



Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados

Amanda Martins Viel¹; João Tadeu Ribeiro-Paes¹; Talita Stessuk²; Lucinéia dos Santos^{1*}

¹Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Letras, Departamento de Ciências Biológicas, Assis, SP, Brasil.

²Instituto Butantan (IPT), Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A prática de associações medicamentosas é comum em pacientes hospitalizados. Esta prática é muitas vezes necessária, principalmente em pacientes psiquiátricos, uma vez que, juntamente com as doenças neuropsiquiátricas, podem ocorrer outras comorbidades. Entretanto, esta prática pode favorecer a ocorrência de interações medicamentosas com consequente potencialização de diferentes efeitos adversos. Diante deste quadro, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a ocorrência de potenciais interações medicamentosas com os benzodiazepínicos, prescritos aos pacientes internados na Clínica Psiquiátrica do Hospital Regional de Assis – SP, a fim de gerar informações que contribuam para a eficácia do tratamento estabelecido ao paciente. Para isso, foi realizada uma análise de 100 prescrições médicas, nas quais foram avaliadas as possibilidades de ocorrência de interações medicamentosas entre os diferentes fármacos da classe dos benzodiazepínicos administrados concomitantemente, bem como com outras classes de fármacos. Por meio deste estudo, verificou-se que das 100 prescrições médicas analisadas 93 apresentaram a possibilidade de ocorrência de interações farmacológicas entre benzodiazepínicos e com outras classes de fármacos, totalizando 356 possíveis interações. Desse total, destacam-se as associações dos benzodiazepínicos com os antipsicóticos, anti-histamínicos, antiepilépticos e antidepressivos, as quais podem potencializar a manifestação de inúmeros efeitos adversos, em destaque, a exacerbação do efeito depressor do sistema nervoso central, com repercussões que podem variar desde a manifestação clínica leve até risco de êxito letal. Neste contexto, busca-se com este trabalho contribuir para uma melhor compreensão, reconhecimento e intervenção precoce ou profilática em situações clínicas decorrentes de interações farmacológicas entre diferentes classes de fármacos com os benzodiazepínicos. Palavras-chave: Benzodiazepinas. Ansiolíticos. Interações de medicamentos. Prescrições.

Autor correspondente: Lucinéia dos Santos, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências e Letras, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Avenida Dom Antônio, 2100 – Bairro: Parque Universitário – CEP: 19.806-900 – Assis – São Paulo – Brasil. E-mail: lucineia@assis.unesp.br

INTRODUÇÃO

A associação medicamentosa é uma prática rotineira em ambientes hospitalares. Essa conduta é comumente necessária para que se possa tratar a patologia de base que motivou a internação do paciente, bem como possíveis comorbidades associadas (Marcolin *et al.*, 2004; Moura *et al.*, 2007). Esta prática, entretanto, implica muitas vezes na redução da eficácia terapêutica, e no significativo aumento da incidência de reações adversas (Basile & Basile, 2002; Marcolin *et al.*, 2004; Cruciol-Souza & Thomson, 2006; Baxter, 2010), podendo comprometer o quadro clínico e elevar a taxa de hospitalização (Patel *et al.*, 2007; Kongkaew *et al.*, 2008).

Os benzodiazepínicos surgiram na década de 60 e rapidamente se tornaram medicamentos amplamente empregados por apresentarem uma ação benéfica em doenças neuropsiquiátricas (Mendonça & Carvalho, 2005; Sadock & Sadock, 2007; Silva, 2010; Rang *et al.*, 2011; Brunton *et al.*, 2012). Em 2005, um levantamento domiciliar realizado no Brasil sobre o uso de drogas psicotrópicas revelou que 5,6% da população estudada se utilizava desses medicamentos (SENAD, 2011).

Em função do efeito depressor dos benzodiazepínicos no sistema nervoso central (SNC), uma interação farmacodinâmica potencialmente perigosa ocorre quando há associação com outros fármacos que potencializam a sedação e podem levar à depressão respiratória, como os barbitúricos, os antidepressivos tricíclicos, os tetracíclicos, os antagonistas dos receptores da dopamina, os opióides e os anti-histamínicos (Sadock & Sadock, 2007; Guimarães, 2010; Silva, 2010). Vários estudos têm mostrado que o clonazepam, um benzodiazepínico, associado ao lítio e a antipsicóticos pode desencadear ataxia e disartria (Sadock & Sadock, 2007).

Interações farmacocinéticas também contribuem para a potencialização dos efeitos depressores dos benzodiazepínicos. Por inibir o seu metabolismo hepático, a cimetidina, os inibidores da bomba de

prótons, o dissulfiram, a isoniazida, os estrógenos e os anticoncepcionais orais provocam aumento das concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos, tais como o diazepam e o clordiazepóxido (Sadock & Sadock, 2007; Guimarães, 2010; Silva, 2010).

Assim, considerando que em ambientes hospitalares as interações medicamentosas ocorrem na ordem de 5,4% a 69,7% (Moura *et al.*, 2007), buscou-se com este trabalho avaliar nas prescrições médicas (receitas), emitidas aos pacientes internados na Clínica Psiquiátrica do Hospital Regional de Assis-SP (HRA-SP), a ocorrência de possíveis interações medicamentosas entre os benzodiazepínicos com outras classes de fármacos e entre os próprios benzodiazepínicos, relatando os possíveis mecanismos de ação e efeitos adversos resultantes destas associações. Busca-se dessa forma, contribuir para uma melhor compreensão, reconhecimento e intervenção clínica precoce ou profilática decorrentes de possíveis manifestações clínicas causadas por interações farmacológicas entre diferentes classes de drogas com os benzodiazepínicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Descrição da amostra e caracterização do Hospital Regional de Assis-SP

O estudo foi desenvolvido na Farmácia Hospitalar do HRA-SP. Este hospital foi inaugurado e aberto para atendimento da população em 21 de setembro de 1991 e, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), atende aproximadamente 200 mil habitantes de Assis e região. O HRA-SP dispõe de um total de 115 leitos de internação hospitalar nas diversas especialidades e, em 2010, ficou em nono lugar entre os melhores do Estado de São Paulo, em uma avaliação realizada pelo SUS (Hospital Regional de Assis, 2014).

Durante o período de janeiro a maio de 2011, foram analisadas 100 prescrições médicas que continham um ou mais medicamentos benzodiazepínicos, emitidas aos pacientes internados na Clínica Psiquiátrica do HRA-SP, que possui 16 leitos (Hospital Regional de Assis, 2014). Para maior confiabilidade dos dados, o número de prescrições analisadas foi determinado em consideração aos parâmetros numéricos fornecidos pelo próprio hospital, quanto à taxa de ocupação (81,46%), o tempo médio de permanência (17,49 dias) e o intervalo de substituição (1,45 dias) dos leitos oferecidos na Clínica Psiquiátrica, bem como a estimativa do número de pacientes internados (102) no período estabelecido para a realização do estudo.

Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade e ao sigilo das informações, de acordo com as determinações feitas pela Resolução nº 466/2012 do Comitê de Ética do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012). A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRA-SP, sob o protocolo nº 485/2010.

Classificação dos medicamentos

Os medicamentos analisados em cada prescrição médica foram listados por seus nomes genéricos e classificados obedecendo ao sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2014). No sistema de classificação ATC, as substâncias são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas.

Os medicamentos que não constavam no banco de dados da ATC foram classificados conforme o Guia Farmacoterapêutico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (2009).

Análise de interações medicamentosas

Foram propostos os seguintes indicadores para análise e avaliação das prescrições médicas:

- classificação dos medicamentos prescritos;
- número de potenciais interações medicamentosas entre os benzodiazepínicos prescritos concomitantemente com outras classes de fármacos;
- diferentes classes dos medicamentos prescritos que podem sofrer possíveis interações medicamentosas com os benzodiazepínicos;
- número de potenciais interações medicamentosas entre os próprios benzodiazepínicos;
- análise de potenciais interações medicamentosas quanto à gravidade e possíveis efeitos nocivos. Esta foi realizada por meio da base de dados do site Drugs.com e de revisão na literatura (Basile & Basile, 2002; Sadock & Sadock, 2007; Fonseca, 2008; Silva, 2010; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012). De acordo com o site Drugs.com (Drugs, 2014) as interações são classificadas em: 1) maiores – combinações clínicas altamente significativas, nas quais o risco da interação entre os fármacos supera o benefício, podendo oferecer perigo de morte e/ou requerer intervenção médica urgente para minimizar os graves efeitos adversos que podem ser gerados; 2) moderadas – combinações clínicas moderadamente significativas que devem ser usadas apenas em circunstâncias especiais, pois podem resultar em exacerbação de condições patológicas do paciente e/ou requerer troca de terapia; 3) leves – combinações clínicas pouco significativas nas quais é necessário avaliar os riscos e considerar a possibilidade de uso de um fármaco alternativo por aumentar a frequência e severidade dos efeitos colaterais. Medidas devem ser tomadas para contornar o risco de interação e/ou instituir um plano de monitoramento.

RESULTADOS

Medicamentos prescritos e respectiva classificação

Conforme a ATC (WHO, 2014), as 100 prescrições médicas emitidas aos pacientes internados na Clínica Psiquiátrica do HRA-SP, durante o período de janeiro a maio de 2011, continham 54 tipos diferentes de medicamentos. Esta classificação está representada na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação terapêutica dos medicamentos prescritos conforme a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).

CLASSIFICAÇÃO ATC	MEDICAMENTOS PRESCRITOS
A11G – Ácido ascórbico	Vitamina C
N04A – Agente anticolinérgico	Biperideno
C02A – Agente antiadrenérgico de ação central	Clonidina
C03D – Agente poupador de potássio	Espironolactona
N02B – Analgésico e antipirético	Paracetamol
N02A – Analgésico opióide	Tramadol
N05B – Ansiolíticos	Alprazolam, Bromazepam, Clordiazepóxido, Diazepam, Lorazepam
C09C – Antagonistas de angiotensina II	Losartana
A02A – Antiácido	Hidróxido de Alumínio
J01C – Antibacteriano beta-lactâmico	Amoxicilina
J01M – Antibacterianos quinolonas	Ciprofloxacino, Norfloxacino
N06A – Antidepressivos	Amitriptilina, Clomipramina, Fluoxetina, Sertralina
A07F – Antidiarréico	Saccharomycesboulardii
N03A – Antiepilépticos	Ácido Valpróico, Carbamazepina, Clonazepam, Fenobarbital, Topiramato
M01A – Anti-inflamatório e anti-reumático não esteróide	Diclofenaco Sódico
P02C – Anti-helmíntico	Mebendazol
R06A – Anti-histamínico para Uso Sistemico	Dexclorfeniramina, Prometazina
A07D – Antipropulsivo	Loperamida
N05A – Antipsicóticos	Carbonato de Lítio, Clorpromazina, Haloperidol, Levomepromazina, Olanzapina, Risperidona, Tioridazina
N07C – Antivertiginoso	Cinarizina
A06A – Constipação	Bisacodil
A03B – Derivado simples da beladona	Butilescopolamina
C03A – Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida
R05C – Expectoantes	Bromexina, Iodeto de Potássio
C09A – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina - ECA	Captopril
B03A – Preparação de ferro	Sulfato Ferroso
H03A – Preparação para tireóide	Levotiroxina
A11H – Preparação vitamínica	Piridoxina
A10B – Redução da glicose sanguínea	Metformina
A02B – Úlcera péptica e refluxo gastroesofágico	Omeprazol, Ranitidina
A11D – Vitamina B1	Tiamina
B03B – Vitamina B12 E Ácido fólico	Cianocobalamina, Ácido Fólico

Os medicamentos cefalexina, dipirona e periciazina, por não constarem no banco de dados da ATC, foram classificados conforme o Guia Farmacoterapêutico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (2009), como antibacteriano da classe das cefalosporinas, analgésico e antipirético, e antipsicótico,

Tabela 2 – Possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas com os benzodiazepínicos em razão do número de medicamentos prescritos, nas 100 prescrições médicas analisadas. Para cada tipo de prescrição com possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas, está representado entre parênteses o número de diferentes tipos de interações possíveis que poderiam ter ocorrido.

Número de medicamentos por prescrição médica	Quantidade de prescrições em que consta o referido número de medicamentos	Número de prescrições com possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas (número de diferentes interações possíveis)
2	3	2 (1)
3	8	5 (8)
4	15	14 (36)
5	19	18 (59)
6	26	25 (92)
7- 11	29	29 (160)
TOTAL	100	93 (356)

respectivamente. No total, 568 medicamentos foram contabilizados nas 100 prescrições médicas, sendo estes representados por 57 tipos diferentes.

Número de potenciais interações medicamentosas entre os benzodiazepínicos prescritos concomitantemente com outras classes de fármacos

Os medicamentos benzodiazepínicos prescritos durante o período do estudo foram: alprazolam, bromazepam, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam e lorazepam. Baseados em relatos da literatura (Basile & Basile, 2002; Sadock & Sadock, 2007; Fonseca, 2008; Silva, 2010; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012) e do site Drugs.com (Drugs, 2014) que descrevem interações farmacológicas dos benzodiazepínicos, foi possível constatar que no total, das 100 prescrições médicas analisadas, 93 apresentaram a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas desses medicamentos com outras classes de fármacos. Além disso, os dados mostraram que, dentre as prescrições que continham de dois a onze medicamentos, o número contabilizado das possíveis interações foi de 356, sendo a possibilidade de interação medicamentosa sempre proporcional ao número de medicamentos contidos em cada prescrição. Os dados aqui descritos estão apresentados na Tabela 2.

Classes dos medicamentos prescritos que poderiam ter sofrido interações medicamentosas com os benzodiazepínicos

A Tabela 3 descreve 14 diferentes classes terapêuticas, contidas nas prescrições médicas analisadas, que estavam associadas e poderiam interagir com os diferentes benzodiazepínicos prescritos, bem como a frequência de ocorrência de cada associação nas 100

Tabela 3 – Frequência de ocorrência da associação medicamentosa entre benzodiazepínicos com outras classes de fármacos, com potenciais interações nas 100 prescrições analisadas.

CLASSES TERAPÊUTICAS	FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA
Agente antiadrenérgico de ação central	3
Agente anticolinérgico	19
Agente poupador de potássio	2
Analgésico opióide	1
Ansiolíticos	7
Antagonista de angiotensina II	1
Antiácido	12
Antidepressivos	38
Antiepilépticos	45
Antipsicóticos	120
Anti-histamínicos	68
Diurético tiazida	1
Inibidor da ECA	31
Úlcera péptica e refluxo gastroesofágico	8
TOTAL	356

Tabela 4 – Frequência do número de prescrições contendo diferentes associações entre benzodiazepínicos nas 100 prescrições médicas analisadas.

ASSOCIAÇÕES DE BENZODIAZEPÍNICOS	NÚMERO DE PRESCRIÇÕES
Alprazolam 2mg/dia + Diazepam 20 mg/dia	1
Bromazepam 9mg/dia + Clonazepam 4mg/dia	1
Bromazepam 9mg/dia + Diazepam 10mg/dia	1
Clonazepam 2mg/dia + Clordiazepóxido 75mg/dia	1
Clonazepam 2mg/dia +Diazepam 15mg/dia	1
Clonazepam 2mg/dia +Diazepam 20mg/dia	1
Clonazepam 4mg/dia + Diazepam 10mg/dia	2
Clonazepam 6mg/dia +Diazepam 20mg/dia	1
Clordiazepóxido 25mg/dia + Diazepam 40mg/dia	1
Clordiazepóxido 100mg/dia + Diazepam 10mg/dia	1
Clordiazepóxido 150mg/dia + Diazepam 10mg/dia	1
Clordiazepóxido 175mg/dia + Diazepam 10mg/dia	1
Diazepam 20mg/dia +Lorazepam 2mg/dia	1
Diazepam 20mg/dia + Lorazepam 4mg/dia	1
TOTAL	15

Tabela 5 – Frequência da ocorrência de potenciais interações medicamentosas graves em decorrência da associação de benzodiazepínicos com outras classes de fármacos, por meio da base de dados Drugs.com.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES		
Benzodiazepínicos	Outros fármacos	Número de ocorrência dessa associação nas prescrições analisadas
Diazepam, Lorazepam	Olanzapina	04
TOTAL		04

Tabela 6 – Frequência da ocorrência de potenciais interações medicamentosas moderadas, em decorrência da associação de benzodiazepínicos com outras classes de fármacos, por meio da base de dados Drugs.com.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MODERADAS		
Benzodiazepínicos	Outros fármacos	Número de ocorrência dessas associações nas prescrições analisadas
Alprazolam	Haloperidol, Omeprazol, Prometazina	03
Clonazepam	Amitriptilina, Biperideno, Captopril, Carbamazepina, Carbonato de Lítio, Clorpromazina, Fenobarbital, Fluoxetina, Haloperidol, Prometazina, Risperidona, Sertralina, Tramadol	96
Clordiazepóxido	Alprazolam, Amitriptilina, Biperideno, Captopril, Carbamazepina, Clonazepam, Clorpromazina, Diazepam, Haloperidol, Hidroclorotiazida, Omeprazol, Prometazina, Risperidona, Sertralina	37
Diazepam	Ácido Valpróico, Amitriptilina, Biperideno, Captopril, Carbamazepina, Clomipramina, Clonidina, Clordiazepóxido, Clorpromazina, Espironolactona, Fenobarbital, Fluoxetina, Haloperidol, Losartana, Omeprazol, Prometazina, Risperidona, Tioridazina	166
Lorazepam	Carbamazepina, Clonidina, Clorpromazina, Haloperidol, Prometazina	09
TOTAL		311

Tabela 7 – Frequência da ocorrência de potenciais interações medicamentosas leves em decorrência da associação de benzodiazepínicos com outras classes de fármacos, por meio da base de dados Drugs.com.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS LEVES		
Benzodiazepínicos	Associações	Número de ocorrência dessas associações nas prescrições analisadas
Alprazolam, Clonazepam, Clordiazepóxido	Hidróxido de Alumínio	5
Diazepam	Carbonato de Lítio, Hidróxido de Alumínio, Sertralina	16
TOTAL		21

prescrições analisadas, e que juntas totalizaram as 356 possíveis interações medicamentosas citadas anteriormente.

Número de potenciais interações medicamentosas entre os benzodiazepínicos prescritos concomitantemente

Embora em menor frequência, notou-se em algumas prescrições a associação de dois benzodiazepínicos diferentes, o que poderia ter potencializado a ação depressora dessa classe de ansiolíticos no organismo, podendo gerar efeitos indesejáveis. Na Tabela 4, podem-se verificar as associações e doses administradas de benzodiazepínicos, aos pacientes internados na Clínica Psiquiátrica do HRA-SP, assim como o número de prescrições que continham essas associações.

Análise de potenciais interações medicamentosas quanto à gravidade

Nas tabelas 5, 6 e 7, estão listados, respectivamente, os medicamentos que poderiam ter causados interações medicamentosas graves, moderadas e leves quando foram associados aos benzodiazepínicos, de acordo com a classificação do site Drugs.com (Drugs, 2014) e o número de ocorrência dessas associações nas 100 prescrições médicas analisadas. De acordo com esta classificação, foram totalizadas 336 possíveis interações medicamentosas.

Em complemento às informações obtidas no banco de dados do site Drugs.com (Drugs, 2014), por meio de revisão na literatura, mais 20 possíveis interações medicamentosas foram detectadas. Desse total, dez fazem referência às associações entre benzodiazepínicos e dexclorfeniramina (Fonseca, 2008; Brunton *et al.*, 2012), levomepromazina, periciazina (Basile & Basile, 2002; Sadock & Sadock, 2007; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012), ranitidina (Basile & Basile, 2002; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012) e ao topiramato (Brunton *et al.*, 2012). As outras dez possíveis interações com o benzodiazepínico bromazepam, que também não fazem parte do banco de dados do site Drugs.com (Drugs, 2014), são referentes às associações deste fármaco com ansiolíticos, antipsicóticos e anti-histamínicos (Brunton *et al.*, 2012).

DISCUSSÃO

Os medicamentos benzodiazepínicos são fármacos depressores do SNC que se destacam pela ação sedativa e hipnótica, sendo sobretudo eficazes no tratamento de ansiedade e distúrbios do sono (Sadock & Sadock, 2007; Brunton *et al.*, 2012). Todavia, em decorrência do seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, esta classe de fármacos apresenta a propriedade de interagir farmacologicamente com diferentes grupos de medicamentos, tais como: os antidepressivos, os anticonvulsivantes, os anti-inflamatórios, os anticoagulantes orais e os antiulcerogênicos (Santos *et al.*, 2009). Esta interação farmacológica também é favorecida ao considerarmos que os benzodiazepínicos são comumente empregados na clínica médica e a associação

desta classe de medicamentos é comum e muitas vezes necessária, visto que os pacientes psiquiátricos manifestam muitas vezes diferentes distúrbios neurológicos, ou ainda outras comorbidades (Basile & Basile, 2002; Baxter, 2010). Em consonância aos relatos da literatura (Basile & Basile, 2002; Sadock & Sadock, 2007; Fonseca, 2008; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012; Drugs, 2014), nossos resultados mostraram que, das 100 prescrições avaliadas no setor de psiquiatria do HRA-SP, todas continham benzodiazepínicos e 93 dessas apresentaram a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas.

Em complemento, considerando que a possibilidade de ocorrência das interações medicamentosas por prescrição é proporcional ao número de medicamentos administrados ao paciente (Brunton *et al.*, 2012), foi possível contabilizar que até 356 interações diferentes poderiam ter ocorrido nas 100 prescrições analisadas, representadas na Tabela 2. Isto porque nas prescrições médicas avaliadas o número de medicamentos por prescrição variou de dois a onze, existindo a possibilidade de ocorrência de até 12 tipos diferentes de interações medicamentosas em uma mesma prescrição, quando esta apresentava dois benzodiazepínicos.

Quanto à associação de diferentes benzodiazepínicos na mesma prescrição, os dados mostraram que das 100 prescrições avaliadas 15 apresentavam esse tipo de associação, de acordo com a Tabela 4. A administração concomitante de dois medicamentos ansiolíticos que possuem ações farmacológicas semelhantes no organismo resulta na potencialização dos efeitos e, no caso dos benzodiazepínicos, aumenta a depressão do SNC (Basile & Basile, 2002; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012). Portanto, esses medicamentos, quando administrados simultaneamente, promovem o aumento da sedação, comprometendo as funções cognitivas e motoras (Basile & Basile, 2002; Baxter, 2010).

Embora as associações medicamentosas sejam imperiosas, em função do estado clínico dos pacientes e comorbidades associadas à patologia de base, devem ser monitoradas quando benzodiazepínicos estiverem prescritos concomitantemente a outros medicamentos, pois favorecem a ocorrência de efeitos adversos que vão desde manifestações clínicas sutis, na maioria das vezes não detectadas, até complicações graves que podem comprometer a eficácia do tratamento de transtornos psiquiátricos, com consequente aumento do tempo de internação (Cassiani, 2005; Patel *et al.*, 2007; Kongkaew *et al.*, 2008).

Assim, por meio da análise dos dados contidos nas prescrições avaliadas foi possível constatar a associação de 14 classes diferentes de fármacos com os benzodiazepínicos que poderiam resultar em efeitos adversos decorrentes dos processos de interações farmacológicas (Tabela 3). Dentre as principais classes de fármacos que foram prescritas com maior frequência em associação aos benzodiazepínicos, destacam-se os antipsicóticos. Foi constatado que, desta associação, em quatro prescrições, poderiam ter resultado

interações medicamentosas com efeitos adversos graves, conforme apresentado na Tabela 5. As demais interações constatadas com esta associação (Tabela 6) poderiam ter gerado efeitos adversos com gravidade moderada (Drugs, 2014). Os antipsicóticos, de uma maneira geral, são antagonistas da dopamina e, por efeito aditivo, potencializam a depressão do SNC promovida pelos benzodiazepínicos, exacerbando os efeitos de sedação, reduzindo a atividade motora e aumentando o risco de depressão respiratória (Basile & Basile, 2002; Sadock & Sadock, 2007; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012).

Neste estudo, verifica-se que a segunda classe de fármacos que aparece em maior número associada aos benzodiazepínicos, com possibilidade de interagir farmacologicamente, faz referência aos anti-histamínicos: maleato de dexclorfeniramina e a prometazina (Tabela 3). Apesar de essas associações oferecerem riscos ao organismo em grau moderado (Tabela 6), devem ser monitoradas. Isto porque os fármacos anti-histamínicos bloqueiam os receptores H1 no SNC e, em decorrência do efeito aditivo, podem comprometer as atividades motoras causando tontura, zumbido, cansaço, fadiga, visão embaçada, nervosismo, insônia e tremores (Fonseca, 2008; Brunton *et al.*, 2012).

A alta frequência de associações de benzodiazepínicos com antiepiléticos, demonstrada na Tabela 3, deve ser considerada, visto que os efeitos resultantes dessas interações podem promover a depressão respiratória e o coma (Fonseca, 2008). Estudos descritos na literatura mostram que o ácido valpróico, verificado em associação aos benzodiazepínicos em três prescrições médicas, é capaz de deslocar esses medicamentos das proteínas plasmáticas, aumentando a fração livre destes no plasma, o que favorece o seu processo de distribuição e consequentemente o seu efeito farmacológico (Sandson *et al.*, 2006; Fonseca, 2008). Além disso, o ácido valpróico estimula a atividade da enzima que sintetiza o GABA, a descarboxilase do ácido glutâmico, e inibe a enzima GABA transaminase, responsável pela sua degradação (Brunton *et al.*, 2012). O fenobarbital, em associação aos benzodiazepínicos em cinco prescrições médicas analisadas, também se mostra capaz de potencializar os seus efeitos, pois atua intensificando as correntes de cloreto para o interior do neurônio induzidas pelo GABA e prolongando o tempo em que esses canais de cloreto permanecem abertos (Sadock & Sadock, 2007; Fonseca, 2008; Brunton *et al.*, 2012). Já o topiramato, administrado conjuntamente com os benzodiazepínicos em quatro prescrições, bloqueia os canais de sódio, além de potencializar as correntes de cloreto mediadas pelo GABA – A (Brunton *et al.*, 2012). Diferente dos demais antiepiléticos, a carbamazepina, observada em associação com benzodiazepínicos em 22 prescrições médicas, diminui a eficácia desses fármacos. Atuando como um indutor da enzima metabólica CYP3A4, a carbamazepina acelera o processo de biotransformação e eliminação dos benzodiazepínicos (Fonseca, 2008; Brunton *et al.*, 2012).

Em quarto lugar de ocorrência na classificação das possíveis interações medicamentosas, os benzodiazepínicos aparecem associados aos antidepressivos (Tabela 3). Dezoito associações foram constatadas com os antidepressivos tricíclicos, amitriptilina e clomipramina, e 20 com os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, fluoxetina e sertralina. Os tricíclicos, bem como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibem as enzimas metabólicas CYP2C19 E CYP3A4, promovendo o aumento dos níveis plasmáticos e dos efeitos dos benzodiazepínicos no organismo (Brunton *et al.*, 2012). Desta forma, quanto ao risco a ser gerado ao paciente, esta associação é considerada como moderada (Tabela 6) e distúrbios motores decorrentes da associação de antidepressivos com benzodiazepínicos tem sido descritos (Fonseca, 2008).

Por fim, nas prescrições analisadas, foram constatadas outras importantes associações entre diferentes classes de fármacos com benzodiazepínicos que podem potencializar a ação depressora desses medicamentos (Tabela 3). O benzodiazepínico clonazepam foi prescrito conjuntamente com o tramadol, um analgésico opióide que também promove a depressão do SNC, por hiperpolarizar as células nervosas em nível de receptores pré e pós-sinápticos (Silva, 2010; Brunton *et al.*, 2012). Outros fármacos encontrados em associação nas prescrições analisadas foram a espironolactona, um agente poupador de potássio, o omeprazol e a ranitidina, utilizados no tratamento da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico que, por inibirem as enzimas metabólicas CYP3A4, responsáveis pelo metabolismo hepático dos benzodiazepínicos, podem promover o aumento de seus níveis plasmáticos e causar ataxia e fraqueza muscular por deprimir diferentes regiões encefálicas do SNC (Basile & Basile, 2002; Baxter, 2010; Brunton *et al.*, 2012). A losartana, um antagonista dos receptores de angiotensina II, a clonidina, um antiadrenérgico e o captopril, um inibidor da ECA, prescritos concomitantemente com os benzodiazepínicos nas prescrições analisadas, também potencializam o efeito depressor desses fármacos por diminuírem a atividade noradrenérgica. Prescrito conjuntamente com o clonazepam ou diazepam, o biperideno, um anticolinérgico central, por bloquear os receptores muscarínicos em nível central e periférico e impedir a recaptação de dopamina pelos terminais nervosos, é capaz de promover sedação e confusão mental, assim como os benzodiazepínicos (Silva, 2010; Brunton *et al.*, 2012). Em direção oposta, o antiácido hidróxido de alumínio, observado em associação com alprazolam, clonazepam, clordiazepóxido ou diazepam, retarda o esvaziamento gástrico, o que resulta na diminuição da velocidade de absorção e na eficácia dos benzodiazepínicos (Fonseca, 2008).

Das prescrições médicas analisadas da Clínica Psiquiátrica do HRA-SP, 93% apresentaram a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas. As associações observadas com os benzodiazepínicos, de modo geral, poderiam exacerbar os efeitos depressores desses medicamentos no SNC, podendo aumentar a

incidência de efeitos adversos nos pacientes e prolongar o tempo de internação.

Diante desta situação, pode-se concluir que apesar da imperiosa necessidade de associações medicamentosas com benzodiazepínicos em diferentes situações clínicas, é imprescindível o estudo dessas possíveis interações em pacientes hospitalizados a fim de garantir a eficácia do tratamento com benzodiazepínicos e associações.

Em complemento, fica evidente que nas instituições hospitalares, torna-se necessário um maior cuidado e atenção entre os profissionais que prestam assistência aos pacientes internados, para que possam atuar prontamente e/ou profilaticamente quando houver sinais ou risco de toxicidade resultantes das interações com benzodiazepínicos.

AGRADECIMENTOS

Ao serviço de Farmácia do Hospital Regional de Assis-SP, pelo auxílio na coleta de dados das prescrições médicas.

ABSTRACT

Potential drug interactions with benzodiazepines in medical prescriptions of hospitalized patients

The practice of drug combinations is common in hospitalized patients. This practice is often necessary, especially in psychiatric patients, since other comorbidities may occur in parallel with neuropsychiatric disorders. However, this practice may favor the occurrence of drug interactions with consequent increase of different adverse effects. Facing this situation, the present study aimed to evaluate the occurrence of potential drug interactions with benzodiazepines prescribed to hospitalized patients at the Psychiatric Clinic of the Hospital Regional de Assis - SP, in order to generate information that contributes to the effectiveness of the treatment provided to patient. To this end, an analysis of 100 medical prescriptions was performed, in which were evaluated the possibility of drug interactions between the different medications from the class of benzodiazepines concomitantly administered, as well as other classes of drugs. By means of this study, it was verified that the 100 analyzed prescriptions 93 presented the possibility of different pharmacological interactions between benzodiazepine, and with other classes of drugs, totaling 356 possible interactions. Of this total stand out the associations of benzodiazepines with antipsychotics, antihistamines, antiepileptics and antidepressants, which can enhance the expression of numerous adverse effects, highlighted the exacerbation of depressant effect on the central nervous system, with effects that can range from mild clinical manifestation until risk of lethal outcome. In this context, it seeks in this work to contribute

to a better understanding, recognition and early or prophylactic intervention in clinical situations arising from interactions between different pharmacological classes of drugs with benzodiazepines.

Keywords: Benzodiazepines. Anxiolytics. Drug Interactions. Prescriptions.

REFERÊNCIAS

Basile AC, Basile RP. Medicamentos neuropsiquiátricos e suas interações. In: Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini- Oga de Interações medicamentosas. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 49-121.

Baxter K. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. 9ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 466. 2012. Brasília: CNS; 2012.

Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2012.

Cassiani SHB. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. Rev Bras Enferm. 2005;58(1):95-9.

Drug Interactions Checker. Drug Information. [acesso 10 de mar de 2014]. Disponível em: <http://www.drugs.com>.

Fonseca AL. Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central. In: Interações medicamentosas. São Paulo: EPUB; 2008. p.37-76.

Guia Farmacoterapêutico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, 2009. [citado 14 de março de 2014]. Disponível em: <http://www.hc.fmb.unesp.br/wp-content/uploads/2011/02/guia-farmacoterapeutico-1.pdf>.

Guimarães FS. Hipnóticos e ansiolíticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.711-27.

Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1017-25.

Hospital Regional de Assis. [citado 08 de março de 2014]. Disponível em: <http://www.hra.famema.br/>.

Marcolin MA, Cantarelli MG, Garcia JR. M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. Rev Psiquiatr Clín. 2004;31(2):70-81.

Mendonça RT, Carvalho ACD. O consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. [Internet] 2005. [citado

03 de março de 2014];(2):1-3. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762005000200009&lng=pt&nrm=iso.

Moura CS, Ribeiro AQ, Starling SM. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat Am J Pharm.* 2007;26(4):596-601.

Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral Centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7(8). DOI: 10.1186/1472-6904-7-8.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson, G. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. In: *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p.531-39.

Sadock BJ, Sadock VA. Terapias biológicas. In: *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 1087-94.

Sandson NB, Marcucci C, Bourke DL, Smith-Lamacchia R. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11):1891-6.

Santos HC, Ribeiro RR, Ferrarini M, Fernandes JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. *Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30(3):285-89.

Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD). *Prevenção ao uso indevido de drogas: Capacitação para Conselheiros e Lideranças Comunitárias*. 4 ed. Brasília: Ministério da Justiça; 2011.

Silva P. *Farmacologia*. 8 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical classification system with Defined Daily Doses (ATC/DDD Index). [acesso 10 de março de 2014]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>.

Recebido em 30 de agosto de 2014

Aceito em 29 de maio 2015