UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

LAÍS FERNANDA DE GÉIA

PRINCIPAIS INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E ETANOL: papel do farmacêutico na orientação

Araraquara, SP

2023

LAÍS FERNANDA DE GÉIA

PRINCIPAIS INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E ETANOL: papel do farmacêutico na orientação

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta

Araraquara SP

2023

Géia, Laís Fernanda de.
G312p Principais interações entre fármacos e etanol: papel do farmacêutico na orientação / Laís Fernanda de Géia. – Araraquara, 2023.
48 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Cursos (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Cleopatra da Silva Planeta.

1. Etanol. 2. Interações medicamentosas. 3. Interações fármaco-etanol. 4. Atenção Farmacêutica. I. Planeta, Cleopatra da Silva, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Esta Ficha não pode ser modificada

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, a graduação e todas as minhas conquistas à minha mãe, Valdirene Aparecida Rodrigues, minha maior inspiração.

Durante todos esses anos, você esteve ao meu lado, me apoiando, me incentivando, e sempre demonstrando que somos capazes de superar qualquer obstáculo quando estamos juntas.

Hoje, temos pessoas incríveis ao nosso lado, mas nunca me esquecerei de que um dia fomos nós duas contra o mundo. Graças a você e todo o seu esforço, cheguei até aqui. Toda a sua dedicação, amor incondicional e crença em mim me deram a confiança para buscar meus sonhos. Mesmo quando tudo parecia difícil e distante, seu exemplo de determinação e coragem me ensinou a nunca desistir.

Este trabalho é o resultado de uma jornada que compartilhamos e, com alegria no coração, o dedico a você, como um pequeno gesto de gratidão a tudo o que você fez por mim.

Com todo o meu amor, Laís.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por permitir que eu chegasse até aqui com saúde, fé e perseverança.
Agradeço, do fundo do meu coração, aos meus pais, Valdirene e Fábio, e aos seus companheiros Murilo e Estela, por todo apoio, motivação, incentivo e investimento. Por acreditarem em mim e em meu potencial mesmo nos momentos em que eu mesma não acreditava e por segurarem minha mão enquanto permitiam que eu trilhasse meu próprio caminho.
Aos meus irmãos caçulas, Gabriel Henrique e Luiz Felipe, obrigada por serem a minha alegria e a minha maior saudade em todos esses anos de faculdade.
Agradeço à minha querida avó, Maria, por ser meu porto seguro e sempre me receber com carinho.
Ao meu namorado, Lucas, por estar ao meu lado durante todos os altos e baixos, quero expressar minha gratidão. Seu apoio e compreensão foram fundamentais para eu continuar firme. Sua paciência e amor foram minha âncora nos momentos de tempestade.
Às minhas amigas da faculdade, Larissa, Leandra, Vitória C., Sarah e Helena, agradeço por compartilharem comigo não apenas os sorrisos, mas também as lágrimas e as inúmeras experiências deste período. Vocês foram minha rede de apoio e minha segunda família durante todos esses anos.
À minha amiga Vitória L., por todo apoio, companheirismo e conselhos. Sua presença se fez muito importante durante este ciclo e sou grata pela sua amizade.
Agradeço à professora Cleópatra, por ter dedicado seu tempo, conhecimento e paciência para me orientar ao longo deste projeto.
Enfim, quero expressar minha profunda gratidão a todos que, de alguma forma, estiveram presentes durante a minha graduação, tornando este momento possível.

RESUMO

As interações medicamentosas entre fármacos e etanol constituem um tema de grande relevância no âmbito da saúde pública e da farmácia clínica. Considerando os altos índices de consumo de etanol no mundo, o fácil acesso da população a determinados fármacos e o uso irracional de medicamentos, não é raro que ocorra o consumo simultâneo de etanol e terapias medicamentosas. A coadministração de bebidas alcoólicas e medicamentos pode gerar efeitos adversos com intensidades variadas, desde desconforto e náuseas até coma e morte do indivíduo. A partir de uma revisão da literatura, este trabalho busca abordar as principais interações que ocorrem entre fármacos e etanol, destacando a importância do profissional farmacêutico na orientação dos pacientes. Compreendendo a farmacocinética e farmacodinâmica do etanol, pode-se observar como essas interações se originam, seus impactos e fatores de risco associados. A associação de etanol com fármacos que atuam no sistema nervoso central, como os benzodiazepínicos, pode aumentar os efeitos depressivos, levando a maior sonolência e ataxia. O consumo de etanol também pode agravar a hepatotoxicidade causada pelo paracetamol em sobredosagens, comprometer a eficácia terapêutica dos antimicrobianos quimioterápicos e desencadear reações semelhantes às do dissulfiram. A interação entre anti-inflamatórios não esteroides e etanol é capaz de aumentar a incidência de irritação gástrica, que pode evoluir para úlceras e hemorragias, já os pacientes diabéticos que consomem bebidas alcoólicas enquanto fazem uso de medicamentos hipoglicemiantes estão susceptíveis a episódios severos de hipoglicemia. Nesse contexto, o farmacêutico, como profissional melhor capacitado sobre os medicamentos e seus mecanismos, é capaz de orientar os pacientes sobre as possíveis interações que podem ocorrer entre fármacos e etanol, como evitá-las e como identificá-las, possuindo um papel crucial na disseminação de informações e na prevenção de ocorrências de interações medicamentosas deste tipo.

Palavras-chave: Etanol; Interações medicamentosas; Interações fármaco-etanol; Atenção Farmacêutica.

ABSTRACT

Drug interactions between drugs and ethanol are a topic of great relevance in the context of public health and clinical pharmacy. Considering the high rates of ethanol consumption in the world, the population's easy access to certain drugs, and the irrational use of medications, it is not uncommon for the simultaneous consumption of ethanol and drug therapies to occur. The co-administration of alcoholic beverages and medications can generate adverse effects of varying intensities, from discomfort and nausea to coma and death of the individual. Based on a literature review, this study seeks to address the main interactions that occur between drugs and ethanol, highlighting the importance of pharmaceutical professionals in guiding patients. By understanding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, it is possible to observe how these interactions originate, their impacts, and associated risk factors. The association of ethanol with drugs that act on the central nervous system, such as benzodiazepines, can increase the depressive effects, leading to more significant drowsiness and ataxia. Ethanol consumption can also aggravate the hepatotoxicity caused by paracetamol in overdoses, compromise the therapeutic efficacy of chemotherapy antimicrobials, and trigger reactions similar to those of disulfiram. The interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs and ethanol is capable of increasing the incidence of gastric irritation, which can progress to ulcers and hemorrhages. Diabetic patients who consume alcoholic beverages while taking hypoglycemic medications are susceptible to severe episodes of hypoglycemia. In this context, the pharmacist, as a professional better trained on medications and their mechanisms, can guide patients on the possible interactions that may occur between drugs and ethanol, how to avoid them, and how to identify them, playing a crucial role in the dissemination of information and prevention of occurrences of drug interactions of this type.

Keywords: Ethanol; Drug interactions; Drug-ethanol interactions; Pharmaceutical care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da gliconeogênese 24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-Estudos sobre a toxicidade do paracetamol associada ao consumo de etanol e suas conclusões……..……..14

Quadro 2 - Interações medicamentosas entre etanol e fármacos quimioterápicos antimicrobianos……...……..…...19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1 ETANOL: HISTÓRICO E CONSUMO..... 1

1.2 FARMACOCINÉTICA DO ETANOL..... 3

1.3 FARMACODINÂMICA DO ETANOL..... 5

1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS..... 6

2. OBJETIVOS..... 8

3. METODOLOGIA..... 9

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 10

4.1 INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS..... 10

4.1.1 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)..... 10

4.2 INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS..... 11

4.2.1 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E PARACETAMOL (ACETAMINOFENO).... 11

4.2.2 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E QUIMIOTERÁPICOS ANTIMICROBIANOS ……16

4.2.3 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs)..... 20

4.2.4 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES..... 23

5. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO..... 25

6. CONCLUSÃO..... 26

7. REFERÊNCIAS..... 29

1. INTRODUÇÃO

1.1 ETANOL: HISTÓRICO E CONSUMO

O etanol, também denominado álcool etílico (CH_3CH_2OH), é um álcool primário cujo ponto de ebulição é 78,2ºC, portanto, em condições normais de temperatura e pressão, apresenta-se como um líquido incolor. É uma substância com atividade bactericida, amplamente utilizada como solvente polar, e está presente em bebidas alcoólicas como resultado dos processos de fermentação (PubChem, 2023).

A primeira bebida alcoólica quimicamente confirmada no mundo remete ao período neolítico e trata-se de uma bebida fermentada mista de uva, arroz e mel, observada nos resíduos de cacos de cerâmica, datados de 7000-6600 a.C, de uma região onde atualmente se encontra a China (Guerra-Doce, 2014; McGovern *et al.*, 2004).

Existem evidências de que os primatas e os primeiros hominídeos consumiam frutas muito maduras a fim de obter o efeito de alteração de humor causado pelo teor de etanol presente devido à fermentação natural do açúcar das frutas. Para a produção das bebidas fermentadas em si, as principais matérias-primas provinham de cinco fontes diferentes de açúcar: frutas ricas em açúcar, mel, grãos de malte, seiva de árvores e leite (Guerra-Doce, 2014).

O primeiro relato de embriaguez na história da humanidade advém de uma passagem do Antigo Testamento, na qual é relatado que, após o dilúvio, Noé plantou vinha e fez o vinho, depois consumiu a bebida até se embriagar, gritou, ficou nu e desmaiou. Passagem essa que inspirou Michelangelo (1475-1564) a produzir uma pintura com o nome “A Embriaguez de Noé” no teto da Capela Sistina (CISA, 2022).

A partir do período neolítico, as bebidas alcoólicas, junto com alimentos, sempre eram ofertadas aos mortos e ancestrais durante os funerais ou rituais. As bebidas, juntamente com as plantas psicoativas, eram consumidas em rituais e eventos específicos com o objetivo de alterar o humor ou mesmo entrar em um estado de transe e, como ocorre na sociedade atual, a ocasião ditava o quão especial seria a bebida. Desde então as bebidas alcoólicas estiveram presentes nos principais eventos da vida, para comemorar vitórias em combates, alianças, casamentos, eventos esperançosos e colheitas, sempre servidas e consumidas em recipientes especiais (Guerra-Doce, 2014; McGovern *et al.*, 2004).

Com a Revolução Industrial no final do século XVIII, a sociedade passou por mudanças demográficas e comportamentais, a oferta desses produtos alcoólicos cresceu e levou ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas (CEBRID, 2003; CISA, 2022).

No século XX, o transtorno por uso de álcool passou a ser tratado como uma doença, na qual o indivíduo perde o controle da ingestão da bebida (Souza; Menandro; Menandro, 2015). Em 1967, o transtorno por uso de álcool foi incorporado à Classificação Internacional das Doenças (CID) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (CISA, 2022).

Em 2016, a OMS relatou que cerca de 2,3 bilhões de pessoas consumiam álcool, com média de consumo per capita de 6,4 L de álcool puro e com consumo médio diário de 32,8 gramas (g). Mundialmente, os destilados (44,8%) são o principal tipo de bebida consumida, seguido pela cerveja (34,3%) e pelo vinho (11,7%). No Brasil, 40% da população são bebedores atuais com consumo de 7,8 L de álcool puro per capita, a cerveja é o tipo de bebida mais consumida (62%), na sequência vem os destilados (34%) e por último o vinho (3%). Ainda em 2016, o uso nocivo de álcool resultou em cerca de 3 milhões de mortes no mundo, incluindo mortes por acidentes, lesões, doenças do trato gastrointestinal e cardiovascular, doenças infecciosas e cânceres. O álcool é responsável, direta ou indiretamente, por 13,5% de todas as mortes entre pessoas de 20 a 39 anos. As consequências do uso de álcool também sujeitam a sociedade a maiores custos com hospitais, sistemas judiciário e previdenciário, perda de produtividade no trabalho, desemprego e perda de pessoas economicamente ativas (WHO, 2018; CISA 2022).

Dose padrão é a unidade que estipula a quantidade de etanol puro contido nas bebidas alcoólicas. No Brasil, a dose padrão é 14g de etanol puro por dose de bebida, que pode ser 350 mL de cerveja (teor alcoólico de 5%), 150 mL de vinho (teor alcoólico 12%) ou 45 mL de destilado (teor alcoólico 40%). O consumo máximo diário para um padrão de consumo moderado é de 2 doses (28g) para homens e 1 dose (14g) para mulheres (CISA, 2022). O padrão de consumo também afeta o risco de prejuízos à saúde e à sociedade, por exemplo o "Beber Pesado Episódico" (BPE), que é o consumo de 60 g ou mais de álcool puro em uma única ocasião no último mês, está relacionado a inúmeros problemas agudos, como acidentes e violência. Na população mundial com 15 anos ou mais, 18,2% apresentavam esse padrão de consumo em 2016, enquanto para a população brasileira o índice era de 19,4% (WHO, 2018).

Em 2017, o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (LNUD) evidenciou que 74,3% dos homens e 59% das mulheres consumiram bebidas alcoólicas pelo menos uma vez na vida, sendo que o consumo nos últimos 12 meses foi de 51,5% e 35%, respectivamente, em homens e mulheres. Já o consumo no último mês

foi de 38,8% em homens e 21,9% para mulheres. Considerando o consumo nos últimos trinta dias, em uma única ocasião, de cinco ou mais doses para homens, ou quatro ou mais doses para mulheres (BPE ou *binge drinking*), o levantamento aponta que esse padrão foi relatado por 24,0% das pessoas do sexo masculino e 9,5% do sexo feminino. A dependência de álcool nos últimos 12 meses foi apresentada por aproximadamente 2,3 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos, sendo mais frequente em homens (2,4%) do que em mulheres (0,7%) (Bastos *et al*., 2017).

1.2 FARMACOCINÉTICA DO ETANOL

O etanol é uma molécula pequena e facilmente solúvel em água e em gordura que, após ingerido, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, principalmente pelo intestino delgado (75%) e pelo estômago (25%). O retardamento do esvaziamento gástrico, devido à presença do bolo alimentar no estômago, retarda a absorção de etanol. Em jejum, o pico de concentração sanguínea é atingido de 30 a 120 minutos após a ingestão, mas é diferente para homens e mulheres que consomem doses equivalentes, pois mulheres apresentam metabolismo pré-sistêmico e teor de água corporal total menores em relação aos homens, fazendo com que o pico de concentração sanguínea nas mulheres seja mais elevado (Costa, 2003; Katzung; Vanderah, 2020).

A distribuição aos órgãos é rápida e com volume de distribuição (0,5-0,7 L/Kg) próximo ao da água corporal total. Devido ao alto fluxo sanguíneo no cérebro e a capacidade do etanol de atravessar a barreira hematoencefálica, a concentração de etanol no sistema nervoso central também aumenta rapidamente (Katzung; Vanderah, 2020).

Cerca de 2 a 10% do etanol ingerido, é excretado na forma inalterada no ar expirado, na urina e no suor (Heckmann; Silveira, 2009). A maior parte (90-98%) é metabolizada pelo fígado (Ritter *et al.*, 2020; Mincis; Mincis, 2011).

A principal via de metabolização é a via catalisada pela enzima álcool-desidrogenase (ADH) na presença do cofator NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) (Lanza, 2021). A ADH é encontrada principalmente no citoplasma dos hepatócitos, mas em pequenas quantidades pode ser encontrada em outros órgãos, como estômago, onde pode ocorrer algum metabolismo do etanol, o que pode contribuir para a diferença metabólica entre homens e mulheres, já que as mulheres apresentam conteúdo menor dessa enzima no estômago (Katzung; Vanderah, 2020).

Em uma etapa inicial, a enzima álcool-desidrogenase oxida o etanol a acetaldeído pela transferência de um íon de hidrogênio do etanol para o cofator NAD^+, que é reduzido a

NADH. Essa utilização de NAD^+ é um limitante para a velocidade de metabolismo do etanol, que vai depender da velocidade de regeneração dessa enzima, necessária também em outros processos metabólicos no organismo (Lanza, 2021).

O acetaldeído tem efeito vasodilatador e pode causar face quente, rubor intenso, cefaléia pulsátil, sudorese, sede, dificuldade respiratória, náusea, vômito, fraqueza, vertigem, síncope ortostática, visão turva, hipotensão e choque. O acetaldeído circulante que resulta desse metabolismo não apresenta efeitos farmacológicos, mas sua concentração pode aumentar em certas situações, como por exemplo, com a inibição da aldeído-desidrogenase pelo dissulfiram, resultando nos sintomas desconfortáveis supracitados e gerando uma reação conhecida como "reação do tipo dissulfiram" (Ritter *et al.*, 2020).

A segunda via de metabolização, responsável por apenas 10% da oxidação do etanol, atua quando a concentração está elevada ou o consumo é crônico. Trata-se do Sistema Microssomal de Oxidação do Etanol (MEOS, do nome em inglês *Microsomal Ethanol-Oxidizing System*) (Heckmann; Silveira, 2009). Esse sistema enzimático utiliza uma enzima oxidativa de função mista que oxida tanto o etanol quanto o NADPH, que é o cofator da reação. As enzimas microssômicas hepáticas que compõem esse sistema pertencem à família do citocromo P450 (CYP) e as isoformas CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A4, com destaque para a CYP2E1, estão envolvidas no metabolismo do etanol (Martins, 2013; Katzung; Vanderah, 2020). Nesse processo, o etanol e o NADPH são oxidados pela CYP2E1, gerando $NADP^+$, H2O e acetaldeído.

A quantidade ingerida e o tempo de exposição ao etanol determinam as interferências no metabolismo de outras substâncias. A ingestão aguda de etanol inibe o metabolismo de muitos fármacos, enquanto, o consumo crônico ou de altas doses de etanol causa indução enzimática, gerando não apenas o aumento no metabolismo de etanol, mas também de outras substâncias cujo metabolismo depende da CYP2E1 (Ritter *et al.*, 2020; Katzung; Vanderah, 2020).

Há ainda uma terceira via que utiliza a catalase na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para oxidar o etanol. Porém, a participação dessa enzima no metabolismo do etanol não é muito relevante (Martins, 2013). O produto dessa reação é água e acetaldeído.

Independentemente da via de metabolização, o produto intermediário é o acetaldeído. Praticamente todo o acetaldeído formado é convertido a acetato pela enzima aldeído desidrogenase mitocondrial dependente de NAD^+ (ALDH2), que transfere um íon hidrogênio do acetaldeído para o NAD^+, que é reduzido a NADH (Ritter *et al.*, 2020).

O acetato formado pela oxidação do acetaldeído em qualquer uma das vias metabólicas pode ser metabolizado em CO_2 e água ou usado para formar acetil-CoA (Katzung, 2020).

1.3 FARMACODINÂMICA DO ETANOL

O etanol é classificado como uma substância depressora do sistema nervoso central (SNC) e altas concentrações sanguíneas podem induzir depressão respiratória, coma e morte (Katzung; Vanderah, 2020).

O etanol, ao atuar como modulador alostérico positivo dos receptores GABAérgicos, aumenta a afinidade do ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A) ao seu receptor, aumentando a frequência de abertura e a corrente dos canais de cloreto (Santhakumar; Wallner; Otis, 2007). Além disso, os efeitos excitatórios do glutamato são inibidos pelo etanol, uma vez que, essa substância promove alterações na abertura dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, diminuindo a frequência e o tempo de abertura do canal, reduzindo, consequentemente, o influxo de íons positivos nos neurônios (Zhao *et al*., 2006). Outros efeitos produzidos pelo etanol podem ser mediados pela sua interação com receptores colinérgicos nicotínicos e serotoninérgicos (Lovinger, 1999; Narahashi *et al*., 1999; Vengeline *et al*., 2008). A exposição crônica ao etanol promove alterações nesses sistemas de neurotransmissão e também na função neuronal, culminando no desenvolvimento da tolerância, síndrome de abstinência e uso compulsivo dessa substância (Gilpin; Koob, 2008; Vengeline *et al*., 2008).

Os efeitos comportamentais do etanol, em baixas doses, caracterizam-se por euforia, desinibição comportamental e loquacidade. Com o aumento da dose, observa-se sedação, diminuição da coordenação motora, instabilidade emocional, perda da capacidade de julgamento e prejuízo da memória recente (Brunton *et al*., 2012). Este efeito bifásico do etanol, é decorrente de sua ação depressora em diferentes regiões encefálicas e sistemas de neurotransmissão. Assim, o aumento da atividade neuronal em algumas partes do sistema nervoso central, é ocasionada por desinibição (Aguayo *et al*., 2002; Ritter *et al.*, 2020).

O consumo agudo de álcool resulta nos sintomas clássicos de embriaguez, como rubor facial, sudorese, fala arrastada, falta de coordenação motora, desequilíbrio, tremores, alterações de humor, julgamento prejudicado, comportamento desinibido, entre outros (Heckmann; Silveira, 2009; Ritter *et al.*, 2020). A exposição prolongada ao etanol pode causar vários efeitos tóxicos dentre eles: demência alcoólica; neuropatias; degeneração cerebelar; hepatite alcoólica; cirrose; úlceras gástrica e duodenal; hiperemia conjuntival;

edema de pálpebra; dermatite seborreica; distúrbios da coagulação; tendência a infecções; hipoglicemia; diminuição da libido; impotência; câncer na cavidade oral, no esôfago, no fígado e no estômago; desnutrição, deficiência de niacina (vitamina B3); deficiência de tiamina (vitamina B1) (Camacho *et al*., 2018; Hendricks, 2020; Katzung; Vanderah, 2020; Oliveira, 2022).

1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

De acordo com a Resolução Nº 47, de 8 de setembro de 2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária:

> Interação medicamentosa é uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química, medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento-planta medicinal, medicamento-doença, cujo resultado final pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de eventos adversos (ANVISA, 2009, p. 7).

Em um conceito mais restrito envolvendo apenas substâncias, as interações medicamentosas acontecem quando dois ou mais fármacos, ou um fármaco e uma outra substância, são consumidos simultaneamente e os seus efeitos farmacológicos se alteram, gerando aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um deles. Quando ocorre o aumento da toxicidade, a interação medicamentosa pode ser bastante perigosa. Essas interações podem ser de origem farmacocinética, quando afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, ou de origem farmacodinâmica, quando ocorrem no local de ação dos fármacos e inibem ou potencializam seus efeitos (Hoefler, 2008).

O etanol é a substância de abuso mais consumida no Brasil e em diversos países do mundo (Peacock *et al*., 2018; WHO, 2014). Dados da Organização Mundial da Saúde revelaram que, em 2016, a média mundial de ingestão de etanol puro em indivíduos maiores de 15 anos foi de 6,4 litros. O mesmo estudo mostrou que no Brasil essa média foi de 7,8 litros (OMS, 2018). Os dados do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira descritos anteriormente indicam a grande probabilidade do uso concomitante de etanol e medicamentos haja vista que os dados mostram que o consumo de etanol referido nos últimos 12 meses foi de 51,5% e 35%, respectivamente, em homens e mulheres. Já o consumo no último mês foi de 38,8% em homens e 21,9% para mulheres. Além disso, o levantamento estima que 2,3 milhões de pessoas apresentem transtorno por uso

de álcool (Bastos *et al*., 2017). Dessa forma, existe um risco significativo de ocorrência de interações entre medicamentos e etanol.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi investigar as possíveis interações entre etanol e fármacos, destacando a importância da atuação do profissional farmacêutico neste cenário; disponibilizar dados atualizados sobre essa interação aos farmacêuticos e demais profissionais da saúde; e disseminar informações sobre essa condição à população em geral, a fim de se atingir a conscientização sobre os efeitos que a interação medicamentosa entre fármacos e etanol pode causar à saúde.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, ou seja, não foram utilizados critérios de busca sistemáticos e críticos, realizada com base em artigos científicos extraídos de bases de dados eletrônicas, sendo elas Google Acadêmico, PubMed e SciELO.

Em uma busca inicial, foram utilizados como principais palavras-chaves: “etanol”, “interações medicamentosas” e “interações entre etanol e medicamentos”. A partir do material encontrado e leitura dos resumos, identificou-se as principais classes farmacológicas que apresentam interações medicamentosas com o etanol.

Baseado nas informações encontradas na primeira etapa, deu-se início à segunda etapa do levantamento de dados, onde houve um direcionamento da busca, e foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “etanol e benzodiazepínicos”, “etanol e anti-inflamatórios não esteroides”, “etanol e paracetamol”, “etanol e hipoglicemiantes”, “etanol e antimicrobianos” e seus respectivos termos em língua inglesa. O termo “álcool”, e seu respectivo termo em inglês, também foram utilizados nas pesquisas.

Foram incluídos os estudos que abordaram diretamente o tema e aspectos específicos desta revisão, com metodologias quantitativas, qualitativas ou mistas, claras e relevantes, com resultados bem documentados, e nos idiomas português e inglês.

Para a escolha de artigos, não foi estabelecida restrição de data de publicação, mas sempre que possível foi dado preferência para artigos publicados mais recentemente.

Foram excluídos os estudos que não abordaram diretamente o tema e aspectos específicos, com metodologias inadequadas e em idiomas não acessíveis para a pesquisa.

Também foram utilizados livros acadêmicos de farmacologia e bioquímica, com o objetivo de trazer informações sobre os fármacos abordados e os mecanismos pertinentes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

4.1.1 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Os fármacos benzodiazepínicos interagem com sítios alostéricos no complexo receptor GABA-A, aumentando a afinidade do GABA ao seu sítio de ligação, como consequência ocorre aumento da abertura do canal iônico e influxo de íons cloreto, potencializando a ação inibitória do GABA. A maioria dos seus efeitos resulta da sua ação depressora sobre o sistema nervoso central (SNC), entre eles a sedação, hipnose, relaxamento muscular, atividade anticonvulsivante e diminuição da ansiedade. Geralmente, os benzodiazepínicos são empregados no tratamento da ansiedade, do pânico, fobias, transtornos do sono e abstinência alcoólica (Brunton *et al*., 2012). Como descrito anteriormente, o etanol também interage alostericamente com o receptor GABA-A, aumentando a transmissão gabaérgica (Santhakumar; Wallner; Otis, 2007).

O uso concomitante de etanol e fármacos benzodiazepínicos como alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam, flurazepam, loprazolam, lorazepam, midazolam e temazepam, acarreta uma interação farmacodinâmica que leva ao aumento dos efeitos dos benzodiazepínicos, aumentando a sonolência e a ataxia, devido aos efeitos depressores do SNC de ambas as substâncias (Aranko *et al.*, 1985; Baxter, 2010). Observou-se também que o uso simultâneo de midazolam e etanol resulta em um maior risco de hipoventilação, redução nos níveis de oxigênio no sangue, ocorrência de apneia, bloqueio das passagens de ar nos pulmões e agravamento tanto da intensidade quanto da duração da sedação (Lança, 2014).

O uso concomitante de etanol e bupropiona, um fármaco antidepressivo que atua inibindo a recaptação de noradrenalina e dopamina, gera graves reações adversas dependentes de dose, como convulsões, redução da tolerância ao etanol e aumento das manifestações neuropsiquiátricas. Além destes, os fármacos antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, clomipramina, imipramina e nortriptilina, apresentam interações farmacodinâmicas com o etanol, intensificando a depressão do SNC e exacerbando a sedação e ataxia. Essa interação se dá mesmo com alvos diferentes: enquanto o etanol aumenta os efeitos depressores mediados pelo GABA, os antidepressivos tricíclicos provocam a sedação ao bloquear os receptores H1 da histamina no SNC. Assim, o uso simultâneo de etanol com algum desses

fármacos, aumenta a sedação causada por ambas as substâncias (Brunton *et al*., 2012; Chan; Anderson, 2014; Dorian *et al.*, 1983; Lança, 2014).

A associação de etanol e alguns fármacos antiepilépticos, como carbamazepina, fenobarbital, valproato, gabapentina e topiramato, pode resultar em exacerbação da sonolência e do comprometimento da coordenação motora. O mesmo ocorre com os fármacos antipsicóticos que normalmente causam sonolência, como clorpromazina, quetiapina e olanzapina, pois o etanol tem o potencial de intensificar os efeitos desses fármacos ao causar depressão aditiva do SNC. A quetiapina e a olanzapina também podem causar hipotensão postural, que pode ser agravada pelo etanol e, consequentemente, gerar tonturas e desmaios (Baxter, 2010).

A combinação de álcool e fármacos opióides, como morfina, codeína e oxicodona, eleva o risco de overdose fatal, provavelmente devido à sinergia dos efeitos depressores respiratórios e do SNC, além do etanol intensificar os efeitos dos opióides ao reduzir a resposta respiratória à hipercapnia (Chan; Anderson, 2014).

4.2 INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

4.2.1 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)

O paracetamol é um dos medicamentos isentos de prescrição (MIPs) mais utilizados no mundo para tratar dores de pequena e média intensidade, ele difere de outros AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) porque, apesar de apresentar analgesia e antipirese, não apresenta propriedades anti-inflamatórias. Trata-se de um fármaco com alta absorção pela via oral, metabolizado em sua maior parte por hidroxilação, conjugação com ácido glicurônico e posterior eliminação na urina, entretanto uma pequena parte (5 a 15%) é oxidada pelas enzimas do citocromo P450 do fígado (principalmente CYP2E1), essa via de metabolização resulta na produção de um metabólito hepatotóxico, o N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), dessa forma, em sobredosagens, o paracetamol é capaz de causar lesões hepáticas graves (Ritter *et al.*, 2020; Bachur *et al*., 2017).

Em muitos países, o paracetamol é uma das substâncias mais utilizadas em casos de auto-envenenamento, sendo responsável por cerca de 70.000 encaminhamentos hospitalares somente no Reino Unido (Riordan; Williams, 2002).

Com doses terapêuticas de paracetamol (325-1000 mg ingeridos a cada 4 ou 6 horas até o limite de 4g/dia), o NAPQI formado liga-se à glutationa (GSH), gerando compostos não

tóxicos que serão eliminados pela urina. Entretanto, em doses supraterapêuticas (acima de 4g/dia), as vias de hidroxilação e conjugação ficam saturadas, desviando o metabolismo para o sistema microssômico, o que causa aumento da produção de NAPQI e do consumo de glutationa. Com o esgotamento da glutationa, o NAPQI ativo se acumula no organismo e exerce sua toxicidade ao se ligar às macromoléculas e formar radicais livres, dando início ao processo de apoptose das células hepáticas e renais, levando à necrose dos tecidos e disfunção hepática (Mezarobba; Bitencourt, 2018; Moura *et al*., 2014).

O etanol e o paracetamol competem pelo metabolismo oxidativo e podem até inibi-lo. Quando o álcool está presente no organismo, ele também é degradado pela CYP2E1, o que pode causar a diminuição da metabolização do fármaco por essa via, diminuindo também a produção dos metabólitos tóxicos (Baxter, 2010; Mezzaroba; Bitencourt, 2018). O grau de proteção em uma determinada dose de paracetamol é diretamente proporcional à dose de etanol ingerida. A redução da formação de NAPQI resulta da inibição da CYP2E1, de forma direta devido à competição de ambas as substâncias pela enzima ou indireta devido à depleção, causada pelo metabolismo do etanol, de NADPH livre no citosol (cofator necessário para conversão do paracetamol em NAPQI pelo sistema microssomal) (Riordan; Williams, 2002).

No entanto, o consumo crônico de etanol é um fator de risco para que a hepatotoxicidade do paracetamol ocorra mesmo com doses terapêuticas do fármaco, pois induz a atividade da isoenzima CYP2E1, do citocromo P450, levando a um aumento da metabolização do paracetamol pela via oxidativa e ao acúmulo de metabólitos hepatotóxicos (NAPQI) livres e altamente reativos no organismo, aumentando o risco de danos hepáticos graves causados pela ligação covalente desses metabólitos com os hepatócitos (Katzung, 2020; Silva Júnior *et al*., 2019).

Além de fatores como idade, genética, jejum prolongado e polifarmácia, a deficiência de glutationa no organismo, resultante da ingestão inadequada de proteínas pelos alcoolistas ou pelo esgotamento devido à sobredosagem do fármaco, pode ser agravante da situação, uma vez que a glutationa é a responsável por transformar o NAPQI em um metabólito abnóxio ao organismo (Silva Júnior *et al*., 2019). O estudo de Lauterburg e Velez (1988), sobre a deficiência de glutationa em alcoolistas, mostrou que os níveis de GSH hepático e plasmático em bebedores crônicos são significativamente menores do que em indivíduos saudáveis com consumo de álcool menor que 10g/dia (grupo controle).

Os etilistas crônicos também são mais suscetíveis à hepatotoxicidade do paracetamol por já apresentarem um metabolismo hepático prejudicado devido à formação de espécies

reativas de oxigênio, estresse oxidativo e lesões nas células do fígado causados pelo consumo prolongado de bebidas alcoólicas. Dessa forma, até mesmo doses de paracetamol consideradas seguras podem levar à hepatotoxicidade (Mezarobba; Bitencourt, 2018).

Todavia, a interação entre etanol e paracetamol ainda é controversa. Estudos distintos que avaliaram os efeitos das doses recomendadas do fármaco em pacientes alcoolistas ou recentes abstinentes concluíram que a terapia com paracetamol, dentro dos limites máximos de dose diária, não apresenta hepatotoxicidade mesmo com o consumo crônico simultâneo ou recente de etanol (Bartels *et al.*, 2008; Dart; Kuffner; Rumack, 2000; Kuffner *et al.*, 2001, 2007; Rumack *et al.*, 2012), como pode ser visto no quadro 1. O estudo de Heard *et al.* (2007), demonstrou que a administração de doses terapêuticas de paracetamol durante 10 dias elevou a concentração sérica de alanina aminotransferase (ALT - biomarcador de lesão hepática), mas não produziu lesão hepática clinicamente evidente em bebedores moderados de etanol.

Riordan e Williams (2002) relataram que, apesar da exposição crônica ao etanol aumentar a quantidade de CYP2E1 no fígado, a magnitude desse aumento depende de fatores genéticos relacionados ao indivíduo e esse efeito indutor do etanol é de curta duração. Esses autores não observaram aumentos significativos da fração de paracetamol convertida em NAPQI quando doses recomendadas do fármaco foram administradas em etilistas crônicos. Entretanto, para esses pacientes, os níveis basais de glutationa reduziram cerca de 50% em comparação com o grupo controle após dosagem de paracetamol, levando ao consenso de que baixas doses de paracetamol são suficientes para esgotar a glutationa intra-hepática, resultando em necrose hepatocelular. No entanto, a depleção de glutationa pode estar relacionada com outros fatores indiretamente associados ao etilismo, como o jejum e a má nutrição. O jejum, por sua vez, interfere na metabolização do paracetamol, desviando sua via preferencial de glucoronidação para as vias prejudiciais de oxidação do sistema microssômico.

Dargan e Jones (2002) também concluíram que não há evidências concretas que fundamentam a hipótese do excesso crônico de etanol predispor os pacientes à hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol, mesmo com doses excessivas do fármaco. Por outro lado, Thummel *et al.* (2000), realizaram um estudo com dez voluntários saudáveis que receberam, de forma aleatória, infusão intravenosa de etanol até atingirem concentração sanguínea de 100 mg/dL de etanol, ou infusão intravenosa de dextrose 5% em água. O paracetamol (500mg) foi administrado 8 horas após o fim da infusão. Com base na avaliação de sangue e urina coletados, foi observado um aumento de 22% na formação do metabólito

tóxico NAPQI quando o paracetamol foi administrado após infusão de etanol, em comparação com a administração após infusão de dextrose 5%. Os autores concluíram que essa alteração metabólica pode gerar aumento no risco de hepatotoxicidade do paracetamol.

SchiØdt *et al.* (2002) concluiu que a ingestão crônica de etanol tem influência deteriorante no curso clínico da overdose de paracetamol, sendo os marcadores de disfunção hepática (protrombina, bilirrubina, alanina aminotransferase) afetados adversamente, além de tendência do aumento da mortalidade ter sido observado. Já a ingestão aguda de etanol não foi capaz de influenciar, isoladamente, o curso clínico da overdose de paracetamol, achado que contrasta com as observações de que o consumo agudo de etanol é capaz de diminuir os efeitos tóxicos do paracetamol por interação competitiva com CYP2E1.

Quadro 1 - Estudos sobre a toxicidade do paracetamol associada ao consumo de etanol e suas conclusões.

Título/Autor/Ano	**Tipo de estudo**	**Conclusão**
Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults Thummel *et al.*, 2000.	Estudo aberto, randomizado e cruzado com duas fases de tratamento.	O consumo de álcool em quantidades específicas durante uma única noite leva a um aumento discreto na fração de uma dose de paracetamol que é convertida em NAPQI quando o paracetamol é consumido logo após a eliminação do álcool do organismo. Essa mudança no metabolismo do paracetamol pode resultar em um aumento no risco de hepatotoxicidade.
The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol – a randomized study Dart; Kuffner; Rumack, 2000.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	O uso diário de 4 g de paracetamol parece ser seguro em pacientes que estão em abstinência recente após o abuso de álcool.
Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients Kuffner *et al.*, 2001.	Ensaio randomizado, duplo cego e controlado por placebo.	A administração repetida das doses diárias máximas recomendadas de paracetamol a pacientes dependentes de álcool de longo prazo não demonstrou causar danos no fígado.
Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity Riordan e Williams, 2002.	Revisão.	A maioria dos casos graves de danos hepáticos pelo paracetamol resulta de doses elevadas. O histórico de consumo crônico de etanol tem um papel limitado. Pacientes ocasionais podem sofrer danos, mesmo com doses recomendadas, especialmente quando usam o medicamento repetidamente por dias ou semanas. O aumento moderado da enzima CYP2E1 devido ao etanol não parece explicar

		totalmente os danos em doses relativamente baixas. Outros fatores do alcoolismo crônico, como jejum e desnutrição, podem ser mais relevantes na predisposição de alcoólatras aos danos hepáticos pelo paracetamol.
Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose SchiØdt *et al.*, 2002.	Estudo com pacientes. Análise de regressão múltipla ou logística.	A ingestão crônica de álcool aumenta a hepatotoxicidade do paracetamol, enquanto a ingestão aguda de álcool não afeta o curso clínico.
Should a Lower Treatment Line Be Used *When Treating Paracetamol Poisoning* *in Patients with Chronic Alcoholism?* *A Case Against* Dargan e Jones, 2002.	Revisão	Embora seja concebível que o consumo crônico excessivo de álcool possa aumentar a predisposição dos pacientes à hepatotoxicidade devido a altas doses de paracetamol, uma análise minuciosa da literatura mostra que, até o momento, as evidências não sustentam essa associação.
A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol Heard *et al.*, 2007.	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	A administração de uma dose terapêutica de paracetamol ao longo de 10 dias parece aumentar os níveis séricos de ALT em indivíduos que consomem álcool moderadamente, mas não causa danos hepáticos clinicamente perceptíveis.
Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial Bartels *et al.*, 2007.	Estudo randomizado, triplo-cego, de grupos paralelos controlados por placebo em usuários crônicos de etanol, recém abstinentes, que se apresentaram para desintoxicação.	Ciclos curtos de doses recomendadas de paracetamol reduzem os marcadores hepáticos no sangue ao longo do tempo, sugerindo que essas doses não causam danos ao fígado em consumidores crônicos de álcool, mesmo durante os períodos considerados de maior vulnerabilidade hepática.
The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study Kuffner *et al.*, 2007.	Estudo prospectivo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Pacientes alcoólatras tratados com a dose diária máxima recomendada de paracetamol por 3 dias consecutivos não apresentaram aumento nas transaminases séricas ou outros indicadores de dano hepático. Portanto, o uso de paracetamol para o tratamento de dor ou febre durante 3 dias parece ser seguro em pacientes alcoólatras que recentemente se abstiveram do álcool.
Effect of Therapeutic Doses of Acetaminophen (up to *4 g/day) on Serum Alanine Aminotransferase Levels* *in Subjects Consuming Ethanol: Systematic Review*	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	Não houve aumento nos níveis sanguíneos de ALT (biomarcador de lesão hepática) no quarto dia do estudo quando os indivíduos ingeriram até 4g/dia de paracetamol.

and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Rumack *et al.*, 2012.		
Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco Mezarobba e Bitencourt, 2018.	Revisão. Estudo observacional, transversal e descritivo com amostragem não probabilística (conveniente).	O consumo frequente e excessivo de álcool pode aumentar o risco de toxicidade do paracetamol, prejudicando a função hepática e renal do paciente. Portanto, quando o álcool é consumido, é aconselhável optar por analgésicos alternativos, como o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico.

Fonte: do autor (2023).

A interação entre etanol e paracetamol é uma questão complexa debatida em muitos estudos. Doses excessivas de paracetamol podem causar hepatotoxicidade por si só, entretanto com o uso concomitante de etanol, devido ao metabolismo hepático e potencial de hepatotoxicidade de ambas as substâncias, existe a possibilidade dos riscos serem reduzidos, aumentados, ou até mesmo inalterados de acordo com os estudos avaliados. Os fatores genéticos, condições clínicas e a quantidade e frequência de consumo de etanol e de paracetamol são variações individuais que podem afetar o mecanismo dessa interação. Diante da complexidade dessa interação, é de suma importância que os pacientes procurem orientações de profissionais da saúde, como médicos e farmacêuticos, sobre o uso simultâneo de paracetamol e etanol, a fim de minimizar os possíveis riscos à saúde.

4.2.2 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E QUIMIOTERÁPICOS ANTIMICROBIANOS

Existem diversos fármacos antimicrobianos, que variam em termos de estrutura e mecanismos de ação contra vírus, bactérias, fungos e parasitas, que são os grupos de microrganismos mais relevantes do ponto de vista médico. A classificação inicial desses fármacos baseia-se na divisão desses grupos, resultando em fármacos antivirais, antibacterianos, antifúngicos e antiparasitários. Dentro de cada uma dessas categorias amplas, os medicamentos são subdivididos com base em suas propriedades bioquímicas. Em linhas gerais, o mecanismo de ação ocorre quando as moléculas antimicrobianas se ligam aos receptores encontrados nas proteínas dos microrganismos. Essas proteínas desempenham funções vitais nas reações bioquímicas dos microrganismos, e qualquer interferência nesses processos fisiológicos conduz à sua degradação. Entre os processos bioquímicos inibidos, estão a síntese das paredes celulares das bactérias e dos fungos; as proteínas de fusão do envoltório viral; e a síntese do folato pelos parasitos (Brunton *et al*., 2012).

Os antimicrobianos são uma das classes de medicamentos mais prescritos no mundo. O uso irracional desses medicamentos é preocupante para os órgãos de saúde, pois favorece o aumento crescente de casos de resistência microbiana. A interação desses medicamentos com o álcool contribui com tal situação, pois provoca alterações fisiológicas no trato gastrointestinal que levam à diminuição da absorção do fármaco e, consequentemente, de sua eficácia (Oliveira Neto, 2018).

O etanol retarda o esvaziamento gástrico e seu uso concomitante com eritromicina, um antibiótico bactericida, provoca diminuição da absorção do fármaco, reduzindo os picos de concentração, o que prolonga seu tempo de latência e afeta sua eficácia terapêutica. Por outro lado, a administração intravenosa de eritromicina pode aumentar as concentrações de etanol no sangue, pois acelera o esvaziamento gástrico e aumenta a absorção do etanol (Lança, 2014; Mergenhagen *et al.*, 2020).

A amoxicilina, antibiótico da classe das penicilinas, apresenta absorção retardada quando associada com etanol, com aumento do tempo para se atingir a concentração máxima ($T_{máx}$) e aumento da meia-vida, o que deve-se ao retardamento do esvaziamento gástrico pelo etanol e à solubilidade do fármaco ser menor em álcool do que em água. Entretanto, outros parâmetros para quantificar a absorção, como concentração máxima ($C_{máx}$) e área sob a curva (AUC), não sofreram alterações significativas quando amoxicilina foi administrada simultaneamente com etanol, constatando que o etanol tem efeito na velocidade de absorção mas não modifica a extensão de absorção da amoxicilina (Mergenhagen *et al.*, 2020).

A isoniazida, antibacteriano utilizado no tratamento da tuberculose, apresenta hepatotoxicidade, bem como o etanol. O consumo simultâneo das duas substâncias pode agravar a hepatotoxicidade e levar ao desenvolvimento de hepatite. A ingestão crônica de álcool aumenta a atividade enzimática do sistema microssômico hepático, responsável pela metabolização do fármaco, o que resulta na redução da concentração e eficácia do medicamento, além de produzir metabólitos tóxicos que podem causar a necrose das células hepáticas. (Baxter, 2010; Lança, 2014).

Em estudo realizado com ratos, os fármacos fluoroquinolonas, como levofloxacino, moxifloxacino e trovafloxacino, demonstraram maiores valores de $C_{máx}$ e AUC quando associados com etanol, porque essa substância é capaz de diminuir a ligação dos fármacos às proteínas, aumentando a fração livre de antibióticos no organismo. A $C_{máx}$ e AUC da tetraciclina também parecem aumentar com o consumo de etanol, mas sua eliminação não é afetada, indicando que a tetraciclina tem maior absorção na presença de etanol, o que seria um efeito benéfico. Por outro lado, a doxiciclina teve sua meia-vida encurtada em alcoolistas,

e sua concentração sérica ficou subterapêutica quando foi administrada uma vez ao dia, sugerindo que a dosagem de duas vezes ao dia seja necessária para esses pacientes (Mergenhagen *et al.*, 2020).

Os fármacos metronidazol e tinidazol, ao interagirem com o etanol, podem resultar numa reação do tipo dissulfiram, com sintomas de rubor facial, náuseas, vômitos e dores de cabeça. O mecanismo da interação é controverso, mas acredita-se que o metronidazol seja capaz de inibir a enzima aldeído desidrogenase, ocasionando o acúmulo de acetaldeído no organismo (Lança, 2014). Dois estudos distintos que avaliaram o uso de metronidazol no tratamento do transtorno por uso de álcool constataram que a maioria dos pacientes dependentes, que receberam de 250 a 750mg de metronidazol por dia, apresentaram reações do tipo dissulfiram em intensidades variáveis quando o etanol foi consumido concomitantemente (Baxter, 2010).

Outros fármacos antimicrobianos também apresentam reações do tipo dissulfiram quando interagem com etanol, entre eles: os antibacterianos, ampicilina, cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol; algumas cefalosporinas como cefotetan, cefoperazona, cefamandol, cefmetazol e ceftriaxona; os antiparasitários furazolidona e levamisol; e os antifúngicos cetoconazol e griseofulvina. Os mecanismos dessa reação provavelmente são semelhantes aos do metronidazol, com o fármaco inibindo a aldeído desidrogenase e gerando acúmulo de acetaldeído no organismo. (Baxter, 2010; Oliveira Neto, 2018).

O estudo de Shu, Onwujekwe e Okonkwo (2000) mostrou que quando a ivermectina, um fármaco antiparasitário, é administrado com bebidas alcoólicas ao invés de água, as concentrações séricas do fármaco são maiores, ou seja, o etanol aumenta a absorção e biodisponibilidade da ivermectina. O mesmo resultado havia sido obtido no estudo de Edwards *et al*. (1988) que, ao comparar a biodisponibilidade de ivermectina administrada em cápsulas, comprimidos e solução oral alcoólica, evidenciou que a disponibilidade sistêmica da solução alcoólica é cerca de duas vezes maior que as demais formas farmacêuticas.

O uso concomitante de etanol com o antiparasitário niclosamida é desaconselhável pelo próprio fabricante do medicamento, pois o fármaco é solúvel em álcool e o uso combinado pode aumentar a absorção de niclosamida pelo organismo, acarretando no aumento de seus efeitos adversos, entre eles reações alérgicas, tontura, náusea, dores abdominais, prurido e fadiga (Baxter, 2010; Bayer, 2022).

As informações encontram-se resumidas no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 - Interações medicamentosas entre etanol e fármacos quimioterápicos antimicrobianos.

Classe farmacológica	**Fármaco**	**Efeito da interação com etanol**	**Fonte**
Antibacterianos	Eritromicina	Menor absorção, maior tempo de latência e diminuição da eficácia.	Lança, 2014; Mergenhagen *et al.*, 2020.
	Amoxicilina	Absorção lenta, aumento de Tmax e da meia-vida.	Morgenhagen *et al.*, 2020.
	Levofloxacino	Maior Cmáx e AUC.	Mergenhagen *et al.*, 2020.
	Moxifloxacino		
	Trovafloxacino		
	Tetraciclina	Maior Cmáx e AUC.	Mergenhagen *et al.*, 2020.
	Doxiciclina	Meia-vida encurtada e concentração sérica subterapêutica.	Mergenhagen *et al.*, 2020.
	Isoniazida	Aumento da metabolização, diminuição da eficácia e sinergismo da hepatotoxicidade.	Lança, 2014; Baxter, 2010.
	Ampicilina	Reação do tipo dissulfiram.	Baxter, 2010; Oliveira Neto, 2018.
	Cloranfenicol		
	Sulfonamidas		
	Cotrimoxazol		
	Cefalosporinas (Cefotetan, Cefoperazona, Cefamandol, Cefmetazol, Ceftriaxona)		
Antifúngicos	Cetoconazol		
	Griseofulvina		
Antiparasitários	Furazolidona		
	Metronidazol		
	Tinidazol		
	Levamisol		

Antiparasitários	Ivermectina	Aumento da absorção e da biodisponibilidade.	Shu, Onwujekwe e Okonkwo, 2000.
	Niclosamida	Aumento da absorção e dos efeitos adversos.	Baxter, 2010; Bayer, 2022.

Fonte: do autor (2023).

4.2.3 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem uma classe de medicamentos amplamente consumida no mundo para tratar dores e inflamações agudas ou crônicas. A maioria dos fármacos desta classe não necessita de prescrição médica para ser adquirido nos varejos farmacêuticos, o que implica em riscos à saúde em caso de uso irracional, pois como todo medicamento, os AINEs apresentam efeitos adversos, tais como complicações gastrointestinais, elevação da pressão arterial, insuficiência renal e hepatite (Silva, 2022).

Os AINEs, são, de modo geral, rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal e a ingestão de alimentos não afeta significativamente a biodisponibilidade da maioria dos fármacos dessa classe. O metabolismo ocorre no fígado principalmente pelas isoenzimas CYP3A e CYP2C. A excreção renal é a principal via de eliminação, mas muitos AINEs passam por diferentes graus de excreção e reabsorção biliar, resultando em um processo conhecido como circulação entero-hepática (Katzung; Vanderah, 2020).

O mecanismo de ação geral dos AINEs baseia-se na inibição da síntese de prostaglandinas à partir da inativação, de maneira competitiva e reversível, das isoenzimas ciclo-oxigenases constitutiva (COX-1) e induzida (COX-2), sendo pressuposto que a inibição da COX-2 é responsável pelos efeitos antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios dos AINEs, enquanto a inibição da COX-1 relaciona-se mais com os efeitos adversos indesejáveis desses fármacos sobre o trato gastrointestinal, pois essa enzima apresenta função hemostática que inclui manutenção da mucosa gástrica e sua inibição causa efeitos como lesões às mucosas do aparelho gastrintestinal. Outro efeito adverso relacionado à diminuição da síntese de prostaglandinas é a lesão renal e alterações hemodinâmicas. Os AINEs são categorizados com base em suas propriedades químicas. Com o surgimento dos inibidores

seletivos da COX-2, a classificação passou a contemplar tanto os AINEs inibidores de COX-1 e COX-2. Os AINEs inibidores seletivos para COX-2, aparentam ser mais vantajosos por possuírem as propriedades anti-inflamatórias com menos efeitos adversos (Brunton *et al*., 2012; Silva. 2017; Silva, 2022).

Quando os AINEs são utilizados de forma prolongada, podem desencadear uma série de efeitos adversos nos pacientes, o que inclui o risco de sangramento estomacal, já que eles podem formar úlceras ao inibir os mecanismos de proteção da mucosa gástrica, como as prostaglandinas. Essa inibição de prostaglandinas, em conjunto com a inibição de prostaciclinas, podem levar à insuficiência renal aguda, uma vez que são compostos cruciais para manter o fluxo sanguíneo adequado nos rins. Adicionalmente, devido à sua hepatotoxicidade, os AINEs podem causar sérios danos às células hepáticas, o que pode resultar em hepatite e outros problemas no fígado, prejudicando sua capacidade de metabolizar outras substâncias, aumentando o risco de intoxicação no paciente. Ademais, existem eventos adversos relacionados aos SNC, como meningite asséptica, psicose e disfunção cognitiva, além de efeitos cutâneos como urticária, angioderma e fotossensibilidade (Silva, 2022).

Há fortes evidências epidemiológicas que indicam que os indivíduos que utilizam AINEs têm um risco de 3 a 5 vezes maior de sofrer hemorragia gastrointestinal, além da associação positiva entre o consumo excessivo de etanol e o risco da hemorragia. De maneira geral, o álcool, quando administrado simultaneamente a um AINE, acentua os efeitos adversos do medicamento, tais como irritação gástrica, ulceração e sangramentos gastrointestinais. O álcool provoca a depleção da camada protetora da mucosa gástrica, incluindo a diminuição das concentrações de bicarbonato, o que resulta na quebra da camada mucosa e permite o refluxo de íons hidrogênio. Como resposta a isso, as células inflamatórias locais liberam mediadores que podem afetar o sistema vascular, levando à ruptura de pequenos vasos sanguíneos e resultando em erosões na mucosa que podem levar a hemorragias. Dessa forma, os efeitos prejudiciais ao trato gastrointestinal causados por ambas as substâncias, etanol e AINEs, se somam, intensificando o dano (Pfau; Lichtenstein, 1999; Silva, 2017).

O ácido acetilsalicílico (AAS), um dos AINEs mais consumidos, pode ser utilizado como antiagregante plaquetário quando em doses baixas (100 a 300 mg/dia), enquanto em doses mais elevadas (500 a 1000 mg/dia), é utilizado para analgesia e antipirese (Lança, 2014). Trata-se de um fármaco que pode causar desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, úlceras gástricas e hemorragias, como a maioria dos AINEs, sendo que em doses

recomendadas do fármaco, o sangramento gástrico é indolor e pouco significativo. Da mesma forma, o etanol pode causar irritação gástrica e sangramentos quando ingerido em grandes quantidades, fazendo com que o uso concomitante das duas substâncias leve à exacerbação desses efeitos gástricos, com aumento do tempo de hemorragia e predisposição à inflamação e hemorragia gástrica (Newgreen, 2005; Silva, 2017).

O estudo de Kaufman *et al*. (1999), que correlacionou o uso de AAS e ibuprofeno e o consumo de etanol com o risco de desenvolver sangramento gastrointestinal superior agudo, concluiu que mesmo doses relativamente baixas de AAS se associam com o desenvolvimento da hemorragia digestiva em todos os níveis de consumo de álcool, mas a incidência é maior em pessoas que bebem pesado - 60g ou mais de álcool puro, em uma única ocasião no último mês (WHO, 2018). Os resultados para o ibuprofeno não foram tão claros, mas estão no mesmo sentido daqueles demonstrados para o AAS. Gotardelo *et al.* (2015) relatou em seu trabalho que a frequência de interações medicamentosas entre AINEs e etanol é alta, sendo o AAS o fármaco que mais se associa às interações observadas no estudo, e que mesmo doses pequenas do fármaco apresentam riscos à mucosa gástrica, quando associadas com etanol.

Fármacos como ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno, que são vendidos sem prescrição, também apresentam risco elevado de hemorragia e outros efeitos gastrointestinais quando interagem com etanol no organismo. Também são relatados casos de complicações renais associadas ao uso simultâneo de etanol e ibuprofeno ou cetoprofeno (Baxter, 2010).

Neutel e Appel (2000) estudaram o efeito do abuso de etanol no risco de eventos gastrointestinais dos AINEs, com foco no ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno, e concluíram que um histórico de consumo abusivo de bebidas alcoólicas leva a um risco aumentado de doenças gastrointestinais graves relacionadas a esses AINEs. Tal conclusão pode ser embasada, por exemplo, pela razão de chances (*odds ratio* – razão entre a chance de efeito sobre a chance de não efeito) de 2,9 para eventos gastrointestinais após exposição a qualquer AINE sem abuso de álcool, 2,9 para abuso de etanol sem exposição aos AINEs, e 10,2 quando ambas as variáveis estiveram presentes.

Os fármacos indometacina e fenilbutazona prejudicam as habilidades psicomotoras dos indivíduos, o uso concomitante de etanol piora ainda mais a capacidade de dirigir do indivíduo que toma fenilbutazona, mas não afeta aqueles que tomaram indometacina, entretanto, o mecanismo dessa interação ainda não foi esclarecido. A farmacocinética do álcool não é afetada pela presença de dipirona e estudos com ibuprofeno não demonstraram efeitos significativos nas concentrações séricas de etanol em pessoas saudáveis (Baxter, 2010).

4.2.4 INTERAÇÕES ENTRE ETANOL E FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

O *Diabetes Mellitus* engloba uma série de distúrbios metabólicos, todos originados de mecanismos patogênicos diversos que resultam em um aumento dos níveis de glicose no sangue, o que é conhecido como hiperglicemia. O diabetes tipo 1 é causado pela destruição das células β no pâncreas, um processo desencadeado por respostas autoimunes, levando à completa falta de insulina. Por outro lado, o diabetes tipo 2 é considerado uma síndrome complexa caracterizada pela desregulação da homeostase da glicose, que está associada a problemas na secreção e na ação da insulina. Fatores como sobrepeso e obesidade estão associados ao diabetes tipo 2, que se desenvolve gradualmente ao longo da vida (Brunton *et al*., 2012).

No Brasil, é estimado que mais de 25% da população com mais de 40 anos desenvolvam e apresentem a doença até 2025. De acordo com um estudo realizado na Califórnia, 50,8% dos adultos com diabetes faziam uso de bebidas alcoólicas (Olivatto *et al.*, 2014; Silva, 2017).

As sulfonilureias constituem uma classe de fármacos utilizados no tratamento de diabetes tipo 2, estes fármacos aumentam a secreção de insulina e podem causar hipoglicemia como efeito adverso. O uso concomitante de etanol e sulfonilureias pode potencializar o efeito hipoglicemiante desses fármacos (Silva, 2022).

O mecanismo dessa interação está relacionado com a interferência do etanol no metabolismo da glicose. Assim, a ingestão aguda de etanol diminui a atividade da gliconeogênese, que é a via metabólica responsável por converter substâncias como lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos em glicose. Isso intensifica os efeitos hipoglicemiantes de fármacos usados no controle da glicemia em pacientes com diabetes. O metabolismo do etanol envolve várias enzimas e cofatores, e resulta num aumento dos níveis de NADH em relação aos níveis de NAD^+, o que afeta a via da desidrogenase láctica, levando à formação de lactato a partir do piruvato (Oliveira Neto, 2018):

$$\text{Lactato} + NAD^+ \leftrightarrow \text{Piruvato} + \text{NADH} + H^+$$

Essa redução nos níveis de piruvato afeta a cascata de reações da gliconeogênese, diminuindo sua atividade e, consequentemente, os níveis de glicose no organismo.

Figura 1 - Esquema da Gliconeogênese.



Fonte: Adaptado de Marzzoco e Torres, 2015.

Ou seja, o etanol atua inibindo a disponibilidade de glicose para o organismo, o que pode resultar em episódios de hipoglicemia ou até mesmo acidose láctica. O consumo agudo de etanol prolonga o efeito dos hipoglicemiantes, enquanto o consumo crônico tem o efeito oposto, inibindo-o (Silva, 2022).

Assim, a combinação de álcool com medicamentos hipoglicemiantes da classe das sulfoniluréias, como glimepirida, glipizida e glibenclamida, pode causar tonturas, náuseas e exacerbação da hipoglicemia, podendo levar a desmaios e representar um risco de vida (Oliveira Neto, 2018). Além disso, a associação etanol e glibenclamida pode causar reações tipo dissulfiram (Gotardelo *et al.*, 2015).

A metformina, um dos principais fármacos utilizados no tratamento do diabetes, age aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina, mas não afeta a liberação de insulina e raramente causa hipoglicemia. Entretanto, em casos de pacientes com problemas renais ou superdosagens de metformina, ela tem sido associada à acidose láctica, possivelmente por causar diminuição da oxigenação e das enzimas do ciclo de Krebs, gerando lactato como resposta adaptativa ao metabolismo anaeróbico, além de alterar a eliminação do lactato no fígado. Como descrito anteriormente, o metabolismo do etanol gera altos níveis de NADH que resultam em uma maior formação de lactato, todavia o aumento de NADH mitocondrial também provoca a inibição do ciclo de Krebs, levando ao acúmulo de acetil-CoA e sua conversão a corpos cetônicos, resultando em cetoacidose, agravando a acidose causada pelo

excesso de ácido láctico no organismo. Dessa forma, o consumo de etanol pode prejudicar o tratamento com metformina, aumentando o risco de desenvolver acidose láctica devido ao acúmulo de ácido lático no sangue, o que pode resultar em sintomas desagradáveis como náuseas e fraqueza. (Brunton *et al*., 2012; Maia; Ornelas; Carvalho, 2017; Marzzoco; Torres, 2015; Oliveira Neto, 2018; Comunidade Sanar, 2021).

5. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO

A atenção farmacêutica é uma prática exclusiva do farmacêutico destinada a melhorar a qualidade de vida do paciente, assegurar seu bem-estar e alcançar objetivos terapêuticos específicos, reduzindo os riscos ligados ao uso irracional de medicamentos. Ela envolve prevenção, detecção, monitoramento e resolução de problemas relacionados a medicamentos, sendo uma intervenção contínua e persistente. Essa abordagem é caracterizada pela acessibilidade, fidelização de clientes, acompanhamento eficaz da terapia medicamentosa, redução de despesas, promoção do uso racional de medicamentos, identificação de interações medicamentosas e educação sobre o uso adequado de medicamentos. Além disso, a atenção farmacêutica contribui para a promoção da saúde, abordando questões como alimentação saudável, combate à obesidade, tabagismo, alcoolismo, e fornecendo orientações sobre os riscos associados ao uso de substâncias ilícitas e doenças sexualmente transmissíveis. Ela desempenha um papel crucial na atenção primária à saúde, fornecendo cuidado contínuo, promovendo a integralidade e facilitando o acesso a medicamentos (Lopes, 2017; Emiliano, 2013).

O farmacêutico, profissional com maior capacitação a respeito dos medicamentos, desempenha um papel crucial na atenção primária à saúde, muitas vezes sendo o último profissional a interagir diretamente com os pacientes. Além de dispensar medicamentos, ele realiza diversas tarefas, como avaliar prescrições, orientar o uso correto de medicamentos, comunicar-se com prescritores para resolver problemas relacionados às prescrições, promover a adesão ao tratamento e capacitar os pacientes para cuidarem de sua saúde. Seu conhecimento o habilita a fornecer informações abrangentes aos pacientes sobre a administração correta de medicamentos, incluindo dosagens, horários, potenciais interações medicamentosas, eventos adversos ao medicamento e os riscos associados à interrupção do tratamento, garantindo assim o uso seguro e eficaz dos medicamentos, sempre considerando as necessidades individuais de cada paciente (Lopes, 2017; Souza *et al.*, 2021).

O farmacêutico realiza importante tarefa na gestão e avaliação dos medicamentos, contribuindo para o uso racional dos fármacos e auxiliando na identificação e mitigação de

potenciais riscos terapêuticos. Ele integra a equipe multidisciplinar de cuidados ao paciente e tem a responsabilidade de avaliar o perfil do paciente, incluindo todos os medicamentos utilizados, conhecendo profundamente os seus mecanismos de ação farmacológica, evitando medicamentos com alto risco de interações e individualizando a terapia. Essas medidas são essenciais para garantir a segurança e eficácia do tratamento, e o farmacêutico deve promover a comunicação com o paciente, incentivando-o a relatar quaisquer desconfortos ou efeitos indesejados (Silva; Carvalho, 2019).

No contexto das interações entre álcool e medicamentos, o farmacêutico desempenha um papel fundamental. É importante que o profissional tenha pleno conhecimento atualizado dos aspectos farmacológicos e sociais do uso de bebidas alcoólicas dos pacientes para que, por meio da assistência farmacêutica e atenção farmacêutica, esse profissional possa orientar os pacientes sobre o uso adequado de medicamentos e as possíveis interações medicamentosas. A orientação correta do farmacêutico é essencial para minimizar ou evitar riscos associados ao consumo de etanol em conjunto com medicamentos (Silva, 2022).

Utilizando dos atributos da atenção e assistência farmacêutica, o profissional farmacêutico é capaz de desempenhar uma função muito importante na orientação dos pacientes sobre as interações entre fármacos e etanol. A partir da avaliação personalizada, o farmacêutico compreende o estilo de vida do paciente, obtendo informações sobre o histórico médico e o padrão de consumo de álcool e de outros medicamentos, o que ajuda a identificar e aconselhar sobre o risco de potenciais interações medicamentosas que podem levar à diminuição da eficácia do medicamento, ao aumento dos eventos adversos ou ao risco de toxicidade.

Dessa forma, o farmacêutico pode explicar ao paciente sobre os riscos de ocorrer a interação entre o etanol e a terapia medicamentosa, alertar sobre os sinais e sintomas da interação para que o paciente possa identificá-la, sugerir alternativas terapêuticas seguras e que apresentem menor risco de interação, e aconselhar quanto à dosagem e horários de administração do medicamento, podendo recomendar que o paciente evite consumir bebidas alcoólicas próximo a esses horários ou durante todo o tratamento.

6. CONCLUSÃO

Com base nos estudos e considerando os dados de consumo de bebidas alcoólicas entre a população em geral, conclui-se que a interação entre fármacos e etanol é um fenômeno importante a ser considerado, tratando-se até mesmo de uma questão de saúde pública, pois o álcool pode interagir com diversos medicamentos, afetando sua eficácia e

segurança, podendo resultar em eventos adversos ao medicamento que colocam a saúde do paciente em risco.

O tipo de bebida e frequência do consumo, as classes medicamentosas, quantidades de medicamentos administrados simultaneamente (polifarmácia), as dosagens utilizadas e a duração do tratamento, bem como características individuais dos pacientes, são fatores que influenciam diretamente na ocorrência, forma e intensidade das interações.

Como exposto no decorrer do trabalho, muitos fármacos possuem efeitos depressores do sistema nervoso central, assim como o etanol, fazendo com que a combinação de ambas as substâncias possa resultar em aumento da sonolência, tontura, falta de coordenação motora e, em casos graves, depressão respiratória, coma e morte. Além disso, o etanol pode potencializar os efeitos colaterais e a toxicidade de alguns fármacos, causando náuseas, comprometimento cognitivo, hepatotoxicidade, entre outros. O etanol também pode aumentar ou diminuir os efeitos farmacológicos dos medicamentos, afetando sua eficácia terapêutica.

Visto que muitas pessoas consomem álcool regularmente, não é raro que seja feito o uso concomitante com medicamentos. É essencial que esses pacientes entendam como as substâncias podem interagir e quais são os riscos dessa interação, informando os profissionais de saúde sobre seus padrões de consumo e seguindo as orientações fornecidas por eles para garantir um tratamento seguro e eficaz.

Dessa forma, é fundamental destacar o papel do farmacêutico na orientação sobre as interações entre fármacos e etanol. O farmacêutico é o profissional de saúde mais capacitado para fornecer informações detalhadas sobre como o álcool pode interagir com medicamentos específicos. Além disso, ele pode aconselhar os pacientes sobre o momento adequado para tomar medicamentos em relação ao consumo de álcool, orientar sobre possíveis eventos adversos e como evitá-los, e destacar a importância da adesão ao tratamento.

O farmacêutico desempenha um papel essencial na promoção do uso seguro e eficaz de medicamentos, ajudando a prevenir interações prejudiciais entre fármacos e álcool, e assegurando que os pacientes compreendam os potenciais riscos associados a essa combinação. Sua orientação contribui para a segurança e eficácia dos tratamentos médicos, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

Em resumo, é certo que o etanol pode interagir com diversos fármacos, com mecanismos e intensidades diferentes, resultando em eventos adversos que podem variar em criticidade. Entretanto, algumas dessas interações ainda são complexas e necessitam de mais estudos que possam comprovar de fato se e como elas ocorrem, como por exemplo a interação entre etanol e paracetamol. O que não se pode negar é a importância do

farmacêutico na disseminação de informações a respeito dessas interações, como uma ferramenta necessária para que o consumo de bebidas alcoólicas seja cada vez mais evitado durante terapias farmacológicas, resultando em menor ocorrência de interações medicamentosas provenientes do uso concomitante de etanol e medicamentos.

7. REFERÊNCIAS

AGUAYO, L. G. *et al*. GABA(A) receptors as molecular sites of ethanol action. Direct or indirect actions? **Current topics in medicinal chemistry**, [s.l.], v. 2, n. 8, p. 869-885, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.2174/1568026023393426. Acesso em: 19 set. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – Rdc Nº 47, de 8 de Setembro de 2009**: Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasil, 9 set. 2009. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_47_2009_COMP.pdf/cd434aae-fca0-448e-bd40-1b8e85e5570b. Acesso em: 15 out. 2023.

ARANKO, K. *et al*. Interaction of diazepam or lorazepam with alcohol. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l], v. 28, n. 5, p. 559-565, 1985. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899676/. Acesso em: 8 set. 2023.

BACHUR, T. P. R. *et al*. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, [s.l], v. 10, n. 3, p. 134-154, 30 out. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.22280/revintervol10ed3.337. Acesso em: 8 set. 2023.

BARTELS, S. *et al*. Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial. **Clinical Toxicology**, [s.l], v. 46, n. 3, p. 243-249, jan. 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344107/. Acesso em: 18 set. 2023.

BASTOS, F. I. P. M. *et al* (org.). **III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira**. [s.l]: Ministério da Saúde - Fiocruz, 2017. 528 p. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614. Acesso em: 13 ago. 2023.

BAXTER, K. (ed.). Alcohol. In: BAXTER, K. (ed.). **Stockley's Drug Interactions**. 9. ed. [s.l]: Pharmaceutical Press, 2010. Cap. 3. p. 46-91. Disponível em: https://www.academia.edu/44684188/Stockleys_Drug_Interactions. Acesso em: 27 mai. 2023.

BAYER. **Yomesan Chewable Tablets**: professional information. 2022. Disponível em: https://www.bayer.com/sites/default/files/YOMESAN_EN_PI.pdf. Acesso em: 03 out. 2023.

BRUNTON, L. L. *et al* (org.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2101 p.

CAMACHO, V. M. *et al*. Os efeitos fisiológicos da ingestão de álcool a partir de revisão de literatura. In: MOSTRA CIENTÍFICA DO CESUCA, 12., 2018, Cachoeirinha. **Anais [...] .** Cachoeirinha: Cesuca, 2018. p. 1-10. Disponível em: https://ojs.cesuca.edu.br/index.php/mostrac/article/view/1563. Acesso em: 03 out. 2023.

CEBRID. **Livreto Informativo sobre Drogas Psicotrópicas**. 2003. Disponível em: https://www.cebrid.com.br/livreto-informativo-sobre-drogas/. Acesso em: 26 abr. 2023.

CISA. CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE SAÚDE E ÁLCOOL. **História do Álcool**. 2022. Disponível em: https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/60-historia-do-alcool. Acesso em: 29 mar. 2023.

CHAN, L. N.; ANDERSON, G. D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l], v. 53, n. 12, p. 1115-1136, 30 set. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267448/. Acesso em: 7 out. 2023.

COMUNIDADE SANAR. **Resumo: Metabolismo do álcool**. 2021. Disponível em: https://www.sanarmed.com/resumo-metabolismo-do-alcool-ligas. Acesso em: 15 out. 2023.

COSTA, R. M. R. **O álcool e seus efeitos no sistema nervoso**. 2003. 17 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) - Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2003. Disponível em: https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/123456789/2371. Acesso em: 16 mar. 2023.

DARGAN, P. I.; JONES, A. L. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism? **Drug Safety**, [s.l], v. 25, n. 9, p. 625-632, 2002. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137557/. Acesso em: 18 set. 2023.

DART, R. C. KUFFNER, E. K.; RUMACK, B. H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient. **American Journal Of Therapeutics**, [s.l], v. 7, n. 2, p. 123-134, mar. 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319580/. Acesso em: 18 set. 2023.

DORIAN, P. *et al*. Amitriptyline and ethanol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l], v. 25, n. 3, p. 325-331, 1983. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6628520/. Acesso em: 7 out. 2023.

EDWARDS, G. *et al*. The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l], v. 35, n. 6, p. 681-684, 1988. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00637608. Acesso em: 27 set. 2023.

EMILIANO, J. P. M. Assistência farmacêutica e atenção farmacêutica: novas perspectivas para o farmacêutico. **Revista de Aps**, [s.l], v. 16, n. 2, p. 212-215, 2013. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/15069. Acesso em: 10 out. 2023.

GILPIN, N. W.; KOOB, G. F. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. **Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, [s.l], v. 31, n. 3, p. 185-195, 2008. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881886/. Acesso em: 21 set. 2023.

GOTARDELO, D. R. *et al*. Consumo de álcool e interações álcool-drogas entre idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s.l], v.25, n. 3, p. 363-368, 2015. Disponível em: https://rmmg.org/exportar-pdf/1812/v25n3a09.pdf. Acesso em: 16 mar. 2023.

GUERRA-DOCE, E. The origins of inebriation: archaeological evidence of the consumption of fermented beverages and drugs in prehistoric eurasia. **Journal Of Archaeological Method And Theory**, [s.l], v. 22, n. 3, p. 751-782, 20 mar. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/271658721_The_Origins_of_Inebriation_Archaeological_Evidence_of_the_Consumption_of_Fermented_Beverages_and_Drugs_in_Prehistoric_Eurasia. Acesso em: 24 mar. 2023.

HEARD, K. *et al*. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l], v. 26, n. 2, p. 283-290, 5 maio 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17593074/. Acesso em: 18 set. 2023.

HECKMANN, W; SILVEIRA, C. M. Dependência do álcool: aspectos clínicos e diagnósticos. In: ANDRADE, A. G. de. *et al* (ed.). **Álcool e suas consequências**: uma abordagem multiconceitual. Barueri: Minha Editora, 2009. p. 67-87. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1333061511alcoolesuasconsequencias-pt-cap3.pdf. Acesso em: 29 mar. 2023.

HENDRIKS, H. F. J. Alcohol and human health: what is the evidence?. **Annual Review Of Food Science And Technology**, [s.l], v. 11, n. 1, p. 1-21, 25 mar. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209032/. Acesso em: 24 maio 2023.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf. Acesso em: 26 maio 2023.

KATZUNG, B. G; VANDERAH, T. W. (org.). **Basic And Clinical Pharmacology**. 15. ed. [s.l]: Mcgraw-Hill Education, 2020. 1328p Disponível em: https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2988#250593868. Acesso em: 27 mai. 2023.

KAUFMAN, D. W. *et al*. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. **American Journal Of Gastroenterology**, [s.l], v. 94, n. 11, p. 3189-3196, nov. 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10566713/. Acesso em: 29 set. 2023.

KUFFNER, E. K. *et al*. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients. **Archives Of Internal Medicine**, [s.l], v. 161, n. 18, p. 2247-2252, 8 out. 2001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11575982/. Acesso em: 16 set. 2023.

KUFFNER, E. K. *et al*. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. **Bmc Medicine**, [s.l], v. 5, n. 1, p. 1-9, 30 mai. 2007. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894983/. Acesso em: 18 set. 2023.

LANÇA, T. M. N. **Interações medicamentos-álcool com relevância clínica no ambulatório**. 2014. 86 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, [s.l], 2014. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/13093. Acesso em: 16 mar. 2023.

LANZA, A. T. de F. *et al*. O consumo de álcool e seus principais efeitos deletérios no corpo humano: uma revisão descritiva. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s.l], v. 7, n. 6, p. 82-99, 30 jun. 2021. Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1357. Acesso em: 16 mar. 2023.

LAUTERBURG, B. H; VELEZ, M. E. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. **Gut**, [s.l], v. 29, n. 9, p. 1153-1157, 1 set. 1988. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3197987/. Acesso em: 18 set. 2023.

LOPES, D. A. M. G. Atenção farmacêutica e consultórios farmacêuticos. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, [s.l], ano 4, n.16, out./dez. 2017. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Artigos. Acesso em: 14 set 2023.

LOVINGER, D. M. 5-HT3 receptors and the neural actions of alcohols: an increasingly exciting topic. **Neurochemistry International**, [s.l], v. 35, n. 2, p. 125-130, 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10405996/. Acesso em: 19 set. 2023.

MAIA, R; ORNELAS, E; CARVALHO, R. Acidose láctica associada à metformina: a hemodiálise está indicada? **Revista Clínica do Hospital Prof Dr Fernando Fonseca**, [s.l], v. 5, n. 1/2, p. 35-37, 2017. Disponível em: hhttps://revistaclinica.hff.min-saude.pt/index.php/rhff/article/view/238. Acesso em: 16 out. 2023.

MARTINS, O. A. Efeito do consumo de bebidas alcoólicas no organismo: uma revisão. **Revista Eletrônica de Educação e Ciência (REEC)**, [s.l], v. 3, n. 2, p. 7-10, 2013. Disponível em: https://fira.edu.br/revista/vol3_num2_pag7.pdf. Acesso em: 29 mar. 2023.

MARZZOCO, A; TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 420 p. Disponível em: https://www.ava-edu.net/biblioteca/wp-content/uploads/2021/03/Bioqu%C3%ADmica-B%C3%A1sica-4-ed.-Marzzoco.pdf. Acesso em: 15 out. 2023.

MCGOVERN, P. E. *et al*. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l], v. 101, n. 51, p. 17593-17598, 8 dez. 2004. Disponível em: https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0407921102. Acesso em: 23 mar. 2023.

MERGENHAGEN, K. A. *et al*. Fact versus Fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l], v. 64, n. 3, p. 1-17, 21 fev. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038249/. Acesso em: 15 jun. 2023.

MEZAROBBA, G.; BITENCOURT, R. M. de. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. **Unoesc & Ciência - ACBS**, [s.l], v. 9, n. 1, p. 105–112, 2018. Disponível em: https://periodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/12352. Acesso em: 13 dez. 2022.

MINCIS, M; MINCIS, R. Álcool e o fígado. **Ged: gastroenterologia endoscopia digestiva**, [s.l], v. 4, n. 30, p. 152-162, dez. 2011. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2011/v30n4/a3598.pdf. Acesso em: 29 mar. 2023.

MOURA, P. M. M. *et al*. Riscos hepatotóxicos do paracetamol: revisão da literatura. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, 23., 2014, Pelotas. **Anais [...]**. Pelotas: UFPEL, 2014. p. 1-4. Disponível em: https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2014/CS_02062.pdf. Acesso em: 16 set. 2023.

NARAHASHI, T. *et al*. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new target site of ethanol. **Neurochemistry International**, [s.l], v. 35, n. 2, p. 131-141, 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10405997/. Acesso em: 18 set. 2023.

NEUTEL, C. I; APPEL, W. C. The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID-related gastrointestinal events. **Annals Of Epidemiology**, [s.l], v. 10, n. 4, p. 246-250, mai. 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10854958/. Acesso em: 29 set. 2023.

NEWGREEN, D. B. Should consumers be warned about aspirin, alcohol and gastric bleeding? **Australian Prescriber**, [s.l], v. 28, n. 1, p. 18-19, 1 fev. 2005. Disponível em: https://australianprescriber.tg.org.au/articles/should-consumers-be-warned-about-aspirin-alcohol-and-gastric-bleeding.html. Acesso em: 29 set. 2023.

OLIVATTO, G. M. *et al*. Consumo de álcool e os resultados no controle metabólico em indivíduos com diabetes, antes e após a participação em um processo educativo. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, [s.l], v. 10, n. 1, p. 3-10, 2014. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/smad/article/view/86757. Acesso em: 16 mar. 2023.

OLIVEIRA NETO, A. C. de. **Interação álcool X medicamento**: uma revisão da literatura. 2018. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018. Disponível em: http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/6638. Acesso em: 13 jun. 2023.

OLIVEIRA, A. B. da S. *et al*. Efeitos deletérios do uso crônico de álcool sobre a função orgânica humana: uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society And Development**, [s.l], v. 11, n. 9, p. 1-7, 2022. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/31873/27009/359169. Acesso em: 13 jun. 2023.

PEACOCK, A. *et al*. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. **Addiction**, Abingdon, v. 113, n. 10, p. 1905–1926, 2018. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29749059. Acesso em: 20 set. 2023.

PFAU, P. R; LICHTENSTEIN, G. R. NSAIDs and Alcohol: never the twain shall mix?. **American Journal Of Gastroenterology**, [s.l], v. 94, n. 11, p. 3098-3101, nov. 1999. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10566697/. Acesso em: 29 set. 2023.

PUBCHEM. **Ethanol**. 2023. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol. Acesso em: 30 mar. 2023.

RIORDAN, S. M.; WILLIAMS, R. Alcohol exposure and paracetamol‐induced hepatotoxicity. **Addiction Biology**, [s.l], v. 7, n. 2, p. 191-206, abr. 2002. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006215/. Acesso em: 18 set. 2023.

RITTER, James M. *et al*. **Rang & Dale**: farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A, 2020. 808 p. Disponível em: https://doceru.com/doc/1vnxc81. Acesso em: 24 mai. 2023. Acesso em: 18 set. 2023.

RUMACK, B. *et al*. Effect of therapeutic doses of acetaminophen (up to 4 g/day) on serum alanine aminotransferase levels in subjects consuming ethanol: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacotherapy**: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, [s.l], v. 32, n. 9, p. 784-791, 31 jul. 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851428/. Acesso em: 18 set. 2023.

SANTHAKUMAR, V.; WALLNER, M.; OTIS, T. S. Ethanol acts directly on extrasynaptic subtypes of GABAA receptors to increase tonic inhibition. **Alcohol**, Fayetteville, v. 41, n. 3, p. 211–21, 2007. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040048/. Acesso em: 18 set. 2023.

SCHIØDT, F. V. *et al*. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l], v. 16, n. 4, p. 707-715, abr. 2002. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929388/. Acesso em: 23 set. 2023.

SHU, E. N.; ONWUJEKWE, E. O.; OKONKWO, P. O. Do alcoholic beverages enhance availability of ivermectin? **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l], v. 56, n. 5, p. 437-438, 18 ago. 2000. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s002280000120.pdf. Acesso em: 27 set. 2023.

SILVA JÚNIOR, J. G. da. *et al*. Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com N-acetilcisteína. **Revista Uningá**, [s.l], v. 56, n. 4, p. 65-84, 22 nov. 2019. Disponível em: https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2087. Acesso em: 27 set. 2023.

SILVA, B. S. **Interação medicamentosa do álcool com anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos e hipoglicemiantes**: uma revisão de literatura. 2022. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2022. Disponível em: http://famamportal.com.br:8082/jspui/handle/123456789/2797?mode=full. Acesso em: 2 ago. 2023.

SILVA, S. V. L. **A interação do álcool com medicamentos e seus efeitos no organismo**. 2017. 27 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2017. Disponível em: https://repositorio.unifaema.edu.br/handle/123456789/1255. Acesso em: 30 jul. 2023.

SILVA, T. F. B. X. da; CARVALHO, A. R. de. Interações medicamentosas no âmbito hospitalar e a atuação do farmacêutico nesse cenário. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, [s.l], v. 12, n. 13, p. 84–101, 2019. Disponível em: https://www.revistasuninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/1000. Acesso em: 28 set. 2023.

SOUZA, L. G. S.; MENANDRO, M. C. S.; MENANDRO, P. R. M. O alcoolismo, suas causas e tratamento nas representações sociais de profissionais de Saúde da Família. **Physis**: Revista de Saúde Coletiva, [s.l], v. 25, n. 4, p. 1335-1360, dez. 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/j/physis/a/DcqyzjgfRsnqNqtn5Xc7pFr/abstract/?lang=pt. Acesso em: 16 mar. 2023.

SOUZA, R. P. *et al*. A atenção farmacêutica no uso racional de antibióticos: uma revisão narrativa. **Revista Artigos.Com**, v. 26, p. e6112, 18 fev. 2021. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/6112. Acesso em: 26 set. 2023.

THUMMEL, K. *et al*. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l], v. 67, n. 6, p. 591-599, jun. 2000. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10872641/. Acesso em: 18 set. 2023.

VENGELIENE, V. *et al*. Neuropharmacology of alcohol addiction. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l], v. 154, n. 2, p. 299-315, 2008. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442440/. Acesso em: 20 set. 2023.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health 2014**. Global status report on alcohol, [s. l.], p. 1–392, 2014. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/global-status-report-on-alcohol-and-health-2014. Acesso em: 25 set. 2023.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health 2018**. Global status report on alcohol, [s. l.], p. 1–450, 2018. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639. Acesso em: 26 abr. 2023.

ZHAO, Y. *et al*. Activation of group II metabotropic glutamate receptors attenuates both stress and cue-induced ethanol-seeking and modulates c-fos expression in the hippocampus and amygdala. **The Journal Of Neuroscience**, [s.l], v. 26, n. 39, p. 9967-9974, set. 2006. Disponível em: https://www.jneurosci.org/content/jneuro/26/39/9967.full.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.