).

Em razão da incidência dos efeitos colaterais, principalmente os relacionados à depressão do SNC, restrições à utilização dos BZDs têm sido cada vez maiores. Entre as restrições de uso é importante salientar o risco da potencialização do efeito depressor pela interação com outras drogas depressoras, principalmente o álcool (AUCHEWSKI *et al.*, 2004).

Interações entre BZDs e álcool

Quando usados sozinhos, os BZDs apresentam um risco extremamente baixo de toxicidade aguda. No entanto, esses costumam ser usados com outros tipos de substâncias, incluindo substâncias com potencial de abuso, como o álcool (LONGO & JOHNSON, 2000).

O álcool é um líquido encontrado em bebidas alcoólicas, na forma de álcool etílico (C₂H₅OH) também chamado de etanol. Atua como depressor do SNC e difere dos demais depressores, porque é relativamente disponível para os adultos, uma vez que seu consumo em bebidas é legal e aceito nas sociedades para consumo de maiores de 18 anos. Ele ainda é capaz de mudar o equilíbrio entre as atuações excitatórias e inibitórias do cérebro, resultando em desinibição, ataxia e sedação após seu uso (HILAL-DANDAN & BRUNTON, 2015).

O álcool age em diferentes receptores, entre eles, o receptor GABA_A. A essa interação é dada a responsabilidade dos efeitos ansiolíticos e sedativos do álcool, sobre os efeitos do álcool na coordenação motora, na tolerância e na dependência (BRAGA *et al.*, 2017).

Embora o uso combinado de BZDs e álcool esteja relacionado a mortes por overdose, suicídio, acidente de trânsito entre outras fatalidades, faltam informações epidemiológicas sobre a verdadeira extensão do abuso combinado e sobre os padrões e prevalência do uso dessas duas drogas (FERNANDES, 2022). Recentemente algumas pesquisas apontam um grande aumento no consumo concomitante de BZDs e álcool durante a pandemia da Covid-19, que foi causado, principalmente, pelo isolamento social ocorrido durante esse período (BRITO & DE ABREU, 2021; GALLONI *et al.*, 2021).

O uso conjunto do etanol com BZDs potencializa os efeitos tóxicos desses medicamentos por interação sinergicamente levando a um aumento na depressão do SNC (LONGO & JOHNSON, 2000). Além disso, outros sintomas como insuficiência respiratória, perda de consciência, aumento da sonolência diurna, risco de quedas, comprometimento cognitivo, fraqueza muscular e até mesmo uma overdose fatal são efeitos adversos que podem ser potencializados pela interação entre medicamento e álcool (UCHIDA *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2021).

O etanol e os BZDs também sofrem interações farmacocinéticas que influenciam suas ações. De forma aguda, o álcool pode inibir o metabolismo dos BZDs, por exemplo, o uso agudo de etanol pode diminuir a depuração do diazepam em até 50% e aumentar sua absorção, aumentando seus níveis plasmáticos, resultando, dessa forma, em um aumento nos efeitos sedativos e na diminuição de desempenho psicomotor (GROBE, 2020).

As consequências a longo prazo da combinação de consumo de BZD e álcool são praticamente desconhecidas. Chan (1984) alertam para um potencial risco de um efeito teratogênico dos BZDs quando utilizados em associação com o álcool.

Diante dos fatos apresentados, salienta-se os importantes riscos à vida ocasionados pela combinação de uso do álcool com os BZDs e também se demonstra a necessidade urgente de mais pesquisas sobre essa interação, que têm se tornado cada vez mais frequente, sobre os riscos a curto e a longo prazo.

CONCLUSÃO

A presente pesquisa evidenciou as características farmacológicas principais dos BZDs, a associação do uso conjunto dos BZDs com o álcool e as suas consequentes interações farmacológicas. Os BZDs são psicofármacos ansiolíticos amplamente utilizados por serem medicamentos efetivos para o tratamento de distúrbios de ansiedade e por sua relativa segurança. Por serem considerados seguros esses costumam ser usados em associação ao álcool, por esse também apresentar efeitos ansiolíticos e sedativos e por seu consumo ser cultural e socialmente aceito.

Porém o uso dos BZDs juntamente com o álcool potencializa os efeitos sedativos do ansiolítico principalmente por apresentarem um perfil semelhante de ação depressora da atividade do SNC. Esses efeitos podem variar desde uma alteração comportamental até um quadro grave de depressão respiratória e risco de morte. Outro aspecto do uso combinado de álcool e BZD que exige atenção adicional é o efeito a longo prazo, para isso seriam necessárias mais pesquisas que possam avaliar as alterações comportamentais, farmacológicas e bioquímicas nos usuários e em seus descendentes.

Portanto, fica evidente a relação da combinação das duas drogas é altamente maléfica e é indiscutível que pacientes tratados com BZDs sejam alertados e orientados quanto aos riscos do uso conjunto com o álcool. Para isso evidenciamos o fato da necessidade de mais trabalhos sobre as interações medicamentosas, principalmente dos depressores do SNC, com o consumo de álcool.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUCHEWSKI, L. *et al.* Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 26, p. 24, 2004.
- AZEVEDO, A.J.P. *et al.* Consumos de Ansiolíticos Benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas Capitais Brasileiras. *Ciência e saúde coletiva*, v. 21, p. 83, 2016.
- BARROS, A.M. *et al.* A importância do farmacêutico no controle e dispensação de benzodiazepínicos. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v. 2, p. 13, 2016.
- BERNICK, M.A. coordenador. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*. São Paulo: EdUSP; (Coleção Faculdade de Medicina - USP, 4), 1999.
- BRAGA, D.A.O. *et al.* Abordagens farmacoterapêuticas para a adicção ao álcool. *Boletim Informativo Geum*, v. 8, n. 4, p. 12, 2017.
- BRITO, L.F. & DE ABREU, T.P. O aumento do consumo de álcool e de benzodiazepínico alprazolam no período da pandemia do COVID-19. *Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, p. 1791, 2021.
- CHAN, A.W. Effects of combined alcohol and benzodiazepine: a review. *Drug and alcohol dependence*, v. 13, p. 315, 1984.
- COUTINHO, A. *et al.* Perfil sócio demográfico de pacientes dependentes químicos acolhidos em uma comunidade terapêutica. *Revista Eletrônica de Enfermagem do Vale do Paraíba*, v. 1, 2015.
- DE MORAIS, J.G. *et al.* Importância Sintética e Biológica de Benzodiazepínicos: Uma Revisão Sistemática. *Revista Virtual de Química*, p. 1, 2023.
- FERNANDES, A.W.C. Achados eletroencefalográficos na associação álcool-benzodiazepínico. *Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Universidade Federal do Pará; Belém -PA*, 2022.
- GALLONI, L. *et al.* Consumo de psicoativos lícitos durante a pandemia de Covid-19. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 2, p. 1, 2021.
- GOLAN, D. *et al.* Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
- GRIFFIN, C. *et al.* Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner Journal*, v. 13, p. 214, 2013.
- GROBE, R. Interações Medicamentosas com Bebidas Alcoólicas: Quais Realmente Importam? *Boletim Informativo do CIM/CRF-PR*, 2020. Disponível em: <https://www.crfpr.org.br/uploads/revista/40868/oW51Na22QlsvGwB8p3AVe_e3e82yy2Zl.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- HILAL-DANDAN & R.; BRUNTON, L. organizador. *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman*. 2ª Edição. Porto Alegre: AMGH; 2015.
- LEONARDI, J.G. *et al.* Benzodiazepínicos e seus efeitos no sistema nervoso central. *Revista Saúde em Foco*, v. 9, p.684, 2017.
- LINDNER, P.M. Benzodiazepínicos: uma revisão quanto aos aspectos farmacológicos, ao risco, dependência e abuso. *Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente; Ariquemes-RO*, 2017.
- LONGO, L.P. & JOHNSON, B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *American Family Physician*, v. 61, n. 7, p. 2121, 2000.
- MARQUES, J.H.M. *et al.* Intoxicação medicamentosa por benzodiazepínicos. *Revista Científica*, v. 1, p. 1, 2021.
- MENEZES, C.S. & TRISTÃO, T. C. Benzodiazepínicos: Uma Revisão Sistemática. *Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente; Ariquemes-RO*, 2019.
- NETO, A.C.O. Interação Álcool X Medicamento: Uma Revisão Da Literatura. *Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande; Cuité-PB*; 2018.
- NUNES, B.S. & BASTOS, F.M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & ciência em ação*, v. 2, p. 71, 2016.
- RANG H.P. & DALE, M.M. autores. *Rang & Dale farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil; 2015.
- SANTOS, M.A. *et al.* Benzodiazepínicos: Prescrição Racional. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 13, p. 229, 2016.
- SILVA, R.S. Atenção Farmacêutica Ao Uso Indiscriminado De Benzodiazepínicos. *Monografia (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Estadual Da Zona Oeste; Rio de Janeiro: RJ*, 2012.
- SILVA, S.V.L. A Interação Do Álcool Com Medicamentos E Seus Efeitos No Organismo. *Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente; Ariquemes-RO*, 2017.
- TENÓRIO, F. organizador. *Instrumentação em Famacod dependência Volume Único*. Rio de Janeiro: Fundação Cecierj; 2016.
- UCHIDA, T. *et al.* Concomitant use of alcohol and benzodiazepine hypnotics in psychiatric outpatients: a cross-sectional survey. *International clinical psychopharmacology*, v. 34, p. 291, 2019.