FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EMPREGADO FRENTE ÀS INTOXICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS CAUSADAS PELO ÁLCOOL ETÍLCO E PELOS BENZODIAZEPÍNICOS

ANA PAULA DOS SANTOS RAMOS

Campina Grande

2022

ANA PAULA DOS SANTOS RAMOS

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EMPREGADO FRENTE ÀS INTOXICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS CAUSADAS PELO ÁLCOOL ETÍLCO E PELOS BENZODIAZEPÍNICOS

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

Campina Grande

2022

ANA PAULA DOS SANTOS RAMOS

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EMPREGADO FRENTE ÀS INTOXICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS CAUSADAS PELO ÁLCOOL ETÍLICO E PELOS BENZODIAZEPÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 29 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jessica Cabral de Andrade
(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Caroline Uchôa Souza Carvalho

Profª. Drª. Caroline Uchôa Souza Carvalho
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Nathália Alexandra de O. Cartaxo Furtado

Profª. Drª. Nathália Alexandra de O. Cartaxo Furtado
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

A vida sem Deus não tem propósito, sem um propósito, não faz sentido, e sem sentido, não há relevância e nem esperança. Agradeço ao senhor por ter mim ajudado chegar no fim dessa longa caminhada, e por estar sempre cumprindo sua tarefa de pai.

Agradeço aos meus pais Maria do Socorro e Ivan Ramos, por sempre me darem o suporte necessário para chegar até aqui. E dizer que sem eles não sou ninguém e que foi o maior presente que Deus me deu como pais. O meu amor por vocês é tão imenso que não existe forma de explicar.

Agradeço ao meu marido Vanderly Belo e ao meu filho Caio Henrique pela a compreensão e pelo o apoio. E dizer que não há laço mais forte, eterno e especial que aquele que existe entre mim e você e seu pai. Te amo

Agradeço aos meus familiares pelas as palavras de incentivo e por ficarem felizes com as minhas conquistas.

Agradeço aos meus professores que través de seus conhecimentos e desempenho me permitiu concluir esse curso. Muito obrigado por acreditarem no meu potencial.

Agradeço aos membros da banca examinadora composta por Drª. Caroline Uchôa e Drª. Nathália Cartaxo pelas colaborações dadas ao trabalho.

E por fim agradeço a minha orientadora Drª. Jéssica Cabral pelo o apoio e pela ajuda da construção desse trabalho que não foi faço, mas alcançado com sucesso.

.

RESUMO

Intoxicação é a manifestação clínica dos efeitos adversos observados nos organismos vivos, como resultado do desequilíbrio fisiológico causado por mudanças químicas no corpo, decorrentes da interação com substâncias químicas endógenas ou exógena A intoxicação pelo álcool se dá por meio dos efeitos toxicológicos diretos, principalmente no que se refere ao aumento da neurotransmissão GABAérgica. Os medicamentos psicofármacos são substâncias que agem no sistema nervoso central (SNC), alterando o comportamento, as emoções e o pensamento, podendo causar dependência em alguns casos e por isso, são sujeitos a controle especial, com a finalidade de prevenir possíveis casos de intoxicações. Nesse contexto a proposta desse trabalho foi realizar uma análise da literatura baseada nas evidências dos artigos científicos sobre a efetividade do tratamento aplicado nas intoxicações graduais por álcool e pelos benzodiazepínicos, devido ao crescente no consumo dessas substâncias. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura de caráter amplo, apresentando o ponto de vista teórico mediante análise e interpretação dos documentos científicos já publicados. Os resultados obtidos demonstram que as intoxicações causadas pelo etanol e pelos benzodiazepínicos (BZD) podem ser tratadas de formas específicas, como por exemplo, o emprego do antagonista flumazenil frente às intoxicações por fármacos benzodiazepínicos, além da realização de condutas para manter os sinais vitais do paciente com o carvão ativado. O flumazenil se mostrou efetivo na reversão dos efeitos, quando utilizado de forma correta. No manejo do paciente que faz a utilização do etanol de forma crônica, a reversão da intoxicação se faz mediante, dentre outras formas, da não utilização da substância, com o auxílio, por exemplo, de fármacos como: naltrexona, dissulfiram, acamprosato e nalmefeno que diminuem a síndrome de abstinência causada pela ausência do álcool na circulação do paciente, bem como da utilização de fármacos que mimetizam a ação do álcool no Sistema Nervoso Central (SNC). Dessa forma, conclui-se que o tratamento dessas intoxicações deve ocorrer de acordo com a necessidade do paciente, e que atualmente já existem tratamentos que devem ser seguidos para se obter uma efetividade e rapidez da conduta, trazendo benefícios para a vida do paciente.

Palavras-chave: Flumazenil. Drogas depressoras. $GABA_A$. Toxicologia.

ABSTRACT

Intoxication is the clinical manifestation of adverse effects observed in living organisms, as a result of physiological imbalance caused by chemical changes in the body, resulting from interaction with endogenous or exogenous chemicals Alcohol poisoning occurs through direct toxicological effects, especially with regard to increased GABAergic neurotransmission. Psychotropic drugs are substances that act on the central nervous system (CNS), altering behavior, emotions and thinking, and may cause dependence in some cases and are therefore subject to special control, in order to prevent possible cases of intoxication. In this context, the purpose of this work was to perform a literature analysis based on the evidence of scientific articles on the effectiveness of the treatment applied in the gradual poisonings by alcohol and benzodiazepines, due to the increasing consumption of these substances. A narrative review of the literature of broad character was carried out, presenting the theoretical point of view through analysis and interpretation of the scientific documents already published. The results obtained show that intoxications caused by ethanol and benzodiazepines (BZD) can be treated in specific ways, such as the use of the flumazenil antagonist in the face of poisoning by benzodiazepine drugs, in addition to conducting conducts to maintain the vital signs of the patient with activated charcoal. Flumazenil was effective in revisioning the effects when used correctly. In the management of the patient who makes the use of ethanol chronically, the reversal of intoxication is made through, among other forms, the non-use of the substance, with the help, for example, of drugs such as: naltrexone, disulfiram, acamprosato and nalmefene that reduce the abstinence syndrome caused by the absence of alcohol in the patient's circulation, as well as the use of drugs that mimic the action of alcohol on the Central Nervous System (CNS). Thus, it is concluded that the treatment of these intoxications should occur according to the patient's needs, and that currently there are already treatments that must be followed to obtain an effectiveness and speed of the conduct, bringing benefits to the patient's life.

Keywords: Flumazenil. Depressant drugs. $GABA_A$. Toxicology.

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO	Organização Mundial de Saúde
BZDs	Benzodiazepínicos
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TGI	Trato Gastrointestinal
ADH	Álcool Desidrogenase
CAT	Sistema Catalase
DC	Dienos Conjugados
GSH	Glutationa
SOD	Superóxido Dismutase
CAT	Catalase
GPx	Glutationa Peroxidase
GR	Glutationa Redutase
GST	Glutationa-Stransferase
NMDA	Ácido n-metil-daspartato
SUS	Sistem Único de Saúde
FLU	Flumazenil
IV	Intravenoso
XR	Liberação Prolongada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
NAC	N- acetilcisteína
MEOS	Sistema Mitocondrial de Oxidação de Etanol

CYP2E1	Citocromo P450
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LENAD	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
MSSD	Atraso Médio no Sinal de Parada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 REFERENCIAL TEÓRICO 12
2.1 Benzodiazepínicos 12
2.2 Etanol 15
2.2.1Modulação de neurotransmissores pelo etanol 17
2.3 Intoxicações 19
4 METODOLOGIA DA PESQUISA 21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 22
5.1 Tratamentos utilizados frente à intoxicação causada pelos os benzodiazepínicos..... 22
5.2 Tratamentos utilizados frente à intoxicação crônica causada pelo o consumo do etanol.... 24
CONCLUSÃO.....29
REFERÊNCIAS 30

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor se potencializaram causando depressão e crise do pânico, e o consumo de álcool está diretamente ligado a esses distúrbios, O que a grande maioria espera é que o álcool o faça esquecer dos problemas e de situações difíceis e isso é um equívoco, já que o álcool é uma droga possível de abuso com efeito sedativo e relaxante, a falta de moderação em seu uso, o seu efeito pode potencializar e agravar quadros de ansiedade, estresse e depressão. (HAES, et.al, 2010).

Dessa forma o álcool é uma droga lícita responsável por deprimir o SNC e é tida como uma das.com maior grau de consumo a nível mundial. A Organização Mundial da Saúde (WHO) traz que em média dois bilhões de pessoas fazem o consumo de bebidas alcoólicas, compreendendo. tanto o uso por dependentes quanto o uso social (JESUS, 2017).

O uso crônico pode causar danos neurológicos pelo próprio etanol e por seus metabólitos como o acetaldeído e ésteres de ácidos graxos. O consumo frequente em excesso pode desenvolver convulsões, demência irreversível, comprometimento motor, diminuição da espessura do córtex cerebral e degeneração do cerebelo, com isso o uso do álcool também está relacionado com a hipertensão, cardiomiopatia alcoólica, insuficiência cardíaca crônica, aumento de citocinas pró-inflamatórias, lesões nos rins e pulmões. A lesão hepática é outro sério problema causado pelo uso crônico do etanol, sendo a cirrose o estágio final.

A intoxicação aguda pelo etanol é caracterizada por uma situação de desordem e confusão intelectual inconstante. Entretanto os efeitos causados por uma intoxicação aguda de etanol além de comportamentais envolvem diversos sistemas, afetando também o desenvolvimento fetal. (LOPES, et.al, 2015).

Uma outra classe de fármaco que também causa danos após o uso excessivo, são os benzodiazepínicos (BZDs), psicofármacos que estão entre as drogas mais utilizadas no mundo, inclusive no Brasil. Atuam com tamanha eficácia no combate da ansiedade, insônia, agressividade e convulsões, dentre outras ações, agindo com efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. Quando utilizados de maneira terapêutica, são úteis por apresentarem rápido início de ação, poucos efeitos colaterais e boa margem de segurança (MENDES, 2013).

Seu mecanismo de ação acontece através do estímulo da inibição promovido pelo neurotransmissor GABA, que ao se ligar ao seu receptor facilita a abertura dos canais de cloreto o acumulo de carga negativa no interior da célula, é promovida por uma hiperpolarização da membrana neural, diminuindo a passagem da corrente elétrica (OLIVEIRA et al., 2020).

Diante disso, o uso frequente dessas substâncias pode surgir a dependência. Segundo alguns autores, eventos estão relacionados com a dependência, toxicidade e abuso dos mesmos, podendo ocorrer após a suspensão da administração do medicamento, sendo divididas em: reaparecimento dos sintomas como ataques de pânico, sintomas de rebote e a síndrome da abstinência (ALBERTINO et al., 2017).

Sendo assim o tratamento das intoxicações na grande maioria torna-se arriscada visto que ambas substâncias possuem ações farmacológicas similares, diante disso, o efeito de depressivo e sedativo dos benzodiazepínicos se potencializa com o etanol. Então, com a ativação do efeito depressor os perigos desse tipo de intoxicação vão desde a diminuição da coordenação muscular, fraqueza, fala arrastada, até casos de perda da consciência, depressão respiratória grave, coma e morte (BELÉM, et al., 2014).

O tratamento compreende primariamente a assistência respiratória por preparação assistida e manutenção dos sinais vitais; em seguida, desintoxicação, que leva em conta o tempo de ingestão do BZD: lavagem gástrica pode ser realizada na primeira hora e o carvão ativado até duas horas. Apenas em casos de parada respiratória ou cardiorrespiratória usa- se Flumazenil, antagonista específico administrado como antídoto - são substâncias capazes de neutralizar ou reduzir os efeitos de uma substância tóxica. (AVELLAR, et al,2018)

Portanto os usuários de benzodiazepínicos devem aprender as decorrências médicas claramente danosas desse tipo de interação. As informações sobre os riscos do uso dessas substancias devem esclarecidas tanto pelo médico prescritor como também pelo farmacêutico. A orientação médica ao uso racional do benzodiazepínicos se torna primordial para redução de casos de intoxicações e efeitos colaterais (BELÉM, et al., 2014).

Nesse contexto a proposta desse trabalho foi realizar uma análise na literatura baseada nas evidências dos artigos científicos sobre a efetividade do tratamento aplicado nas intoxicações graduais por álcool e benzodiazepínicos.

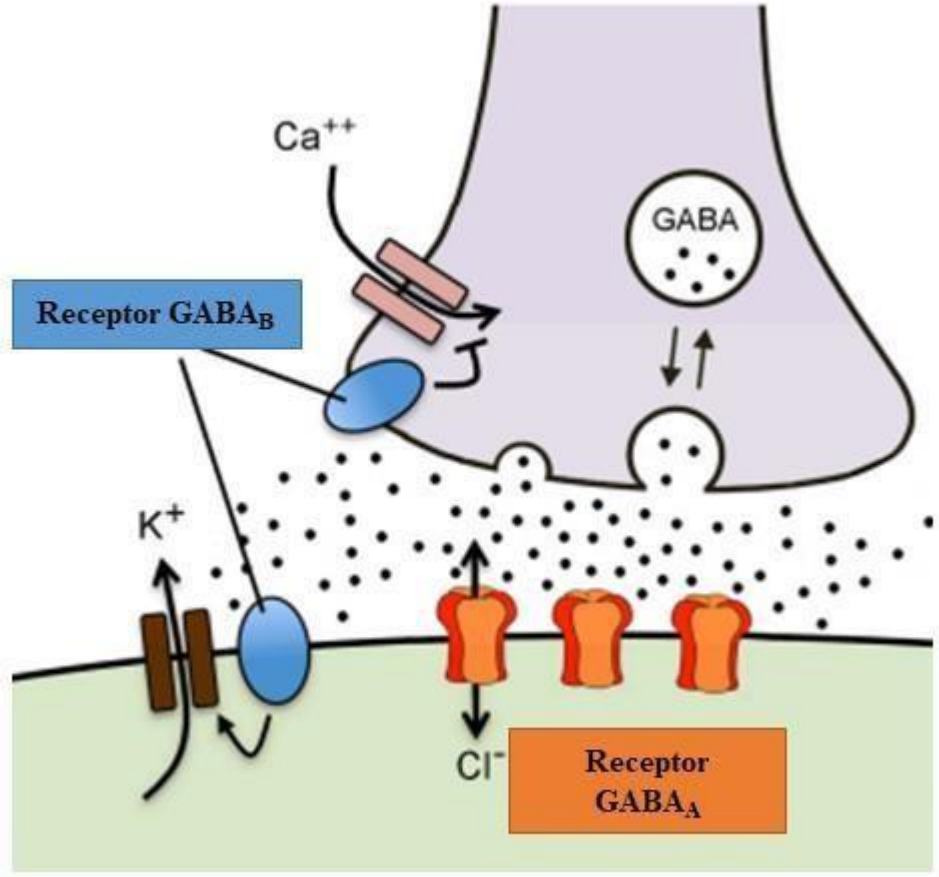
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs) são medicamentos que surgiram em 1950 apresentando uma variedade de uso clínico. São conhecidos como ansiolíticos (tratam a ansiedade), sedativos (provocam sono), hipnóticos (causam alucinações), e anticonvulsivantes (tratam a convulsão). Possuem também, ação anestésica, e relaxante muscular, utilizados também em transtorno obsessivo compulsivo (TOC), stress pós-traumático e para pacientes com abstinência ao álcool (MOREIRA et al., 2018).

Como o mecanismo de ação, os BZDs agem ligando-se ao receptor ionotrópico $GABA_A$. composto por cinco subunidades protéicas que compõem o $GABA_AR$ formando um canal que atravessa a membrana plasmática do neurônio, o receptor quando ativados permitem o influxo de íons cloreto. Os BZDs ao se ligar ao receptor, aumentam a afinidade desse receptor pelo neurotransmissor GABA (Ácido Gama Amino Butírico). O influxo de cloreto na célula gera uma hiperpolarização da membrana plasmática neural, diminuindo sua capacidade de excitação e propagação do impulso nervoso (Figura 1). A absorção depende da lipossolubilidade de cada fármaco, o que marcará seu início de sua ação. Os BZDs atravessam facilmente por difusão simples as barreiras biológicas, a exemplo da a barreira hemato-encefálica (SILVA et al.,2014).

Figura 1 - Representação esquemática da sinalização GABAérgica. O GABA liberado do terminal nervoso ativa os receptores $GABA_A$ e $GABA_B$ pós-sinápticos gerando uma hiperpolarização.



Fonte: adaptado de Herbison; Moenter (2011)

Os receptores de $GABA_A$ existem no SNC e em órgãos periféricos e diferem na composição das subunidades e no arranjo. Pré-sinapticamente, os receptores do GABA são metabotrópicos ($GABA_B$) e medeiam um mecanismo de feedback negativo na liberação de GABA. pós-sinapticamente, os receptores GABAérgicos podem ser metabotrópicos ($GABA_B$) ou ionotrópicos ($GABA_A$ e $GABA_C$), e geralmente medeiam a hiperpolarização da célula. Os receptores $GABA_A$ possuem diversos reguladores alostéricos, como neuroesteróides, etanol, substâncias convulsivantes, barbituratos e benzodiazepínicos (QUEIROZ, et al., 2020).

Os benzodiazepínicos são classificados de acordo com o seu tempo de ação, sendo eles de ação longa, ação curta ou ação ultracurta. Os BZDs de ação longa, em razão do seu tempo

de meia vida, podem causar elevada sedação, sendo os representantes, o diazepam, clonazepam, flurazepam, e entre outros. Estes medicamentos podem ser apropriados para pessoas com distúrbios do sono, distúrbios convulsivos e de movimentos oculares rápidos. Enquanto, os BZDs de ação média, possuem metabólitos ativos, além de ação ansiolítica e antidepressiva, sendo o alprazolam como representante. (QUEIROZ, et al., 2020)

Os BZDs de ação curta são mais utilizados no controle de insônia e não apresentam metabólitos ativos. Lorazepam e oxazepam são representantes deste grupo e são indicados para pacientes epiléticos, com transtornos de ansiedade, tratamento da síndrome das pernas inquietas. Por fim, os BZDs de ação ultracurta possuem ação hipnótica e são utilizados para indução de anestesia geral, 17 principalmente em exames gástricos, sendo representante, o midazolam (QUEIROZ, et al., 2020)

Sendo assim os benzodiazepínicos podem interagir com etanol, outros benzodiazepínicos e sedativos, como os barbitúricos, resultando em aumento da depressão respiratória por meio de um efeito sinérgico. Portanto, a administração concomitante de benzodiazepínicos com pacientes sob a influência das drogas anteriores deve ser realizada com cuidado, com monitoramento respiratório em vigor (LIMITES,2021).

Em países desenvolvidos, como Austrália, França e Espanha, esses medicamentos são os mais prescritos e, cerca de 20 milhões de prescrições são realizadas todos os anos nos Estados Unidos e aproximadamente 10% da população relata ter usado benzodiazepínico como hipnótico. No Brasil, uma pesquisa mostrou que os benzodiazepínicos foram a terceira substância mais consumida pelos 8.589 indivíduos entrevistados. Um estudo populacional com 1.606 participantes na cidade de Bambuí (Minas Gerais, Brasil) observou a frequência do uso desses medicamentos em aproximadamente 22% dos indivíduos com idade média de 69 anos, com prevalência no uso de benzodiazepínicos de longa ação e por mais de 12 meses (MACEDO et al,2021).

2.2 Etanol

O termo álcool designa, em sentido estrito, uma família de moléculas orgânicas compreendendo um grupo hidroxila (-OH), mas, em seu sentido popular, é sinônimo de álcool etílico ou etanol (PAQUOT, 2019).

O álcool usado em bebidas é chamado de etanol e é composto de moléculas relativamente pequenas move facilmente através das membranas celulares, equilibrando-se rapidamente entre o sangue e os tecidos. É absorvido pelas membranas das mucosas da boca e do esôfago (em pequenas quantidades), do estômago e do intestino grosso (em quantidades moderadas) e pela porção proximal do intestino delgado, local principal de sua absorção e também onde as vitaminas Bsão essencialmente absorvidas. Cerca de 2 a 10% do etanol (baixas e altas concent rações de álcool no sangue, respectivamente) é excretado diretamente pelos pulmões, pela uri na ou pelo suor, mas a maior parte é metabolizada no fígado. (TAVARES, 2018).

O efeito de primeira passagem ocorre quando o álcool é absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) e é metabolizado pela enzima álcool desidrogenase (ADH) antes de chegar a corrente sanguínea, isso acontece com cerca de 2% do etanol absorvido. Essa enzima em mulheres tem a atividade diminuída o que poderia indicar uma maior absorção e, consequentemente, uma maior concentração de álcool no plasma, dessa forma as mulheres podem estar mais vulneráveis ao álcool, uma vez que o álcool estaria mais biodisponível (SILVA,2014).

Apesar da ADH ser a principal enzima de metabolização do álcool, o nosso organismo conta com mais dois sistemas de metabolização do álcool, o sistema microssomal de oxidação do etanol (MEOS), localizado no retículo endoplasmático liso e o sistema da catalase (CAT), localizado nos peroxissomos. Essas vias são utilizadas quando a ADH está sobrecarregada, no entanto, acredita-se que a contribuição da catalase seja ínfima e que o papel do MEOS no metabolismo do álcool seja pequeno, mas que este cresce com um maior consumo de álcool. O componente principal do MEOS é a molécula do citocromo P450, que existe em muitas variantes, sendo a CYP2E1 a de maior notoriedade para o metabolismo do álcool ((SILVA,2014).

A molécula do etanol atravessa a barreira hematoencefálica e exerce um efeito dosedependente sobre o SNC. Ingestão crônica pode causar, além de psicose e alucinações, alterações estruturais e atrofia do córtex cerebral. O consumo de etanol aumenta a oxidação lipídica no cérebro seguida de acúmulo de dienos conjugados (DC) e níveis reduzidos de glutationa (GSH) e outras enzimas antioxidantes incluindo superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx), glutationa redutase (GR) e glutationa-Stransferase (GST) (SAITO et al. 2016).

A intoxicação ativa células inflamatórias, como a micróglia e os astrócitos, que estimulam a produção de fatores pró-inflamatórios. O acetaldeído, o produto metabólico do etanol, reage reversivelmente com GSH, tióis proteicos e grupos nitro, bem como dopamina e serotonina no cérebro para formar produtos neurotóxicos, como tetrahidroisoquinolinas e tetra-hidro-β-carbolinas (SINGARAVELUA et al., 2021).

Consequentemente os efeitos causados no organismo variam proporcionalmente com a quantidade de álcool ingerida poderá incluir euforia, perda da coordenação motora, ataxia, sonolência, perda de inibições, após a euforia. Os efeitos depressivos diretos do álcool ampliam-se com o aumento de sua concentração na corrente sanguínea, podendo ocorrer, hipotensão, depressão respiratória, letargia e bradicardia (SILVA,2014).

O álcool diferente das demais drogas é rapidamente absorvido pelo organismo, isso torna extremamente nocivo, principalmente pelo fato de atingir diretamente o sistema nervoso central de forma rápida, levando o indivíduo que o ingeriu passar para um estado alterado de sua consciência, essa rápida absorção do álcool pelo organismo leva também a uma rápida eliminação desta substância tóxica do corpo, gerando no indivíduo uma sensação de necessidade de beber ainda mais, levando o indivíduo a consumir mais quantidades tornando-se dependente químico do mesmo (MENDES, 2018).

Os indivíduos que apresentam um quadro de dependência revelam um conjunto de sintomas físicos ou psicológicos quando estão em abstinência. Os sintomas físicos manifestam-se como pequenos sinais, que podem ser neuromusculares, caracterizados por tremores, cãibras ou parestesias; digestivos, caracterizados por náuseas ou vômitos; neurovegetativos, por suores, taquicardia ou hipotensão ortostática; e psíquicos, tais como: ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônias ou pesadelos (DIAS, 2014).

A tolerância também é sintoma latente e caracteriza-se pela resistência aos efeitos do álcool. Quanto aos sintomas psicológicos, caracterizam se três elementos principais: a alteração

do comportamento face ao álcool, a perda de controle e o desejo intenso de consumí-lo (DIAS, 2014).

A Organização Mundial de Saúde informa que há uma maior frequência de consumo abusivo entre adultos jovens, de 18 a 44 anos. Esse fato levanta outra questão importante: o início precoce do consumo de bebidas alcoólicas. No Brasil, pesquisa realizada com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2018, mostra que a idade média para início do consumo de álcool foi de 12,5anos. Quando comparado aos dados encontrados, de 2006 a 2012, pelo II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), observa-se uma redução de 3,5anos para começar a beber (ARAGÃO, et al., 2021).

Em 2016, 43% da população mundial fez uso de álcool. Equitativamente, dentre a população brasileira, esse consumo mostrou-se elevado, representado por 40% dos brasileiros. Quanto à quantidade de etanol ingerido por pessoa com idade igual ou superior a 15 anos, o consumo mundial foi de 6,4 litros, enquanto que no Brasil essa média foi de 7,8 litros por pessoa (ARAGÃO, et al., 2021).

Este estudo apresentou dados preocupantes, pois 20,5% dos entrevistados apresentaram uso problemático de álcool (uso de risco, uso nocivo e provável dependência). Um valor alto quando se pensa que um a cada cinco usuários de álcool apresentam esse padrão de consumo. As taxas de prevalência de uso de álcool encontradas no presente estudo corroboram com as taxas encontradas em outros estudos, sendo que a taxa uso problemático variou entre 20% e 30% (ARAGÃO, et al., 2021).

Diante disso, o álcool é considerado uma substância lícita e de grande aceitação social, na qual se destaca entre os jovens pelo apelo e uso frequente nas festas e socializações. O álcool traz a capacidade de trazer a sensação de euforia e desinibição, que corrobora na hora da paquera e conquista do parceiro (SALOMÃO et al, 2022).

2.2.1 Modulação de neurotransmissores pelo etanol

O álcool causa seus efeitos provocando uma depressão geral em funções do cérebro, o que desestabiliza as membranas das células nervosas e ocasiona uma alteração inespecífica na liberação de neurotransmissores na fenda sináptica e na transmissão de impulsos elétricos (Figura 2). Os principais neurotransmissores envolvidos são: o ácido γ-aminobutírico (GABA), a serotonina, o glutamato, a dopamina, a acetilcolina e os opioides endógenos (SILVA,2014).

Os neurônios GABAérgicos são os principais responsáveis pela inibição do SNC, desempenhando papéis essenciais para a manutenção da homeostasia. O principal receptor do neurotransmissor GABA (ácido gama-amino- 3 butírico) é o GABAA, cujas ações sedativa e hipnótica são alvos importantes para drogas sedativas, anticonvulsivantes e anestésicas. As combinações de subunidades influenciam nas propriedades fisiológicas e toxicodinâmicas do etanol, aumentando a atividade do GABA em alguns subtipos de receptores, principalmente no receptor $GABA_A$. Alguns deles podem ser, indiretamente, extremamente sensíveis à ação do etanol, devido à sua composição por subunidades, podendo ter sua ação potencializada. Alterações na expressão da subunidade α3, por exemplo, pode aumentar expressivamente a atividade dopaminérgica, podendo levar a quadros psicóticos (XU; WONG, 2018).

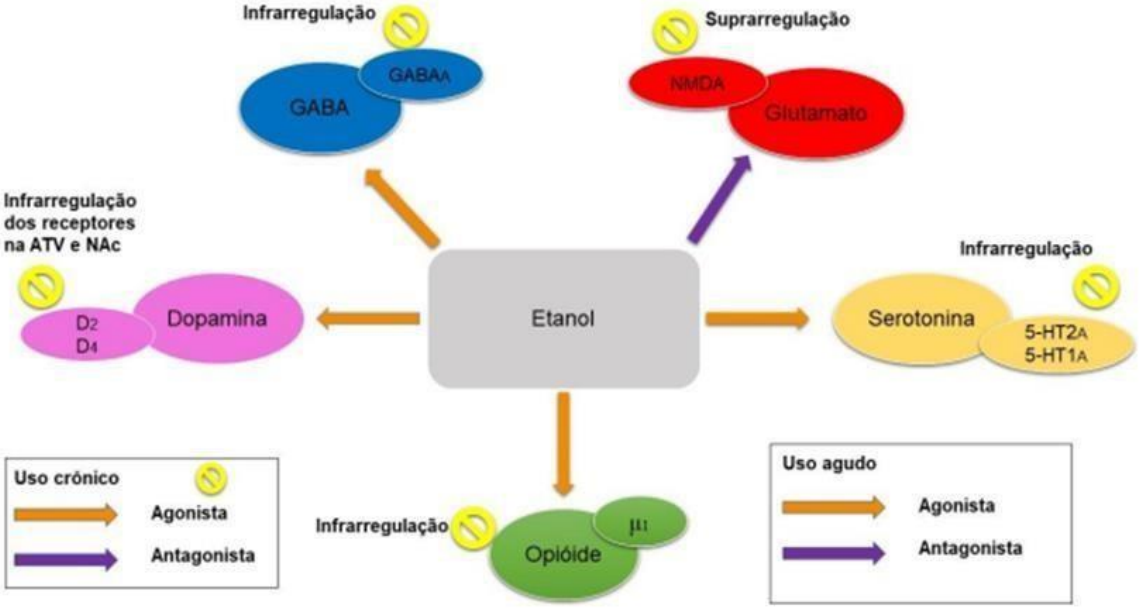
Sobre o glutamato, o etanol causa os seus efeitos sobre o seu receptor ionotrópico - NMDA (ácido n-metil-daspartato). Sua composição é formada por duas subunidades NR1, ligada a duas ou três subunidades NR2, compondo o complexo do canal iônico não seletivo. Ao ativar o receptor, há o influxo de íons de cálcio e sódio no neurônio pós-sináptico. Ao se ligar a esse receptor, o etanol causa um bloqueio (KRZYSTANEK, PAŁASZ, 2019).

Sobre a dopamina, os receptores são metabotrópicos e expressos no NAc, ATV e CPF. Os receptores D1 e D5 ativam a proteína Gs, aumentando adenilato ciclase (AC) e proteína quinase A (PKA), despolarizando o neurônio. Não obstante, os receptores D2, D3 e D4 são acoplados à proteína Gi, possuindo função de diminuir as concentrações de cálcio plasmático, tendo como resultado a inibição do neurônio. (OLIVEIRA, 2019).

Alterações nas vias dopaminérgicas podem levar a diversos transtornos, como: esquizofrenia, depressão etc. A ingestão aguda e repetitiva de etanol altera os receptores D2 e D4 de dopamina, podendo exercer importante papel no aumento do consumo da substância e consequente recaída. As alterações das concentrações e a infrarregulação dos receptores dopaminérgicos, nessas áreas, estão relacionadas ao reforço positivo e negativo causados pelo etanol e outras substâncias capazes de induzir dependência, bem como os sintomas recorrentes na abstinência e alterações de humor (SCHUCKIT, 2012).

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

Figura 2– Regulação de vias neuronais pelo etanol. ATV: Área Tegmentar Ventral; NAc: – Núcleo Accumbens.



Fonte: OLIVEIRA, 2019.

2.3 Intoxicações

Intoxicação é a manifestação clínica de efeitos adversos em organismos vivos como resultado de desbalanço fisiológico causado por mudanças químicas no corpo decorrentes da interação com substâncias química endógenas ou exógena. (ABRANTES, 2017).

As intoxicações endógenas são aquelas ocasionadas por um desequilíbrio fisiológico do próprio organismo sendo, as intoxicações exógenas são aquelas em que há uma exposição clínica com efeitos danosos ao organismo, podendo ela ser adquirida através da ingestão, contato com a pele ou pelas mucosas Atualmente as maiores causas de intoxicação exógena registradas são por ingestão de alimentos contaminados ou medicamentos, manuseio ou

acidentes com agrotóxicos, consumo ou acidentes com produtos domissanitários (SOUSA, et al. 2020).

Os casos de intoxicação exógena desempenham um papel importante no contexto dos acidentes em geral, por sua alta frequência, custos de tratamento, possibilidade de sequelas irreversíveis e sofrimento que causam às vítimas e suas famílias (MOURA,2016).

Dentre as maiores causas de intoxicação estão os acidentes e por tentativas de suicídio. As intoxicações acidentais em ambiente doméstico estão entre as ocorrências domiciliares mais assíduas na população infanto-juvenil e dominam uma colocação de destaque nos serviços de urgência e emergência (FOOK SML et al., 2013). O Ministério da Saúde entre os anos de 2013 a 2014 registrou 1437 internações por intoxicação por acidente entre as faixas etárias de 0 a 24 anos, provocando um gasto equivalente a quase 500 mil reais ao SUS (Sistema Único de Saúde) (SOUSA et al. ,2020).

O suicídio define como uma ação voluntaria pela qual o indivíduo tem à vontade e promove a própria morte, semelhante a tentativa de suicídio onde não se concluiu a morte mais o indivíduo tende a provocá-la. As intoxicações por acidente ocorrem principalmente com crianças, normalmente são quando há um descuido dos adultos e esses produtos estão em fácil alcance das crianças, normalmente pois na fase de desenvolvimento infantil terem a característica de curiosidade. (Segundo estudos o envenenamento por agrotóxicos e medicamentos constitui um dos principais métodos de suicídio (SOUSA, et al. 2020).

4 METODOLOGIA DA PESQUISA

Por meio de uma revisão narrativa da literatura de caráter amplo, apresentou-se o ponto de vista teórico mediante análise e interpretação dos documentos científicos já existentes. Essa síntese de conhecimentos a partir de temas selecionados, favorece a identificação de brechas no conhecimento sobre o assunto em questão, sugerindo a realização de novas pesquisas. Para a realização do respectivo trabalho foram acessadas as bases de dados das plataformas: Scielo, Google acadêmico, Pubmed e LILACS. Por meio da busca avançada, realizada no mês de fevereiro entre 2021 a 2022, utilizando as palavras-chaves intoxicação, benzodiazepínicos, álcool e tratamento, bem como as suas respectivas traduções na língua inglesa. Como critérios de inclusão priorizou-se artigos publicados nos anos de 2012 a 2022, artigos científicos, monografias, dissertações, teses, trabalhos escritos nos idiomas inglês e português e textos completos de livre acesso.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Tratamentos utilizados frente à intoxicação causada pelos benzodiazepínicos

A seleção cuidadosa da terapia a ser utilizada no tratamento das intoxicações pode diminuir as complicações causadas pelo agente tóxico. A relação custo-benefício deve ser considerada em cada paciente candidato à administração de antagonistas como o flumazenil em casos de intoxicação por benzodiazepínicos ou antídotos como o carvão ativado) caso tenha sido tomada a decisão de administrar flumazenil, é essencial uma consideração cuidadosa das possíveis contra-indicações. Recomenda-se a administração lenta de baixas doses de flumazenil (0,1 mg/minuto) para evitar complicações ou suspender a administração com o desenvolvimento dos primeiros sinais de efeitos adversos. O principal tratamento da toxicidade causada pelos benzodiazepínicos é a administração de carvão ativado, monitoramento dos sinais vitais, prevenção de aspiração e desenvolvimento de trombose venosa profunda devido à imobilização prolongada, bem como suporte respiratório (ZAMANI, 2022).

A tabela 1 traz as manobras empregadas para tratar as intoxicações causadas pelos benzodiazepínicos. O tratamento das intoxicações agudas, bem como das intoxicações crônicas, de forma efetiva, faz com que os pacientes não sofram danos mais expressivos, como o coma ou a depressão respiratória, os quais podem colocar a vida destes em riscos.

Tabela 1- Tratamento empregado na reversão da intoxicação causada pelos benzodiazepínicos

AUTOR E ANO	OBJETIVOS	RESULTADOS
BENINI, et.al, 2021	O objetivo deste estudo foi confirmar a eficácia do Flumazenil (FLU) na redução da síndrome de abstinência de BZD por meio de infusão contínua de elastômeros, correlacionada com o nível plasmático das	Foi utilizado a infusão de FLU elastomérico para desintoxicação de BZD, o estudo mostrou que as pessoas que descontinuaram a utilização do BZD via oral e passaram a utilizar o Flumazemil por meio de

	drogas e a adesão dos pacientes.	infusão contínua de elastômeros teve redução da síndrome de abstinência de BZD
RAZAVIZADEH et al., 2021	Nosso objetivo foi investigar a eficácia da infusão de flumazenil na manutenção da excitação e prevenção do desenvolvimento de complicações na intoxicação grave por benzodiazepínicos	A necessidade de intubação diminuiu significativamente no grupo de infusão.
VEIRAIAH et al., 2012	O estudo foi realizado para examinar a frequência de uso, segurança e eficácia do flumazenil no tratamento de BZD no Reino Unido.	O flumazenil mostrou-se eficaz frente à intoxicação e está associado a uma baixa incidência de convulsões.

Estudos sobre a administração subcutânea de Flumazenil mostraram vários benefícios como: elimina alguns transtornos com o metabolismo hepático de primeira passagem analisado oralmente, que vai possibilitar uma melhor absorção, também proporciona dosagem continua, o que seria complicado alcançar na via oral e sublingual, inclusive absorção lenta pode eliminar os efeitos colaterais referentes a altas concentrações séricas. Sendo assim, essa via se torna mais fácil de determinar do que a via intravenosa e não traz risco para veia do paciente (BENINI, et.al,2021).

No entanto os dados dos estudos recomendaram que Flumazemil administrado pela via subcutânea traz benefícios semelhantes à via endovenosa, porém pode ser elevado à medida que requer menos monitoramento e certamente está relacionado com a diminuição de problemas com equipamentos como exemplo agulhas/linhas, intravenoso, deslocada ou bloqueada e eventos adversos, ou seja, irritação do tecido nervoso. Essas vantagens assim como a flexibilidade do paciente no decorrer do tempo do tratamento, provavelmente resultarão um maior entusiasmo do paciente. (BENINI et.al,2021)

Consequentemente, a via subcutânea pode estar correlacionada a falta de eventos adversos associado a intravenosa. De fato, os pacientes não relataram eventos adversos

regularmente relatados durante ou depois da administração de Flumazenil. Vale ressaltar que os níveis séricos de outros BZDs como lormetazepam e lorazepam caíram para 0 após 4 dias de administração. A boa adesão dos pacientes foi comprovada pelos níveis séricos de clonazepam que apresentaram uma queda após 7 dias. Um fato curioso é que todos os pacientes relataram que ao invés de aumentar o desejo por BZD, ocorreu diminuição do desejo, o que pode representar uma característica pouco vista na presença de desintoxicação de drogas. Conforme os estudos anteriores, o uso crônico de altas doses indica risco de comprometimento da atividade psicológica física e social, em conjunto com diminuição relativa à qualidade de vida. (BENINI, et.al, 2021).

Contudo no estudo de Veiraiah et al. (2012) no Reino Unido a administração de flumazenil foi seguida por evento de agitação e convulsão breve dos pacientes tratados com esse fármaco. No entanto o flumazenil é utilizado com pouca frequência, mas mostrou que é eficaz associado a uma baixa incidência de convulsões.

Enfim no estudo realizado por Razavizadeh et al. (2021) um total de 60 pacientes intoxicados por benzodiazepínicos com idades entre 16 e 84 anos 37 homens e 23 mulheres foram incluídos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos quanto ao tempo de internação. A administração de flumazenil, nesse estudo, mostrou-se segura em pacientes intoxicados por benzodiazepínicos com indicações apropriadas, onde a infusão de flumazenil pôde diminuir significativamente a necessidade de intubação e subsequente admissão na UTI. Embora o flumazenil seja um antídoto caro, sua administração pode diminuir a necessidade de leitos de UTI no cenário de intoxicação aguda.

5.2 Protocolos utilizados no tratamento da intoxicação crônica causada pelo consumo de etanol

A intoxicação aguda e crônica causada pelo etanol é considerada uma das emergências médicas mais importantes, resultando em morbidade e mortalidade, e é um fardo econômico para os governos. Na tabela 2 estão expostos alguns tratamentos empregados para avaliar o melhor tratamento farmacológico empregado para tratar esses pacientes.

.

Tabela 2 - Tratamento empregado na reversão da intoxicação causada pelo etanol

AUTOR E ANO	OBJETIVOS	RESULTADOS
LITTEN et al., 2012.	Este estudo foi realizado para avaliar a eficácia e segurança do fumarato de quetiapina XR (liberação prolongada) em pacientes dependentes de álcool	Não foram detectadas diferenças entre os grupos de quetiapina e placebo no resultado primário, porcentagem de dias de consumo excessivo de álcool ou outros resultados de consumo. A quetiapina reduziu significativamente os sintomas depressivos e melhorou o sono, mas não teve efeito em outros resultados não relacionados à ingestão de álcool.
MOALLEM; REY, 2012.	Este estudo procura testar os efeitos da quetiapina numa dimensão específica da impulsividade, nomeadamente a inibição da resposta. Este estudo piloto busca elucidar ainda mais os mecanismos de ação da quetiapina para transtornos por uso de álcool.	Os resultados fornecem evidências preliminares sugerindo que a quetiapina melhora a inibição da resposta em pacientes dependentes de álcool, em comparação com placebo

COPPERSMITH et al, 2021	O objetivo deste estudo foi investigar do uso de cápsulas orais de N-acetilcisteína (NAC) na tentativa de fornecer ao fígado as coenzimas necessárias para diminuir o estresse oxidativo no fígado e diminuir os efeitos indesejados de uma ressaca.	Embora nenhuma diferença tenha sido encontrada nos escores gerais da escala de ressaca, o estudo foi sugestivo de uma diferença de gênero com as mulheres tendo melhorado os sintomas da ressaca após o uso do NAC.
WACKERNAH; MINNICK; CLAPP, 2014.	O objetivo foi informar os médicos sobre as opções de tratamento do abuso de álcool.	Dissulfiram, naltrexona, acamprosato e nalmefeno todos têm benefícios no tratamento dos transtornos por uso do álcool.
YOSHIMURA et al., 2013	O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do dissulfiram supervisionado para o tratamento da dependência de álcool com um estudo multi-institucional no Japão.	Não houve diferenças significativas entre os 4 grupos em termos de pacientes abstinentes ou desistências do estudo. A razão de abstinência não foi relacionada à gravidade da dependência de álcool ou ao grau de desejo por álcool. Pacientes com ALDH2 inativa sustentaram significativamente a abstinência com o uso de dissulfiram
LITTEN et al., 2013	O objetivo deste estudo foi caracterizar a resposta do placebo em múltiplos estudos utilizando a naltrexona e o acamprosato no tratamento do alcoolismo	O estudo demonstrou diferenças significativas entre o placebo e as substâncias.
FERTIG et al., 2012	O objetivo do estudo foi avaliar o uso anticonvulsivante levetiracetam no tratamento da dependência de álcool.	Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos levetiracetam XR e placebo nos resultados primários (porcentagem de dias de consumo excessivo e porcentagem de indivíduos sem dias de consumo excessivo).

Em um estudo comparativo entre quetiapina e placebo, realizado por Litten et al. (2012), a quetiapina não demonstrou quaisquer diferenças significativas na redução do consumo do

etanol em pacientes com dependência grave, quando comparado com o placebo. No entanto, em pacientes que, voluntariamente, diminuíram o consumo do etanol antes do início da randomização dos indivíduos, a quetiapina se mostrou eficiente, sugerindo que sua atuação pode ser mais efetiva quando o consumo de etanol é menor.

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

Na avaliação de pacientes alcoolistas e com transtorno de humor bipolar, Brown et al. (2014), avaliaram a atuação da quetiapina sobre o consumo e fissura. Segundo os autores, seu uso levou a uma modesta diminuição do consumo de etanol/dia, porém sem alterar o quadro de fissura.

A quetiapina demonstrou indícios no estudo piloto a melhora da inibição da resposta dos sujeitos dependentes de álcool, Moallem et al. (2012), onde avaliaram as análises e revelaram que os participantes tratados com a quetiapina elevaram o atraso médio de sinal de parada (mSSD) em todos os ensaios comparados com os participantes tratados com o placebo. O aumento do mSSD recomenda que os pacientes tratados com a quetiapina melhoram seu rendimento na atividade, aperfeiçoando assim sua inibição de resposta.

No estudo realizado por Coppersmith, et.al (2021) foi investigado a eficácia do uso de cápsulas de N-acetilcisteína (NAC) para o tratamento da ressaca. Embora não foi encontrado nenhumas altercações nos escores gerais da escala da ressaca, o estudo foi atrativo, pois as mulheres obtiveram melhorias da ressaca logo depois do uso do NAC, enquanto os homens não obtiveram o mesmo êxito das mulheres. O mecanismo com exatidão para esta diferença é desconhecido. Ocorreu também discrepâncias significativas em alguns sintomas específicos da ressaca, precisamente no alivio da náusea e fraqueza. Todavia, isso se baseia em uma análise e *post hoc* que solicitaria um desenho do estudo diferente para averiguar melhor os elementos típicos da escola de sintomas de ressaca. No entanto, mesmo se ocorresse uma pequena redução desses sintomas seria benéfico.

O NAC nessas pequenas doses (600-1800 mg) possui efeitos colaterais moderados e seguros e bem tolerados pela maior parte dos sujeitos. Não foi relatado nenhum efeito colateral

adverso grave, apenas efeito leves pelo os indivíduos que participaram nesse estudo e tomaram o NAC. Dessa forma, indica que o NAC nessas doses tem uma aceitação positiva e supostamente seguro para estudos futuros (COPPERSMITH, et. al, 2021).

A ação farmacológica primária do dissulfiram, avaliada nos estudos apresentado, envolve a interrupção do metabolismo normal do álcool. O álcool quando é absorvido pelo organismo, converte-se em acetaldeído, que é oxidado no fígado pela enzima mitocondrial aldeído desidrogenase (ALDH). O Dissulfiram produz uma inibição irreversível da atividade da ALDH, impedindo, dessa forma, a formação do acetaldeído. (YOSHIMURA et.al, 2013)

A naltrexona está disponível para administração oral ou intramuscular para reduzir o desejo por álcool. Acredita-se que a eficácia clínica da naltrexona seja mediada por interações entre a dopamina e o opioide endógeno. Os opioides endógenos estão envolvidos na expressão dos efeitos reforçadores do álcool e pode promover comportamentos de busca de drogas. (WACKERNAH et al., 2014).

Levando em consideração a avaliação do acamprosato, observa-se que o principal mecanismo de ação benéfico permanece obscuro; no entanto, acredita-se que o acamprosato normalize o equilíbrio entre as vias excitatórias e inibitórias que adaptar-se ao uso crônico de álcool e aliviar o desconforto psicológico e fisiológico que se segue à abstinência (WACKERNAH et al., 2014).

No estudo realizado por Fertig et al. (2012), não foi possível identificar nenhuma diferença significativa em relação à diminuição do consumo do álcool. Contudo, foi identificada, como reação adversa à administração do anticonvulsivante, uma fadiga nos pacientes. Talvez essa fadiga associada ao levetiracetam XR pode ter sido a responsável por causar uma discreta diminuição na procura da substância entre os pacientes tratados com o fármaco e o placebo. Deste modo considerando os estudos realizados por cada autor, nos quais apresentaram tratamentos empregados para reversão da intoxicação causada pelo etanol, mostrando assim eficácia de cada tratamento.

CONCLUSÃO

Desse modo entende-se que a intoxicação é uma manifestação clinica dos efeitos adversos em seres vivos e sua interação se dá por meio de substâncias químicas endógenas ou exógenas. Assim, tanto os benzodiazepínicos como o etanol são potenciais substâncias causadoras de intoxicação, principalmente quando ingeridas de forma errada e exagerada. Além de causarem intoxicações de forma isoladas, essas substâncias quando administradas concomitantemente podem ter efeitos adversos mais desastrosos. O tratamento das intoxicações pelos benzodiazepínicos emprega o antagonista dos sítios benzodiazepínicos nos receptores ionotrópicos do GABA ($GABA_A$), se mostrando eficiente. A intoxicação crônica causada pelo etanol pode ser revertida mediante a administração de alguns medicamentos, como o acamprosato, quetiapina, N-acetilcisteína, dissulfiram, naltrexona, carvão ativado e o nalmefeno bem como devem ser realizadas manobras para prevenir a administração abusiva da substância, alcançada também devido o emprego de alguns fármacos. A importância desse trabalho foi mostrar a efetividade dos tratamentos utilizados para intoxicações agudas e crônicas causadas pelo álcool etílico e benzodiazepínicos.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, B, L. et.al. Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação notificados no Estado do Maranhão. **Revista. Investig, Bioméd.** São Luís, v. 9, n.2., 2017.

AVELLAR, S, B, T, W. et al. Intoxicação medicamentos por benzodiazepínicos. São José do Rio Preto, 2021.

ARAVIDAN, V, A. et al. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. **Emergency Medicine Journal**, n. 29, v. 7, 2012.

ARAGÃO, A, S, V, G. Prevalência do consumo de bebidas alcoólicas e fatores associados em população adulta. **Ciancia, Cuidado e Saúde,** n. 20, v.200, 2021.

BRAZIL, S, L. et.al. Covid-19: impacto on the mental health of the population in times of pandemic: an integrative review. v. 10, n. 16, 2021.

BENINI, A, et.al. Continuous infusion of Flumazenil in the management of benzodiazepines detoxification. **Verona**, v.12, 2021.

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

CARVALHO. et.al. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 4, 2020.

CARLOS, F, G, J. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** São Paulo, 2004.

COPPERSMITH, V, et.al. The use of N-acetylcysteine in the prevention of hangover: a randomized trial Belém. 2021.

DIAS, O, C, S, A. Bebida alcoólica e direção de automotores: Uma combinação perigosa, Brasília, 2014.

DOBISOVA, A, et.al. Caser report: Enhanced diazepam elimination with the molecular adsorbents recirculating system (MARS) in severe autointoxication: A surviva case report. Eslováquia, 2021.

FERTIGJ. B., et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of levetiracetam extended-release in very heavy drinking alcohol-dependent patients. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 8, 2012.

HAES, M, T. et.al. Álcool e sistema nervoso central. Ribeirão Preto, v. 43, n.2, 2010.

KRZYSTANEK, M., et al. NMDA receptor model of antipsychotic drug-Induced hypofrontality. **International Journal of Molecular Sciences**, Katowice, v. 20, n. 6, 2019

KURLAWALA, Z., et al. Heavy alcohol drinking associated akathisia and management with quetiapine XR in alcohol dependent patients. **Journal of Addiction**, Louisville, v.20, 2016

LEONARDI. et.al. Benzodiazepínicos seus efeitos no sistema nervoso central. **Revista saúde em foco**. Botucatu, n.9, 2017. LIMITES, G, C. et.al. Benzodiazepines. **StatPearls**; 2021.

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

MACEDO, H, M, et.al. Mental health-related benzodiazepine use in the last 10 years: an integrative review. **Research, Society and Development,** v. 10, n. 17, 2021.

MENDES, M, E. Alcoolismo: Uma breve revisão. **Psicologia.pt portal dos psicólogos,** Fortaleza, 2018.

MELO, L, J. et.al. High use of psychotropic drugs during the COVID-19 pandemic: an analysis based on epidemiological surveys**. Research, Society and Development**, v. 14, n. 8, 2022.

MOALLEN, N., et al. Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: a placebo-controlled pilot study. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 3, 2012.

MOREIRA, P. et.al. Benzodiazepínicos: Uso e abuso em pacientes idosos. **Revista Acadêmica Oswald Cruz.** Rio de Janeiro, 2018.

MOURA, T, M. et. al. Intoxicações exógenas agudas registradas em centro de assistência toxicológica. **Revista Saúde e Pesquisa.** Maringá, v. 9, n. 3, 2016.

DIAS, O, C, S, A. Bebida alcoólica e direção de automotores: Uma combinação perigosa. Brasília, 2014.

PAQUOT, N. The metabolism of alcohol. **Revue Médicale de Liège,** v. 74, n. (5-6), 2019.

PIRES, B, B, S. et.al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Revista Visa em debate,** v. 8, n. 2, 2020.

POSENARTO, G, L. et.al. Consumo de álcool durante a pandemia da COVID-19: uma reflexão necessária para o enfrentamento da situação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020

RAZAVIZADEH, A. S., et al. Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 4, 2021.

SOARES, J, S.et al. Análise dos motivos dos jovens e adultos consumirem álcool. **Revista de psicologia**, v. 11, n. 35, 2017.

SANTOS, C, L; et.al. Intoxicação aguda uma revisão de literatura, Ipatinga, vol.7, n.2, 2014.

SALOMÃO, A, M, et.al. Abuso de álcool na pandemia da Covid-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** Franca, v. 15, n. 7, 2022.

SAITO, M., et al. Ethanol-induced neurodegeneration and glial activation in the developing brain. **Brain Science**, v. 6, 2016.

SILVA, V, L, A. et.al. Intoxicações por etanol: registro de um hospital público. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Mato Grosso, v.4, n.3, 2015.

SILVA, B, A. Alcoolismo associado a transtornos mentais. João Pessoa, 2014.

SINGARAVELUA, A, et al. Treatment for acute ethanol exposure in rats. Biotechnic & Histochemistry. v. 6, n. 3, 2021.

SOUSA, L, G, et.al. Caracterização das intoxicações por produtos de uso domiciliar na cidade de Teresina Piauí. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Piauí, v. sup., n. 55, 2020.

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

VEIRAIAH, A, et al. Flumazenil Use in Benzodiazepine Overdose in the UK: A Retrospective Survey of NPIS Data. **Emergency Medicine Journal,** Reino Unido, v. 29, n. 7, 2012.

XU, M., et al. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. **Acta Pharmacologica Sinica**, Toronto, v. 39, n. 5, 2018.

WACKERNAH, R. C. et al. Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment. **Substance Abuse and Rehabilitation**, Denver, v. 5, 2014.

YOSHIMURA, A., et al. Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with a multicenter randomized controlled trial Alcoholism: **Clinical and Experimental Research**, v. 38, n. 2, 2014.