

A interação do consumo de álcool com uso de clonazepam

The interaction between alcohol consumption and clonazepam use

La interacción del consumo de alcohol con el uso de clonazepam

Recebido: 02/05/2023 | Revisado: 16/05/2023 | Aceitado: 19/05/2023 | Publicado: 24/05/2023

Andreza Carla Rouxinol de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9744-9202>

Centro Universitário UniFavip, Brasil

E-mail: Andreza.grupoandrade@outlook.com

Carolayne Lima dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5692-0265>

Centro Universitário UniFavip, Brasil

E-mail: Carolaynesantosfarma@gmail.com

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário UniFavip, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

Resumo

As interações medicamentosas são fatores de riscos à saúde, podendo ser interações de medicamentos/medicamentos, interações alimento/medicamento e medicamentos/álcool. Estas interações podem atuar no efeito das substâncias, induzindo efeitos tóxicos ou inibindo o efeito terapêutico do medicamento. O álcool e os benzodiazepínicos possuem ação direta ao sistema nervoso central (SNC), ambos atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e atingem o GABA (Neurotransmissor Inibitório), provocando efeitos como sedação e depressão do SNC. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados: SciELO, PubMed, LILACS e Google Scholar. Nos períodos de 2013 a 2022. Utilizando os descritores: Interações Medicamentosas, Álcool, Benzodiazepínicos, Clonazepam, metabolismo do Álcool e metabolismo do Clonazepam, ambos combinados com operador AND booleano, encontrados nos idiomas português e inglês. Entretanto, o total de periódicos encontrados, 4.846 não cumpriram os critérios de elegibilidade, restando apenas 13 títulos para uma análise mais criteriosa acerca dos temas selecionados. Este estudo demonstrou que, o uso inadequado de benzodiazepínicos, em específico o Clonazepam, tem efeitos adversos, principalmente se associados a outras drogas como o álcool. O objetivo deste trabalho é apontar conhecimentos voltados ao uso inadequado do Clonazepam em conjunto com o consumo do álcool. Levando em consideração a necessidade da orientação do profissional de saúde, a fim de evitar possíveis erros no tratamento medicamentoso, que possam acarretar prejuízos maiores à saúde do paciente.

Palavras-chave: Interação; Clonazepam; Psicotrópicos; Benzodiazepínicos; Álcool.

Abstract

Drug interactions are health risk factors, and can be drug/drug interactions, food/drug and drug/alcohol interactions. These interactions can act on the effect of substances, inducing toxic effects or inhibiting the therapeutic effect of the drug. Alcohol and benzodiazepines have direct action on the central nervous system (CNS), both cross the blood-brain barrier (BHE) and reach GABA (Inhibitory Neurotransmitter), causing effects such as sedation and CNS depression. The bibliographic survey was carried out in the databases: SciELO, PubMed, LILACS and Google Scholar. In the periods from 2013 to 2022. Using the descriptors: Drug Interactions, Alcohol, Benzodiazepines, Clonazepam, Alcohol Metabolism and Clonazepam Metabolism, both combined with Boolean AND operator, found in Portuguese and English. However, of the total number of journals found, 4,846 did not meet the eligibility criteria, leaving only 13 titles for a more careful analysis of the selected topics. This study demonstrated that the inappropriate use of benzodiazepines, in particular Clonazepam, has adverse effects, especially if associated with other drugs such as alcohol. The objective of this work is to point out knowledge aimed at the inappropriate use of Clonazepam in conjunction with the consumption of alcohol. Taking into account the need for the guidance of the health professional, in order to avoid possible errors in drug treatment, which may result in greater damage to the health of the patient.

Keywords: Interaction; Clonazepam; Psychotropics; Benzodiazepines; Alcohol.

Resumen

Las interacciones medicamentosas son factores de riesgo para la salud, que pueden ser interacciones de medicamentos/medicamentos, interacciones alimento/medicamento y medicamentos/alcohol. Estas interacciones pueden actuar sobre el efecto de las sustancias, induciendo efectos tóxicos o inhibiendo el efecto terapéutico del medicamento. El alcohol y las benzodiazepinas tienen una acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC), ambos atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanzan el GABA (Neurotransmisor Inhibitorio), provocando efectos como sedación y depresión del SNC. La encuesta bibliográfica se realizó en las bases de datos: SciELO, PubMed, LILACS y Google Scholar. En los períodos de 2013 a 2022. Utilizando los descriptores: Interacciones medicamentosas, Alcohol, Benzodiazepinas, Clonazepam, metabolismo del alcohol y metabolismo de Clonazepam, ambos combinados con el operador AND booleano, que se encuentran en los idiomas portugués e inglés. Sin embargo, del total de revistas encontradas, 4.846 no cumplieron los criterios de elegibilidad, quedando solo 13 títulos para un análisis más cuidadoso de los temas seleccionados. Este estudio demostró que el uso inadecuado de benzodiazepinas, en concreto Clonazepam, tiene efectos adversos, especialmente si se asocia con otras drogas como el alcohol. El objetivo de este trabajo es señalar conocimientos dirigidos al uso inadecuado de Clonazepam junto con el consumo de alcohol. Teniendo en cuenta la necesidad de la orientación del profesional de la salud, con el fin de evitar posibles errores en el tratamiento farmacológico, que puedan provocar mayores daños a la salud del paciente.

Palabras clave: Interacción; Clonazepam; Psicotrópicos; Benzodiazepínicos; Alcohol.

1. Introdução

A interação medicamentosa é um fator de riscos à saúde, desde interações de medicamentos e outros medicamentos, como as interações de medicamentos com o álcool. Estas interações podem afetar o efeito das substâncias, induzindo efeitos tóxicos ou inibindo o efeito terapêutico do medicamento, de acordo com as dosagens que são habitualmente ingeridas ou das substâncias envolvidas. (Jacauna & Junior, 2021).

Entre os medicamentos prescritos para o tratamento de ansiedade e depressão, o clonazepam está entre as substâncias mais utilizadas. Tendo um número de 1.340 e 1.201 de prescrições entre 2019 e 2020 (Savala & Junior, 2022). Por ser uma substância que causa dependência, deve ser utilizado com cautela e por um menor período possível. (Barbosa et al., 2021).

Há relatos que após a implantação do SNGC ficou mais fácil identificar entre quantidades de classes benzodiazepínicas, prescrições e dispensação a população, porém, mesmo após essa ferramenta, ainda há possibilidade de dispensação dessa classe, sem receituário médico, evidenciando um total que varia entre 3,3 e 4,4% dessa falha. Diante desses dados, constatou-se que a cada 10.000 moradores de capitais brasileiras, uma variante de 36 pessoas utiliza ao menos, uma dose diária de um BZD. (Azevedo et al., 2016).

O consumo excessivo do álcool é caracterizado pela perda de controle sobre sua ingestão, ocasionando alterações em regiões cerebrais como lentidão de reflexos sensorio-motores e perturbação da fala. Estão relacionadas com atividades comportamentais do controle do estresse e da emotividade (Grobe, 2020). O álcool está associado a diversos neurotransmissores, causa desregulação do receptor GABA diminuindo a quantidade deles, essa desregulação faz com que a pessoa necessite aumentar a quantidade da substância ingerida, pois a redução do receptor resulta em abstinência. (Digital, 2020). Seus mecanismos de ações em nível do neurotransmissor estão mediados por dois tipos de reforços: Reforço positivo que está relacionando com atividades da dopamina, serotonina, GABA e endocanabinóides e reforço negativo que tem o aumento da liberação de corticotropina e da regulação da transmissão do GABA. Para o tratamento de abstinência, podem ser utilizados benzodiazepínicos como o clonazepam, atuando no aumento de funcionamento do efeito do GABA. Este tratamento deve ser feito a nível ambulatorio, pois sua interação com álcool pode causar danos gravíssimos, como por exemplo, overdose. Além de seu uso prolongado causar dependência e tolerância cruzada com ao álcool (Witkiewitz et al., 2019).

O álcool e os benzodiazepínicos possuem ação direta ao SNC. Ambas, atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) a fim de atingir o GABA (Neurotransmissor Inibitório) onde provocam diversas ações como sedação e depressão do Sistema Nervoso Central. A interação entre essas duas drogas se dá pelo fato da depressão do Sistema Nervoso Central ser

dupla/potencializada permitindo assim uma maior sedação, coordenação motora comprometida, riscos de depressão respiratória podendo causar eventos cardiovasculares entre outros riscos à saúde (Edinoff et al., 2021).

O objetivo deste trabalho é destacar os conhecimentos acerca do uso de benzodiazepínicos como o Clonazepam e o uso do Álcool em conjunto, para que possamos identificar às formas viáveis de evitar os erros em tratamentos medicamentosos, que possam gerar problemas maiores a saúde de pacientes, onde a faixa etária destes é a meia idade, principalmente adultos e idosos.

2. Metodologia

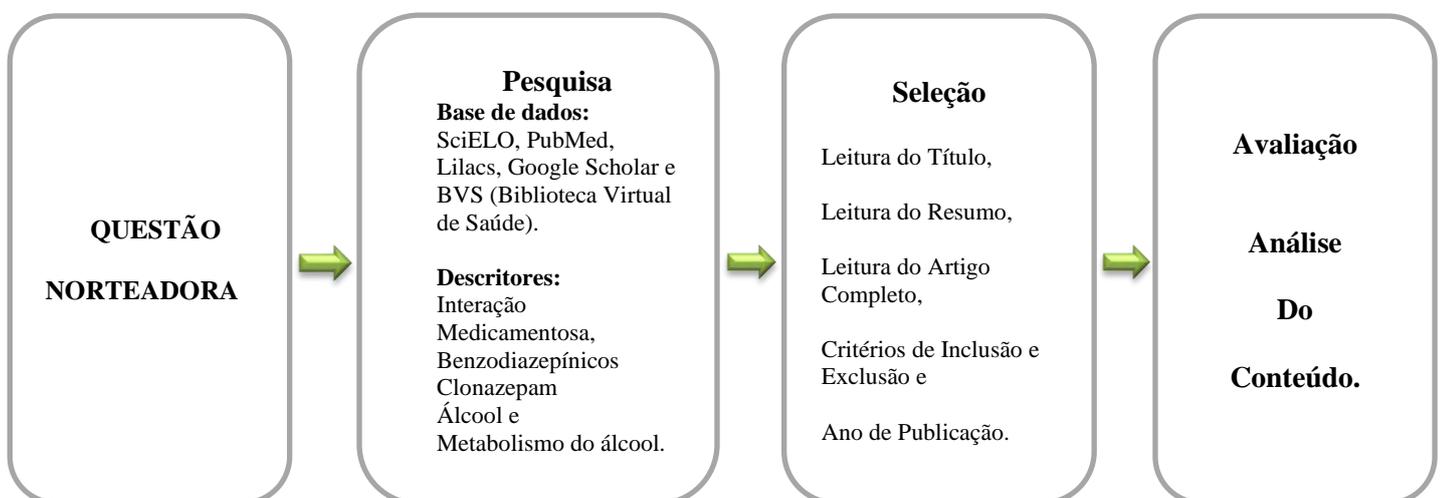
Trata-se de uma pesquisa revisão integrativa. Método desenvolvido por Jackson (1980). Para o desenvolvimento foi criada uma pergunta norteadora: O uso do Clonazepam e o que ele causa a saúde de quem o consome com outras drogas como o Etanol (Álcool).

As fontes de pesquisa foram selecionadas a partir de uma busca criteriosa em artigos científicos de base de dados como: SciELO, PubMed, Lilacs, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram artigos dos anos de 2013 a 2022, utilizando os descritores: Interações Medicamentosas, Álcool, Benzodiazepínicos, Clonazepam, metabolismo do Álcool e metabolismo do Clonazepam, ambos combinados com operador AND booleano, encontrados nos idiomas português e inglês. Foram excluídos artigos que não atendem a temática do tema em estudo, artigos e periódicos anteriores as datas 2013, artigos duplicados e artigos que não abordassem o conteúdo relacionado ao tema deste trabalho.

Com base nos dados selecionados, foram escolhidos 48 artigos científicos, entre esses, foram excluídos 36, e utilizados 13, onde os mesmos mantiveram os critérios de inclusão acerca de: Períodos atuais, que relatem o uso inadequado de medicamentos, interações medicamentosas, o que essas interações causam no corpo e na saúde, as diversas possibilidades de causar danos à saúde em caso do uso em conjunto de ambas as substâncias e a importância da orientação farmacêutica a pacientes que utilizam as mesmas.

As etapas para construção do conteúdo e resultados desta Revisão Integrativa como: Pergunta norteadora, pesquisa, seleção, avaliação, critérios, base de dados, desenvolvidas para uma melhor organização e orientação do tema abordado são visualizadas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de Desenvolvimento de Revisão.



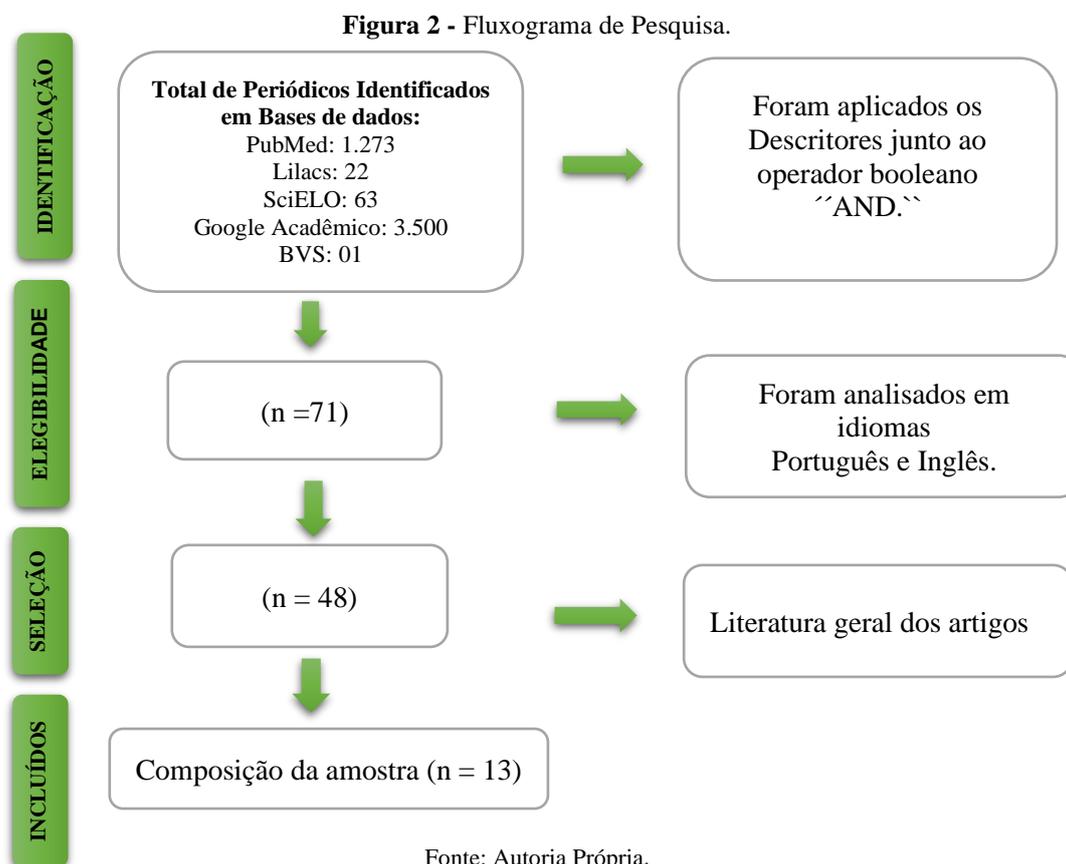
Fonte: Autoria Própria.

3. Resultados

Foram encontrados 4.858 artigos após inserção de descritores, destes, 1.273 no PubMed, 63 SciELO, 22 Lilacs, 01 BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e 3.500 Google School. Entretanto, da quantidade total de periódicos encontrados, 4.846 não cumpria os critérios de elegibilidade pelo fato de não apresentarem um conteúdo completo para revisão e leitura, por serem pagos ou por não corresponderem aos conteúdos de interesse para desenvolvimento desse artigo. Diante dessas informações, restaram apenas 13 títulos e a partir destes, seguimos para uma análise mais criteriosa acerca dos temas selecionados. O fluxograma acima (Figura 1) evidencia os achados dentre os artigos para obtenção dos dados de análise e interpretação dos resultados finais para desenvolvimento dessa revisão de literatura, que através de 13 artigos sendo, 2 SciELO, 1 Lilacs, 4 PubMed, 5 Google Scholar e 1 BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) nos permitiu a observação acerca dos anos de cada um deles que se deu a partir 2013 até 2022 e relatam as interações medicamentosas em específico entre o Álcool e clonazepam, os números crescentes de uso deste medicamento e os perigos que causam para a saúde dos pacientes que fazem o tratamento e utilizam bebidas alcoólicas. Os idiomas de publicação dos periódicos foram 9 em português e 4 em inglês.

As evidências indicam que, entre os artigos selecionados, há dados que apontam as mulheres e os idosos como o público que mais utiliza essa classe de medicamentos. A faixa etária desses indivíduos varia de 40 a 69 anos, sendo que metade desse grupo é composta por pessoas em idade reprodutiva. Acredita-se que essa tendência possa ser explicada pelo fato de que o estresse diário, decorrente da acumulação de diversas atividades cotidianas, resulte em fadiga e humor depressivo. É importante salientar que a maior parte das evidências foi obtida a partir de grupos que exercem atividades domésticas, em vez de estarem inseridos no mercado de trabalho (Mattos et al., 2021).

Durante o estudo seletivo dos artigos analisados, foram verificados títulos e seus respectivos resumos, após leitura completa dos mesmos, selecionando-os de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e a partir dos dados, foram descritas a evolução dos resultados para obtenção desta revisão, sendo verificados na Figura 2.



Após a realização da pesquisa, informações foram extraídas dos artigos quanto a sua identificação, título, objetivos de pesquisa, citação dos autores e fontes utilizadas, e estão sendo apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados para amostra.

AUTORES E ANOS	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO	FONTE
JACAUNA, Jessica Scarlett Pereira, Omero Martins Rodrigues Junior (2021).	Cuidados farmacológicos na interação medicamentosa: clonazepam com álcool.	É uma abordagem dos efeitos que o clonazepam tem em relação à depressão, insônia e ansiedade. E como é prejudicial quando usado junto ao álcool.	O presente estudo reforça os perigos que a interação do clonazepam e álcool têm sobre o organismo e o SNC de quem faz tal uso, é visível o quanto a pessoa que consome, seja por prazer ou dependência, se torna mais vulnerável a certas doenças, podendo levar até a morte.	Revista: RSD journal - Research, Society And Development, Manaus. Google School.
LOPES, Josyany Melo; NASCIMENTO, Francisca Bruna Ramos do; BRAGA, Adriana Oliveira; SILVA JUNIOR, Adnaldo Vieira de Brito; ARAUJO, Sttefânia Vieira de Lira; LEITE, Yulla Klinger de Carvalho (2022).	Uso elevado de psicofármacos durante a pandemia da COVID-19: uma análise a partir de levantamentos epidemiológicos.	O objetivo do presente estudo foi realizar uma pesquisa sobre o consumo de ansiolíticos e antidepressivos (Psicofármacos) durante a pandemia da COVID-19.	Os dados aqui apresentados permitem uma compreensão acerca do exagerado uso de psicofármacos, bem como dos impactos da pandemia na saúde mental dos brasileiros. Com tais dados é possível ainda definir estratégias que auxiliem em ações de saúde pública em geral, que garantam a qualidade de vida da comunidade, sobretudo, no que diz respeito à utilização consciente de medicamentos.	Revista: RSD journal - Research, Society And Development. Google School.
BARBOSA, Gean Cardoso Leite; FERRAZ, Jamille Leal; ALVES (2022).	Impactos de medicamentos benzodiazepínicos na qualidade de vida de pessoas portadoras de transtorno de ansiedade generalizada.	O objetivo é analisar os impactos negativos e positivos dos medicamentos benzodiazepínicos na qualidade de vida de pessoas portadoras de transtorno de ansiedade generalizada.	O estudo desenvolvido com os portadores de TAG mostrou que, de fato, os benzodiazepínicos são efetivos no tratamento da doença, visto que promovem diminuição da ansiedade, melhora na qualidade do sono e apresentam início de ação rápido.	Revista: RSD journal -Research, Society And Development. Google School.
PIRES, Tabline D'Avila Oliveira; PAIVA, Maykon Jhuly Martins (2021).	O uso em excesso do clonazepam: atribuições do farmacêutico no uso consciente do medicamento.	O objetivo é evidenciar o uso abusivo do clonazepam e as contribuições do papel do profissional farmacêutico para o uso consciente do medicamento.	Conclui-se, portanto, que para o aprimoramento da conscientização do uso, é necessário o apoio multidisciplinar aos pacientes, ressaltando-se a importância dos farmacêuticos responsáveis pela correta e legal dispensação das prescrições.	Revista: RSD journal - Research, Society And Development. Google School.

LEITOLES, Paula Junia N. de Carvalho; LENHARDT, Maurício Machado; SILVA, Bruna Kuhn de Freitas; TENFEN, Adrielli (2021).	Interações fisiológicas causadas por medicamentos em exames bioquímicos de perfil renal e hepático.	O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre as possíveis interações fisiológicas causadas por medicamentos que alteram os biomarcadores de função renal e hepática.	Conclui-se que a importância do analista clínico é atentar-se aos cuidados pré-analíticos, já que a não observância aos medicamentos utilizados pelos pacientes, pode ser um agravante nos resultados laboratoriais errôneos e conseqüentemente prejuízo no quadro do paciente.	Revista: BJD -Brazilian Journal of Development. Google Scholar.
AZEVEDO, Ângelo José Pimentel de; ARAÚJO, Aurigena Antunes de; FERREIRA, Maria Ângela Fernandes. 2016.	Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do sngpc e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras.	O objetivo do artigo é conhecer a distribuição e a frequência de consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos, bem como avaliar a correlação entre consumo e características demográficas, epidemiológicas, econômicas e sociais.	O modelo explicativo adotado no presente estudo resultou do teste de diversas outras variáveis, a fim de explicar significativa parcela da variância do consumo de ansiolíticos. A ausência de determinantes no modelo escolhido, não unânimes, mas recorrentes em outros estudos, tal como o gênero, representado pela razão de sexo, pode ter motivação estatística.	National library of medicine. SciELO. Ciencia & Saúde Coletiva.
EDINOFF, Amber N.; NIX, Catherine A.; HOLLIER, Janice; SAGRERA, Caroline E.; DELACROIX, Blake M.; ABUBAKAR, Tunde; CORNETT, Elyse M.; KAYE, Adam M.; KAYE, Alan D (2021).	Benzodiazepines: uses, dangers, and clinical considerations. Neurology International.	Destacar as indicações para o uso de BZD, os perigos da abstinência de BZD, as preocupações com o declínio cognitivo associado ao uso de BZD e os estudos clínicos sobre esse declínio cognitivo e o tratamento dos sintomas de abstinência.	Muitos medicamentos foram testados como tratamento para abstinência, com poucos se mostrando eficazes em ensaios clínicos randomizados. Há espaço no corpo de pesquisa para exploração adicional de métodos alternativos de tratamento da abstinência que não incluam o próprio BZD.	National library of medicine. PubMed.
ELAMIN, Elhaseen e; A MASCLÉE, Ad; DEKKER, Jan; JONKERS, Daisy M. (2013).	Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. Nutrition Reviews.	Descrever os possíveis mecanismos do metabolismo do etanol, bem como os efeitos do etanol e seus metabólitos na barreira intestinal.	O etanol e seus metabólitos podem atuar de forma aditiva ou mesmo sinérgica in vivo. Portanto, estudos in vivo investigando os efeitos do etanol e seus subprodutos na permeabilidade dos intestinos: Delgado e grosso são necessários. E remodelação do citoesqueleto.	National library of medicine. PubMed (Oxford University Press OUP).
KIENITZ, Ricardo et al. (2022).	Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. Cns Drugs.	Fornece uma visão geral do conhecimento atual sobre a eficácia e tolerabilidade de diferentes BZDs.	Novas vias de entrega, como a administração intrapulmonar, parecem promissoras, mas requerem mais estudos antes do uso clínico. Para garantir o manejo terapêutico adicional, incluindo a	National Library of Medicine. PubMed.

			prevenção de potencial RSE e por razões de segurança, o estabelecimento de um cateter venoso periférico para a administração repetida de BZDs o mais cedo possível parece indispensável.	
LIANG, Jing et al. (2014).	Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of gaba receptors. Acta Pharmacologica Sinica.	O objetivo do desenvolvimento de medicamentos para AUD pode ser direcionado para reduzir a intoxicação alcoólica, reduzir a AWS e reduzir os desejos. As opções potenciais para medicamentos produzíveis incluem medicamentos tradicionais e medicamentos alternativos para o tratamento da dependência de álcool.	Os transtornos relacionados ao uso de álcool continuam a ser um problema de saúde em todo o mundo. A necessidade de pesquisas contínuas sobre tratamentos para AUD é urgente para fornecer aos pacientes opções mais eficazes com efeitos colaterais limitados.	National Library of Medicine. PubMed.
MATTOS, Magda de et al. 2020.	Perfil de consumo de benzodiazepínicos e condições de saúde dos usuários na estratégia saúde da família.	A partir dos resultados obtidos, é necessário repensar as políticas públicas de medicamentos evitando a medicalização desnecessária, principalmente da população feminina, estas, as maiores consumidoras de benzodiazepínicos.	Conclui-se que o consumo de benzodiazepínicos é prevalente em mulheres, na faixa etária de 40 a 59 anos, sedentárias e portadoras de doenças. O uso prolongado e crônico também foi caracterizado pelo tempo médio de utilização de 6,25 anos. O Clonazepam foi o mais consumido.	BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Lilacs.
NALOTO, Daniele Cristina Comino et al. 2016.	Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental.	Foi objetivo deste estudo, comparar as prescrições de benzodiazepínicos (BZD) em adultos e idosos quanto aos indicadores do uso apropriado.	Observou-se o uso inapropriado destes, em ambos os grupos e para a maioria dos critérios avaliados. Uma minoria das prescrições era racional ou estava adequada quanto ao tempo de uso, sendo observado o uso crônico do benzodiazepínico nos pacientes com transtornos depressivos e ansiosos.	Ciencia e saúde coletiva. SciELO.

Fonte: Autoria Própria.

4. Discussão

4.1 Principais efeitos das interações medicamentosas entre o consumo de álcool e o clonazepam.

A interação entre o consumo do álcool e clonazepam tem como efeito o aumento sedativo e hipnótico dos Benzodiazepínicos, causando toxicidade, em 20 a 30% no corpo. (Pires et al., 2021). O uso do Clonazepam pode aumentar a probabilidade de dependência, se utilizado por longos períodos, pelo fato de induzir tolerância das substâncias no corpo, causar dependência química, física e psicológica (Cordioli et al., 2015). O consumo do álcool em curto prazo causa desidratação e intoxicação e em longo prazo causa alterações no metabolismo do fígado e do cérebro, acarretando também dificuldade de realizações de atividades básicas por conta de suas ações neurofarmacológicas e psicológicas (Liang & Olsen, 2014).

A ingestão dessas duas substâncias pode inibir o efeito ou acelerar o metabolismo de ambas. Os efeitos adversos do Rivotril variam entre, dores de cabeça, depressão, vertigem, irritabilidade, perda de equilíbrio, infecções respiratórias, entre outros. Com a interação do etanol esses efeitos podem ser agravados de modo elevadíssimo podendo causar óbito (Jacauna & Junior, 2021).

Além de causar dependência química, física e psicológica se administrado por mais de seis meses pelo fato de induzir tolerância das substâncias no corpo (Pires et al., 2021).

Constatou-se que, em interações medicamentosas de benzodiazepínicos como o clonazepam, as reações são: Risco de doença respiratória crônica se utilizado por um tempo prolongado, causando, DR (Depressão Respiratória), risco de ataxia ou sedação, além disso, em idosos, tem a necessidade de monitorar a função hepática do paciente e realizar contagem de células sanguíneas tendo em média, a cada 50 pessoas, 46% sofrem em consequência dessas reações (Naloto et al., 2016).

4.2 Metabolismo de degradação e Mecanismo de interação.

O metabolismo da maioria dos fármacos ocorre no fígado, com a ajuda de um grupo de enzimas. Nos benzodiazepínicos acontece através da oxidação das enzimas CYP450(CYTOCROMO P450) da família dessas Monooxigenases, temos duas principais isoenzimas que participam desse processo de metabolismo: CYP3A4 e CYP2C19. (Silva et al., 2020).

Entretanto, essa ação ocorre através de mecanismos como: Oxidação influenciada pela idade (pois durante o envelhecimento, ocorre a diminuição de secreção gástrica, elevação do pH, entre outras mudanças naturais do corpo) e hepatotoxicidade que confere danos ao fígado, conjugação que é a glicação, momento em que o fármaco é conjugado a uma molécula de ácido glicurônico, sulfatação e acetilação (Pires & Paiva, 2021).

O metabolismo e a excreção da maioria dos fármacos ocorrem no citocromo hepático, através de enzimas classificadas como CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. As enzimas hepáticas começam a desenvolver sua atividade de acordo com a hepatotoxicidade dos medicamentos e a interação das enzimas com medicamentos pode causar diminuição ou aumento da ação dos fármacos (Leitoles et al., 2021).

O álcool possui seu metabolismo no fígado e no trato gastrointestinal, bem como esôfago, estômago e intestinos, como a cavidade oral através da enzima álcool desidrogenase que transforma a molécula do álcool em acetaldeído através da ação do citocromo P4502E1 ou CYP2E1 e a enzima aldeído desidrogenase converte o acetaldeído em acetato. (Figueira & Senna júnior, 2021). Parte do acetato produzido a partir do álcool atinge a corrente sanguínea e pode participar de outros metabolismos. A enzima CYP2E1 é responsável pela interação entre álcool e medicamentos. Há evidências comprovando que o álcool faz metabolismo de primeira passagem no fígado e no estômago, o que ocasiona uma redução de etanol na corrente sanguínea (Elamin et al., 2013).

Portanto, o mecanismo de interação do álcool e do clonazepam se dá pelo fato das duas substâncias conferirem efeitos depressores ao SNC Sistema Nervoso Central e estimularem o mesmo receptor, o GABA, dessa forma, os sintomas causados

pelo álcool e também pelo clonazepam, causam os mesmos efeitos: Sensação de relaxamento, sedação a depender da quantidade ingerida e pode afetar também a memória e coordenação motora. Portanto o uso de ambas em conjunto causa um efeito adicional das reações no corpo e no SN Sistema Nervoso (Jacauna & Junior, 2021).

O que causa a dependência ao indivíduo é a diminuição do neurotransmissor GABA, que com o passar do tempo, vai causando uma tolerância (Ato que ocorre com o uso das substâncias em questão, repetidas vezes), e os sintomas de abstinência são causados pela perda dos efeitos do GABA sobre o receptor GABAA (Lopes et al., 2022).

4.3 Principais interações fisiológicas e farmacológicas.

De acordo com os dados, foram obtidas as informações que o Clonazepam pode ser utilizado com outros agentes antiepiléticos. Porém essa inclusão deverá ter uma maior atenção em relação às substâncias que serão administradas. As mesmas deverão ser ajustadas nas doses de uso adequadas, para que não venha ocorrer eventos como sedação grave, apatia (casos em que um indivíduo é afetado em relação à sonolência). Dentro desse âmbito, a interação medicamentosa na farmacocinética pode ocorrer entre clonazepam e fenitoína, Fenobarbital, lamotrigina e valproato, essa interação reduz as concentrações plasmáticas do clonazepam, resultando em uma depuração maior do fármaco. Na interação farmacodinâmica foi destacado que o uso de clonazepam com ácido valproico pode gerar crises epiléticas, e em casos de uso da substância com álcool, causa uma sedação mais intensa e também pode causar depressão respiratória pelo fato do álcool ser um agente depressor de ação central no SNC, portanto, o álcool precisa ser evitado por pessoas que usam clonazepam (Eurofarma, 2023).

O mecanismo de ação do fármaco clonazepam dá-se por meio do receptor GABA em um aumento da frequência de abertura desse receptor e potencializa os efeitos do receptor GABA_A (Conhecidos por receptores ionotrópicos e são responsáveis pelos efeitos do ácido gama-aminobutírico) este é um aminoácido presente no cérebro que age como neurotransmissor. Desta forma, o clonazepam potencializa seu efeito, ligando-se ao sítio do canal GABA_A, o que permite que a substância cause um efeito calmante, sedativo, hipnótico, relaxante muscular e até amnésia (Kienitz et al., 2022).

As interações entre álcool e medicamentos são potencialmente perigosas, pois o consumo do álcool em si, pode diminuir o efeito do medicamento, ou até facilitar na produção de substâncias tóxicas ao corpo, danificando órgãos, e em alguns casos agravar efeitos secundários do medicamento como, por exemplo: Sonolência, cefaleia e náuseas. Em casos de associação do álcool com clonazepam, tem-se um risco ainda maior ao indivíduo, uma vez que ambas prejudicam tanto o fígado quanto o cérebro, pois a atuação das duas substâncias ocorre no mesmo receptor e causam os mesmos efeitos de reações ao corpo (Jacauna & Junior, 2021).

5. Considerações Finais

A realização deste estudo demonstrou que, o uso inadequado de benzodiazepínicos, em específico o Clonazepam, tem efeitos adversos, tanto associados ao metabolismo do próprio fármaco, como em interações relacionadas ao álcool, distúrbios psicológicos e físicos que causam aos seus usuários e os malefícios que essa interação causa no corpo humano.

A partir dos resultados adquiridos, necessita-se de outros estudos em torno dos mecanismos de ação dos benzodiazepínicos e dos mecanismos do álcool, constatou-se que não são todas as quantidades ingeridas que causam efeitos imediatos adversos, sendo tal fator dependente da quantidade e da frequência do uso de ambas as substâncias ingeridas. Entretanto, ainda são inexistentes as informações aprofundadas nesse assunto, havendo assim, a necessidade da continuação de estudos embasados nessa área farmacológica de interações medicamentosas. Outro ponto significativo é a abrangência da interação fisiológica dos mesmos, pois é um ponto muito importante a ser estudado.

Portanto, torna-se necessário o aprofundamento deste tema em estudos futuros, acerca de interações medicamentosas, mecanismo de ação, danos à saúde e os malefícios que a ingestão do álcool e benzodiazepínicos causa a saúde da população,

visando uma melhoria na quantidade de dados, a fim de cooperar com conhecimentos mais extensos para os profissionais de saúde, que possam promover uma melhor qualidade de vida dos pacientes, através da conscientização e uso racional de medicamentos.

Referências

- Azevedo, Â. J. P. de, Araújo, A. A. de, & Ferreira, M. Â. F. (2016). Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(1), 83–90. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.15532014>
- Barbosa, G. C. L., Ferraz, J. L., & Alves, L. A. (2021). Impactos de medicamentos benzodiazepínicos na qualidade de vida de pessoas portadoras de transtorno de ansiedade generalizada. *Research, Society and Development*, 10(15), 523101523202. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23202>
- Cordioli, A. V., Gallois, C. B., & Isolani, L. (2015). *Psicofármacos consulta rápida* (5a ed.). Artmed grupo A
- Digital, P. E. (n.d.). A influência do álcool no aparecimento de depressão e de ansiedade: uma revisão integrativa. *Plataforma Espaço Digital*. <https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/72101>
- Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurology International*, 13(4), 594–607. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>
- Elamin, E. E., Masclee, A. A., Dekker, J., & Jonkers, D. M. (2013). Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutrition Reviews*, 71(7), 483–499. <https://doi.org/10.1111/nure.12027>
- Eurofarma. (2023). Folheto informativo para pacientes sobre Clonazepam [Brochura]. Eurofarma.
- Figueira, B. G., & Senna Júnior, V. A. (2021). A importância da terapia medicamentosa com dissulfiram associado ao alcoolismo – uma revisão da literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências E Educação*, 7(10), 2035–2056. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2728>
- Grobe, R. (n.d.). *Boletim do centro de informação sobre medicamentos 4a edição/2020 interações medicamentosas com bebidas alcoólicas: Quais realmente importam?* https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/40868/oW51Na22QlsvGwB8p3AVe_e3e82yy2Z1.pdf
- Jacauna, J. S. P., & Junior, O. M. R. (2021). Cuidados farmacológicos na interação medicamentosa: clonazepam com álcool. *Research, Society and Development*, 10(15), e226101522771–e226101522771. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22771>
- Jackson, G. B. (1980). Methods for Integrative Reviews. *Review of Educational Research*, 50(3), 438–460. <https://doi.org/10.3102/00346543050003438>
- Kienitz, R., Kay, L., Beuchat, I., Gelhard, S., von Brauchitsch, S., Mann, C., Lucaciu, A., Schäfer, J.-H., Siebenbrodt, K., Zöllner, J.-P., Schubert-Bast, S., Rosenow, F., Strzelczyk, A., & Willems, L. M. (2022). Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00940-2>
- Leitoles, P. J. N. de C., Lenhardt, M. M., Silva, B. K. de F., & Tenfen, A. (2021). Interações fisiológicas causadas por medicamentos em exames bioquímicos de perfil renal e hepático/ Physiological interactions caused by drugs in biochemical tests of renal and hepatic profile. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 10329–10348. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-702>
- Liang, J., & Olsen, R. W. (2014). Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABAA receptors. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(8), 981–993. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.50>
- Lopes, J. M., Nascimento, F. B. R. do, Braga, A. O., Silva Junior, A. V. de B., Araujo, S. V. de L., & Leite, Y. K. de C. (2022). Uso elevado de psicofármacos durante a pandemia da COVID-19: uma análise a partir de levantamentos epidemiológicos. *Research, Society and Development*, 11(8), e47511831180. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31180>
- Mattos, M., Curcio, L., Souza, J., Alarcon, P., Santos, D., Goulart, L., & Castro, L. (2021). Perfil de consumo de benzodiazepínicos e condições de saúde dos usuários na estratégia saúde da família. *Revista da AMRIGS*, 65(549- 724), 1-5. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1391944/ao-2951.pdf>
- Naloto, D. C. C., Lopes, F. C., Barberato Filho, S., Lopes, L. C., Del Fiol, F. de S., & Bergamaschi, C. de C. (2016). Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(4), 1267–1276. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>
- Pires, T. D. O., & Paiva, M. J. M. de. (2021). O uso em excesso do clonazepam: atribuições do farmacêutico no uso consciente do medicamento. *Research, Society and Development*, 10(16), e315101623880. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23880>
- Savala, J. de L., & Junior, O. M. R. (2022). Dependência no uso prolongado dos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade em pacientes idosos: clonazepam versus diazepam. *Research, Society and Development*, 11(12), e500111234810–e500111234810. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34810>
- Silva, F. S., Sá, M. S., & Nascimento, P. M. (2020). *Manual de Farmácia - Farmacologia* (2nd ed.). SANAR.
- Witkiewitz, K., Litten, R. Z., & Leggio, L. (2019). Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Science Advances*, 5(9), eaax4043. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4043>