



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOS - ÁLCOOL COM RELEVÂNCIA CLÍNICA NO AMBULATÓRIO

Trabalho submetido por
Teresa Martins Nobre Lança
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOS - ÁLCOOL COM RELEVÂNCIA
CLÍNICA NO AMBULATÓRIO**

Trabalho submetido por
Teresa Martins Nobre Lança
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro

outubro de 2014

Dedicatória

Aos meus pais, com saudade,
para que se possam orgulhar de mim e do meu trabalho.

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro por toda a disponibilidade e ajuda prestada nestes longos e duros meses de trabalho, porque sem a sua orientação e apoio não teria sido possível.

Aos meus tios, Leonor e Cândido, Teresa e Zé, o meu pilar, por me terem dado a mão e me terem acompanhado durante estes anos ensinando-me a nunca desistir.

À minha Avó Teresa e Assunção, à Tiza e ao Totó pela sua dedicação, amizade e carinho.

Aos meus irmãos de coração, Miguel e Filipe e ao meu sobrinho Bernardo.

Ao David, meu namorado, a quem agradeço todo o amor, carinho, compreensão e apoio, encorajando-me a nunca desistir.

À Niquinha, a família que escolhi e que me acompanhou neste percurso académico, por acreditar em mim, pelo seu apoio, mas acima de tudo pela sua amizade.

À Catarina Duarte, à Carolina Alves e à Madalena Carnall, amigas do coração, que me acompanharam nos bons e nos maus momentos deste curso a quem também desejo a maior sorte do mundo nesta etapa.

À Dra. Ana Paula Mendes, do CIM, pela sua ajuda e disponibilidade no envio de artigos e publicações para esta monografia

A todos um muito obrigado

Resumo

Os medicamentos são ferramentas importantes em saúde, porém a sua administração deve ser realizada com precaução, avaliando a relação benefício/risco e a eficácia para indicação clínica a que se destinam. Da sua associação podem resultar situações de morbidade acrescida, devido ao aumento do risco de manifestações clínicas indesejáveis e de interações medicamentosas de magnitude variável, que em muitas situações são responsáveis por visitas às urgências hospitalares, internamentos e prolongamento do tempo de hospitalização.

O crescente padrão de consumo de álcool que se tem vindo a observar, justifica um estudo detalhado acerca das interações deste composto com alguns fármacos extensamente utilizados. Assim, esta monografia tem como principal objetivo descrever um conjunto de interações medicamentos-álcool com relevância clínica no ambulatório, alertando para uma utilização mais segura, eficaz e racional do medicamento, destacando o papel do farmacêutico e dos profissionais de saúde na gestão das interações e na promoção da saúde.

De acordo com a metodologia adoptada e com os compêndios seleccionados: *Stockley's Drug Interactions*, *Micromedex*, e *Drug Interactions Analysis and Management* foi possível obter uma lista de quarenta e duas interações entre medicamentos e álcool, que permitiu estudar o seu mecanismo de ação, manifestações clínicas, gestão e a sua relevância clínica no ambulatório.

Palavras-chave Interações medicamentos-álcool, Farmacocinética, Farmacodinâmica Ambulatório.

Abstract

Drugs are important tools in health care, however, the administration should be undertaken with caution, evaluating the benefit/risk relation, and the effective clinical indication for which they are intended. The combination of drugs can cause adverse conditions, due to the increased risk of adverse clinical events and drug interactions of varying magnitudes, which in many cases are responsible for visits to hospital emergency wards, hospitalization, or long periods of hospital stay.

The increasing trend of alcohol consumption, which has been observed, justifies an in-depth study concerning the interaction of this compound with some widely used drugs. This thesis aims to describe a set of drug-alcohol interactions with clinical relevance in an ambulatory environment, promoting a more secure, effective and rational use of drugs, emphasizing the role of the pharmacist and health care professionals in the management of interactions and promoting better health in general.

According to the methodology adopted and the summary of the textbooks selected: *Stockley's Drug Interactions*, *Micromedex*, and *Drug Interactions Analysis and Management*, it was possible to obtain a list of forty two interactions between drugs and alcohol, which enabled the study of the action mechanism, clinical manifestations, management and its clinical relevance in an ambulatory environment.

Key words: Drugs-Alcohol Interactions; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Ambulatory.

Índice geral

Dedicatória.....	3
Agradecimentos	5
Resumo	7
Abstract.....	9
Índice geral.....	11
Índice de figuras.....	13
Índice de tabelas.....	15
Lista de abreviaturas	17
1. Introdução	19
1.1. Prevalência e impacto das interações medicamentosas no ambulatório	21
1.2. Mecanismo das interações entre os medicamentos e o álcool.....	24
1.2.1. Interações farmacocinéticas.....	24
1.2.2. Interações farmacodinâmicas.....	25
1.3. Farmacocinética do álcool (ADME)	26
1.3.1. Absorção	26
1.3.2. Distribuição.....	26
1.3.3. Metabolismo	27
1.3.4. Excreção	28
1.4. Factores de risco das interações medicamentos-álcool	28
1.4.1. Factores de risco relacionados com o doente	29
1.4.2. Factores de risco relacionados com medicamentos.....	30
1.4.3. Factores de risco relacionados com a prescrição.....	31
2. Desenvolvimento	33
2.1. Metodologia.....	33
2.2. Resultados	36
2.2.1. Interação entre Benzodiazepinas e Álcool.....	36
2.2.2. Interação entre Bupropiom e Álcool.....	39
2.2.3. Interação entre Dissulfiram e Álcool.....	40

2.2.4.	Interação entre Acitretina e Álcool.....	43
2.2.5.	Interação entre Antidepressivos Tricíclicos e Álcool.....	44
2.2.6.	Interação entre ISRS e Álcool	46
2.2.7.	Interação entre Analgésicos estupefacientes e Álcool.....	47
2.2.8.	Interação entre Paracetamol e Álcool	49
2.2.9.	Interação entre Ácido Acetilsalicílico e Álcool.....	51
2.2.10.	Interação entre Metronidazol e Álcool	52
2.2.11.	Interação entre Eritromicina e Álcool.....	54
2.2.12.	Interação entre Metoclopramida e Álcool	55
2.2.13.	Interação entre Varfarina e Álcool.....	56
2.2.14.	Interação entre Nitroglicerina e Álcool	58
2.2.15.	Interação entre Tadalafil e Álcool	59
2.2.16.	Interação entre Verapamilo e Álcool.....	60
2.2.17.	Interação entre Isotretinoína e Álcool.....	61
2.2.18.	Interação entre Ranitidina e Álcool	62
2.2.19.	Interação entre Isoniazida e Álcool	64
2.2.20.	Interação entre Clorpromazina e Álcool.....	65
2.2.21.	Interação entre Olanzapina e Álcool.....	66
2.2.22.	Interação entre Quetiapina e Álcool	67
2.2.23.	Interação entre Tizanidina e Álcool.....	69
2.2.24.	Interação entre Clonazepam e Álcool.....	70
2.2.25.	Interação entre Tacrólimus e Álcool.....	71
2.2.26.	Interação entre Codeína e Álcool.....	72
3.	Conclusão.....	75
4.	Bibliografia	81

Índice de figuras

Figura 1 - Metabolismo do álcool. Adaptado de Weathermon & Crabb (1999)	28
Figura 2 - Factores de risco para interações medicamentosas. Adaptado de Monteiro et al (2007)	29
Figura 3 - Descrição da metodologia para inclusão de interações medicamentosas - álcool.....	35

Índice de tabelas

Tabela 1 - Consequências indesejáveis mais comuns resultantes das interações medicamento - álcool. Adaptado de Cousins et al. (2014)	20
Tabela 2 - Classificação da gravidade das interações nos compêndios utilizados	34
Tabela 4 – Benzodiazepinas e Álcool.....	36
Tabela 5 - Bupropiom e Álcool	39
Tabela 6 - Dissulfiram e Álcool.....	40
Tabela 7 - Acitretina e Álcool.....	43
Tabela 8 - Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e Álcool.....	44
Tabela 9 - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Álcool	46
Tabela 10 - Analgésicos Opióides e Álcool.....	47
Tabela 11 - Paracetamol e Álcool.....	49
Tabela 12 - Ácido Acetilsalicílico e Álcool.....	51
Tabela 13 - Metronidazol e Álcool	52
Tabela 14 - Eritromicina e Álcool	54
Tabela 15 - Metoclopramida e Álcool	55
Tabela 16 - Varfarina e Álcool	56
Tabela 17 - Nitroglicerina e Álcool	58
Tabela 18 - Tadalafil e Álcool	59
Tabela 19 - Verapamilo e Álcool.....	60
Tabela 20 - Isotretinoína e Álcool	61
Tabela 21 - Ranitidina e Álcool.....	62
Tabela 22 - Isoniazida e Álcool	64
Tabela 23 - Clorpromazina e Álcool.....	65
Tabela 24 - Olanzapina e Álcool	66
Tabela 25 - Quetiapina e Álcool	67
Tabela 26 - Tizanidina e Álcool.....	69
Tabela 27 - Clonazepam e Álcool.....	70
Tabela 28 - Tacrólimus e Álcool	71
Tabela 29 - Codeína e Álcool	72

Lista de abreviaturas

5-HT: 5 - Hidroxitriptamina

AAS: ácido acetilsalicílico

ADH: álcool desidrogenase

ADME: absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ALDH: aldeído desidrogenase

AUC: área sob a curva

ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina

NA: noradrenalina

NAD: dinucleotido de nicotinamida e adenina

RAM: reação adversa medicamento

RCM: Resumo das características do medicamento

SNC: sistema nervoso central

1. Introdução

Os medicamentos são ferramentas importantes em saúde, porém a sua utilização deve ser realizada com precaução, avaliando a relação benefício/ risco e eficácia para indicação clínica a que se destinam (Monteiro, Marques, & Ribeiro, 2007). A sua utilização e/ou associação pode resultar num aumento do risco de manifestações clínicas indesejáveis e interações medicamentosas de gravidade variável (Secoli, 2001).

As interações medicamentosas são comuns na prática clínica. Ocorrem quando há uma alteração da resposta farmacológica pela administração conjunta de um medicamento e outro medicamento, alimento, bebida, planta ou outras substâncias químicas; a resposta farmacológica é diferente da esperada quando as substâncias que interagem são administradas separadamente. Em termos clínicos esta alteração da resposta farmacológica não tem obrigatoriamente que ser prejudicial, podendo ser a chave para o sucesso terapêutico em inúmeras patologias, ou não ter efeito clínico. As interações são prejudiciais quando a potenciação do efeito terapêutico se torna nociva, quando existe potenciação de efeitos indesejados ou diminuição do efeito terapêutico.

A maioria dos fármacos não interagem por um só mecanismo, habitualmente compreendem dois ou mais que atuam em conjunto (Baxter, 2010). Acresce que as interações podem ser unidirecionais, tradicionalmente descritas em termos de fármaco objeto e fármaco precipitante, ou bidirecionais, isto é, o álcool pode afetar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, ou podem ser os medicamentos a afectar o metabolismo do álcool e a potenciar os seus efeitos (Anon, 1998).

Conforme referido por vezes as interações não decorrem unicamente da administração simultânea de dois medicamentos, mas da associação com outras substâncias químicas. O álcool é exemplo de uma destas substâncias.

Atualmente tem-se vindo a observar um padrão de crescimento na ingestão de bebidas alcoólicas, doravante simplesmente referida por ingestão de álcool. Segundo o relatório World Health Statistics divulgado recentemente pela WHO (2014), Portugal encontra-se entre os países do mundo com maior consumo de álcool por pessoa, cerca de 13 litros/ano. O seu consumo moderado a excessivo pode estar associado a consequências nefastas, que se podem traduzir num agravamento de certas patologias crónicas (Hulse, 2002; Viveiro, 2006; Cousins et al., 2014).

O consumo de bebidas alcoólicas pode aumentar em 24% o risco de reações adversas por administração concomitante de medicamentos, sendo que estas podem ir de cefaleias a situações mais graves, como complicações metabólicas e endócrinas (Donarelli, 2004; Immonen, Valvanne, & Pitkälä, 2013). As consequências indesejáveis mais comuns resultantes das interações entre medicamentos e álcool encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Consequências indesejáveis mais comuns resultantes das interações medicamentos - álcool.
Adaptado de Cousins et al. (2014)

Reações adversas mais comuns resultantes das interações medicamentos-álcool
<ul style="list-style-type: none">• Alteração do metabolismo dos fármacos;• Aumento dos níveis de álcool no sangue;• Exacerbação de efeitos adversos;• Hemorragia e inflamação gastrointestinais;• Hepatotoxicidade;• Reações tipo dissulfiram;• Redução da efetividade e segurança do medicamento;• Sedação.

É então imprescindível que os farmacêuticos e outros profissionais de saúde, conheçam os mecanismos de ação dos medicamentos e sejam capazes de prever e avaliar possíveis interações medicamentosas com o álcool, atuando de forma eficaz e reduzindo a morbidade associada à sua ocorrência. Para além disso, devem ser capazes de relacionar manifestações clínicas com eventuais interações medicamentosas, uma vez que a sua ocorrência é razão de inúmeras RAM (reações adversas a medicamentos). Apesar de nem sempre estar bem estabelecida, a gestão clínica da interação é um dos fatores mais importantes a ter em conta. As medidas a

tomar para reduzir o risco de efeitos adversos incluem diminuir a dose de uma ou de ambas as substâncias implicadas, suspender uma das substâncias, considerar alternativas e monitorizar os doentes (Monteiro et al., 2007; Ibáñez, Alcalá, Garcia, & Puche, 2008; Olivença & Simón, 2009).

Uma estratégia para reduzir o impacto negativo das interações entre os medicamentos e o álcool é dar a conhecer aos profissionais de saúde, como farmacêuticos, médicos e enfermeiros, aquelas com maior relevância clínica.

Devido às inúmeras interações descritas entre o álcool e medicamentos optou-se neste trabalho por focar apenas os que são utilizados em ambulatório. A terapêutica em ambulatório, não pressupondo internamento, confere ao doente maior responsabilidade na adesão à terapêutica medicamentosa e autonomia sobre a adoção do estilo de vida, nomeadamente consumo de álcool.

Assim, esta monografia tem como objetivo descrever interações medicamentosos-álcool com relevância clínica no ambulatório. Especificamente, pretende-se discutir o seu mecanismo de ação destas interações, a sua gravidade e a gestão proposta.

Para contextualizar o trabalho apresentam-se seguidamente secções sobre prevalência e impacto das interações medicamentosas, bem como o mecanismo das interações entre os medicamentos e o álcool, factores de risco das interações medicamentosas, farmacocinética do álcool e factores que a influenciam.

1.1. Prevalência e impacto das interações medicamentosas no ambulatório

Vários estudos têm investigado a prevalência de interações medicamentosas no geral (Smith, Seidl, & Cluff, 1966; Delafuente, 2003). Embora existam discrepâncias nos resultados, possivelmente relacionadas com a própria definição de interação medicamentosa adotada pelos autores, entre outros factores, concluindo que as interações medicamentosas são relativamente frequentes. A frequência com que ocorrem interações entre medicamentos e o álcool também tem sido alvo de estudo,

embora muitos autores tenham focado a redução do consumo de álcool em indivíduos sujeitos a terapêutica que potencialmente interage com esta substância.

Um estudo acerca da abstinência de álcool durante a terapêutica, concluiu que os doentes que tomavam benzodiazepinas (47,7%) e antidepressivos (36,1%) manifestavam uma maior abstinência de álcool. Os medicamentos anticoagulantes, antidiabéticos, os que atuam no SNC e cardiovascular são outras classes terapêuticas associadas a uma diminuição do consumo de álcool (Jalbert, Quilliam, & Lapane, 2008; Cousins et al., 2014).

A avaliação da exposição de medicamentos que interagem com álcool e a prevalência do consumo de álcool por classe terapêutica foi demonstrado por Pringle et al. (2005). Estes investigadores revelaram que 20,2% dos indivíduos que bebiam álcool tomavam concomitantemente anti-inflamatórios não esteróides, 20,1% anti-histamínicos e 19,9% anti-hipertensivos. Este estudo concluiu ainda que os doentes que tomam medicação que interage com o álcool têm menor propensão para o seu consumo que doentes que tomem medicação que não interfira com o álcool.

Outro estudo conduzido, por Aira, Hartikainen & Sulkava (2005), revelou que fármacos utilizados no tratamento da diabetes (46%), hipertensão (43%) e depressão (39%) estavam associados a um consumo moderado de álcool, destacando também os anticoagulantes orais, sedativos e alguns analgésicos.

De salientar que a literatura indica que 46% a 59% de indivíduos sujeitos a tratamento com AINE ingerem álcool (Aira et al., 2005; Saitz, Horton, & Samet 2003), respetivamente. Trata-se de uma proporção considerável de indivíduos com um comportamento que aumenta o risco de eventos adversos, nomeadamente hemorragia.

Os dados disponíveis revelam que o consumo álcool vai diminuindo com a idade, facto que pode estar relacionado com uma maior consciencialização por parte dos idosos de possíveis interações medicamentos-álcool, minimizando comportamentos de risco (Jalbert et al., 2008; Immonen et al., 2013; Cousins et al., 2014).

Não se encontraram estudos que quantificassem especificamente o impacto das interações medicamento-álcool. Contudo, diversos autores relatam que o álcool, devido aos seus efeitos depressores no SNC, quando tomado concomitantemente com certos medicamentos, nomeadamente benzodiazepinas, alguns anti-histamínicos, antidepressivos e relaxantes musculares vai potenciar a ação sedativa destes, o que pode comprometer a condução de veículos, conduzir a desequilíbrios, perigo de quedas ou até mesmo à morte (Anon, 1998; Aira et al., 2005; Pringle et al., 2005; Jalbert et al., 2008; Immonen et al., 2013)

Seguidamente apresentam-se duas revisões sobre o impacto negativo das interações medicamentosas; embora estas não versem especificamente sobre interações medicamento-álcool optou-se pela sua inclusão face à pertinência e atualidade de um dos trabalhos.

Dechanont e colaboradores (2014), através de uma revisão sistemática da literatura, estudaram a prevalência das hospitalizações e visitas à urgência hospitalar causadas por interações medicamentosas. Foram incluídos 13 estudos; sete conduzidos na Europa, cinco nos EUA e um na Austrália. Para as hospitalizações relacionadas com interações medicamentosas foi encontrada uma prevalência mediana de 1.1% (367 DDI casos/ 47 976 doentes); a prevalência mediana de visitas à urgência causadas por interações medicamentosas foi 0.1% (20 DDI casos/23 607 doentes). Os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas hospitalizações por interações medicamentosas foram os AINE.

Outra revisão anterior sobre este tópico concluiu que 0,054% das visitas às urgências, 0,57% dos internamentos e 0,12% das re-hospitalizações eram devidas a interações medicamentosas (Becker et al., 2007). Contudo, a prevalência de hospitalizações relacionadas com interações medicamentosas aumentava marcadamente quando se consideravam apenas os idosos (4,8% dos internamentos). Tal como no trabalho de Dechanont et al. (2014) os AINE foram os fármacos mais frequentemente envolvidos nas interações medicamentosas.

1.2. Mecanismo das interações entre os medicamentos e o álcool

Encontram-se descritos dois tipos de interações entre medicamentos e álcool: interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas.

1.2.1. Interações farmacocinéticas

Compreendem a alteração da cinética de um medicamento pelo álcool, isto é, alterações ao nível da absorção, distribuição, metabolismo (por indução ou inibição dos sistemas enzimáticos) ou excreção (Anon, 1998). Não podem ser generalizadas para fármacos da mesma classe terapêutica e são comumente designadas por interações ADME (Baxter, 2010). Este tipo de interações são as mais observadas, destacando :

- **Alteração da taxa de esvaziamento gástrico**

Existem fármacos que podem aumentar ou diminuir a taxa de esvaziamento gástrico e por conseguinte a velocidade com que o álcool ou o medicamento são absorvidos. Medicamentos que aceleram a taxa de esvaziamento gástrico, como a metoclopramida, cisaprida, eritromicina e ácido acetilsalicílico, vão provocar um aumento da velocidade de absorção do álcool, provocando um aumento mais rápido da sua concentração sanguínea. Pelo contrário, medicamentos que retardem o esvaziamento gástrico, como os simpaticomiméticos, anticolinérgicos e opióides, provocam uma diminuição da velocidade de absorção. Ademais, o próprio álcool e a presença de alimentos vão retardar o esvaziamento gástrico (Anon, 1998; Viveiro, 2006).

- **Alteração do metabolismo por alteração da atividade enzimática**

Muitas das interações farmacocinéticas entre o álcool e os medicamentos resultam de uma alteração da atividade das enzimas hepáticas responsáveis pela biotransformação de inúmeros fármacos, mais concretamente a alteração da atividade da isoenzima CYP2E1 do citocromo P450 (Inês, 2007). Esta e outras isoenzimas do citocromo P450 podem ser induzidas ou inibidas por medicamentos; o efeito do álcool na atividade enzimática depende do padrão de consumo desta substância. A

ingestão aguda de álcool condiciona inibição enzimática e conseqüentemente diminuição do metabolismo dos medicamentos, resultando num aumento da sua concentração, podendo mesmo ocorrer sobredosagem. Contrapondo, em casos de ingestão crônica de álcool assiste-se a indução enzimática e conseqüentemente aumento do metabolismo, resultando em níveis plasmáticos mais baixos do medicamento afetado (Viveiro, 2006; Inês, 2007).

Por outro lado, existem medicamentos que inibem a atividade da álcool desidrogenase (ADH) hepática, como os antagonistas H₂; como conseqüência esta metaboliza o álcool em menor extensão, provocando um aumento das suas concentrações plasmáticas que vão desencadear mal-estar e reações adversas típicas desta substância (Anon, 1998; Viveiro, 2006).

Outra interação farmacocinética muito comum prende-se com o facto de alguns fármacos, como a isoniazida, o metronidazol e algumas cefalosporinas, quando tomados em simultâneo com álcool, terem a capacidade de inibir a aldeído desidrogenase (ALDH), provocando uma reação denominada de tipo dissulfiram. Esta resulta da acumulação de acetaldeído no organismo e conduz a um severo mal estar e manifestações como náuseas, vômitos, rubor facial, suores, hipotensão, taquicardia, palpitações e cefaleias. Este efeito é também comumente associado à substância ativa dissulfiram no tratamento da dependência do álcool, que por provocar estes sintomas conduz à abstinência (Anon, 1998; Viveiro, 2006; Inês, 2007).

1.2.2. Interações farmacodinâmicas

Ocorrem quando um medicamento e álcool atuam ao nível dos mesmos receptores, locais de ação ou sistemas fisiológicos, potenciando ou inibindo a resposta farmacológica que seria obtida para cada um deles (Hoefler, 2005; Baxter, 2010).

As interações farmacodinâmicas encontram-se intimamente relacionadas com os efeitos do álcool ao nível do sistema nervoso central, resultando na potenciação do efeito quando administrado conjuntamente com medicamentos depressores do SNC, como os ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e alguns anti-histamínicos. Esta

potenciação pode resultar num aumento significativo de sedação, que conduz a um comprometimento psicomotor, com perigo de quedas e risco de acidente ao conduzir veículos ou operar com maquinaria (Anon, 1998; Donarelli, 2004; Viveiro, 2006).

Outras interações farmacodinâmicas muito comuns estão relacionadas com a potenciação dos efeitos adversos de alguns medicamentos quando tomados juntamente com álcool. Alguns dos resultados que podem ser observados são o aumento de toxicidade hepática e hemorragias gastrointestinais por parte do paracetamol e ácido acetilsalicílico, respectivamente (Anon, 1998; Saitz, Horton, & Samet, 2003).

1.3. Farmacocinética do álcool (ADME)

1.3.1. Absorção

O álcool após ingerido é lentamente absorvido por difusão passiva, a nível do esófago e do estômago e rapidamente ao nível da porção superior do intestino delgado, sendo uma parte diretamente absorvida para a corrente sanguínea e outra conduzida através da veia porta até ao fígado. A velocidade de absorção é condicionada por diversos factores como a taxa de esvaziamento gástrico, presença de alimentos no estômago, tempo e quantidade ingerida, entre outros (Guimarães, Moura, & da Silva, 2006; Viveiro, 2006; Bruton, Lazo, & Parker, 2007; Inês, 2007; Truven Health Analytics, 2014).

1.3.2. Distribuição

Uma vez que o álcool que atinge a corrente sanguínea não se liga a proteínas plasmáticas, ocorre ampla distribuição pelos tecidos e fluidos corporais em função da sua composição em água, não sendo distribuído ao tecido adiposo. Assim maiores concentrações de álcool são encontradas em zonas com maior conteúdo em água, como é o caso do plasma, saliva e urina (Guimarães et al., 2006; Truven Health

Analytics, 2014). No caso das grávidas este consegue atravessar fácil e rapidamente a placenta (Weathermon & Crabb, 1999; Truven Health Analytics, 2014). Devido às suas características o álcool atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e atinge o sistema nervoso central, onde apresenta concentrações semelhantes às concentrações plasmáticas (Inês, 2007).

1.3.3. Metabolismo

O metabolismo do álcool dá-se essencialmente a dois níveis: a nível do estômago e a nível do fígado. A nível do estômago, as enzimas da mucosa, nomeadamente a álcool desidrogenase (ADH), metabolizam o álcool e outras substâncias. Mas é maioritariamente a nível hepático, cerca de 90-98%, que se dá a metabolização por oxidação do etanol, catalisada pela ação da álcool desidrogenase (ADH), enzimas do sistema hepático microsomal (CYP2E1) e catalase, dando origem a um metabolito tóxico e inativo, o acetaldeído, e a radicais de oxigénio, ambos responsáveis por inúmeras reações adversas (Weathermon & Crabb, 1999; Guimarães et al., 2006; Viveiro, 2006; Bruton et al., 2007; Inês, 2007; Truven Health Analytics, 2014;).

A ADH além de participar na oxidação do etanol, desempenha um papel importante na redução da forma oxidada do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺) em NADH (forma reduzida) por transferência de um átomo de hidrogénio do substrato, produzindo acetaldeído (Lieber, 1997; Weathermon & Crabb, 1999).

Por intermédio de duas isoformas da enzima aldeído desidrogenase (ALDH1 e ALDH2), o acetaldeído é metabolizado, dando origem a um metabolito não tóxico, o acetato, que é posteriormente libertado na corrente sanguínea e oxidado pelos tecidos periféricos em água, dióxido de carbono e ácidos gordos. Para além da conversão de acetaldeído a acetato, a ALDH2 desempenha um papel fundamental no metabolismo do álcool ao manter os valores de acetaldeído baixos e não tóxicos para o organismo (Weathermon & Crabb, 1999; Viveiro, 2006; Truven Health Analytics, 2014).

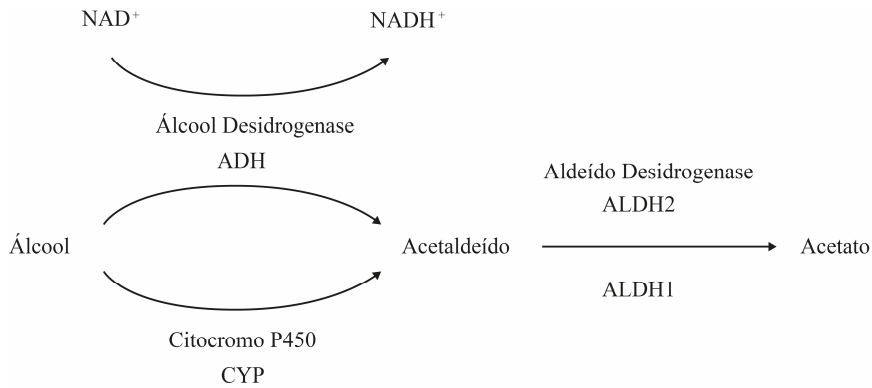


Figura 1 - Metabolismo do álcool. Adaptado de Weathermon & Crabb (1999)

Após o álcool ter sofrido o efeito de primeira passagem, isto é, ter sido metabolizado a nível fígado, pode voltar novamente a ser transportado para este onde volta a sofrer nova metabolização (Weathermon & Crabb, 1999).

1.3.4. Excreção

A excreção do álcool ocorre essencialmente a nível renal e 2 a 10% do álcool que não sofreu efeito de primeira passagem no fígado tendo sido logo absorvido para a corrente sanguínea, é excretado inalterado através do suor, respiração e urina (Truven Health Analytics, 2014).

As taxas de eliminação corporal variam de indivíduo para indivíduo e devem-se em grande parte a diferenças na atividade das enzimas do metabolismo do etanol (Weathermon & Crabb, 1999).

1.4. Factores de risco das interações medicamentosas-álcool

Existem vários fatores que influenciam a ocorrência de interações medicamentosas e a sua expressão clínica. Monteiro e colaboradores (2007) propõem que estes sejam divididos em três grupos, conforme ilustrado na Figura 2.

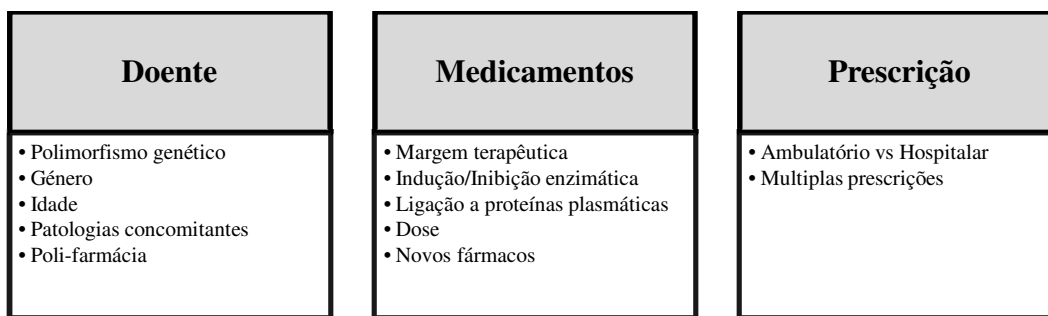


Figura 2 - Factores de risco para interações medicamentosas. Adaptado de Monteiro et al (2007)

1.4.1. Factores de risco relacionados com o doente

Os factores de risco relacionados com o doente englobam uma série de condicionantes intrínsecas como o polimorfismo genético, género, idade, patologias concomitantes e poli-farmácia, que vão afectar a expressão e a magnitude das interações medicamentosas.

O polimorfismo genético encontra-se relacionado com variações genéticas ao nível das enzimas, nomeadamente do citocromo P450 e transportadores de fármacos, constituindo um factor de risco clinicamente importante (Monteiro et al., 2007; Olivença & Simón, 2009). Por exemplo, os indivíduos asiáticos apresentam uma variação genética inata a nível da enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2) que lhe confere inatividade, ocorrendo assim uma acumulação de acetaldeído no corpo, que determina sintomas como náuseas, vómitos e rubor facial dores de cabeça, taquicardia ou hipotensão aquando da ingestão de álcool (Weathermon & Crabb, 1999; Viveiro, 2006; Inês, 2007). Para além desta variação genética a população asiática apresenta uma diminuição da atividade das enzimas da família do citocromo P450 (CYP2C19 e CYP2D6), responsáveis pela biotransformação de alguns fármacos como os antidepressivos e antipsicóticos, que se traduz numa maior probabilidade de vir a desenvolver interações medicamento-álcool.

As mulheres por apresentarem uma maior percentagem de gordura e baixo teor de água corporal total relativamente ao homem, torna-as mais susceptíveis a desenvolver interações medicamento-álcool, pois ao ingerirem as mesmas quantidades de álcool, apresentam uma menor distribuição deste e por conseguinte concentrações mais elevadas (Donarelli, 2004; Viveiro, 2006; Inês, 2007; Duquet,

2008). Por outro lado, as mulheres apresentam uma menor atividade da ADH em relação aos homens, o que determina uma menor metabolização do etanol atingindo, conseqüentemente, concentrações de álcool no sangue mais elevadas (Lieber, 1997; Donarelli, 2004; Duquet, 2008).

No caso particular dos idosos existe maior risco de interações entre medicamentos e álcool devido diminuição da função hepática e renal, bem como a existência de patologias que podem condicionar alterações na absorção, distribuição e metabolismo dos fármacos. Adicionalmente os idosos são geralmente poli-medicados (Aira et al., 2005; Inês, 2007; Baxter, 2010; Duquet, 2008; Immonen et al., 2013; Cousins et al., 2014).

A poli-farmácia é considerada como um factor de risco *major*, uma vez que quanto maior o número de fármacos administrados simultaneamente, maior o risco de ocorrência de interações, nomeadamente em doentes idosos, doentes crónicos e com patologias graves que requerem esquemas terapêuticos combinados (Franco et al., 2006; Monteiro et al., 2007; Olivença & Simón, 2009; Immonen et al., 2013; Pasina et al., 2013).

1.4.2. Factores de risco relacionados com medicamentos

A potência dos fármacos para atuarem como indutores ou inibidores enzimáticos e a margem terapêutica estreita aumentam a sua a probabilidade de manifestações clínicas prejudiciais das interações medicamentosas.

A extensão de ligação às proteínas plasmáticas, ainda que seja referida na literatura como relevante, não constitui geralmente um factor de risco medicamentosas com importância clínica.

Por fim, a dose de fármaco e as novidades terapêuticas também constituem factores de risco a ter em conta aquando a sua administração. Quanto maior a quantidade de fármaco a administrar, maior o risco de interação com outros medicamentos (Monteiro et al., 2007). No que diz respeito ao álcool, e conforme já referido, uma ingestão pontual ou aguda de álcool determina uma inibição

competitiva das enzimas do sistema hepático microssomal, nomeadamente do CYP2E1, enquanto que para ingestão crónica de álcool ocorre uma indução do CYP2E1 (Viveiro, 2006; Inês, 2007; Duquet, 2008; Truven Health Analytics, 2014).

Uma vez que a informação sobre as medicamentos recentes é limitada pode haver um risco aumentado de ocorrência de interações medicamentosas (Monteiro et al., 2007).

1.4.3. Factores de risco relacionados com a prescrição

Os doentes ao serem acompanhados por médicos de diferentes especialidades para o tratamento de patologias concomitantes, leva a esquemas terapêuticos mais complexos, o que se traduz num aumento do risco de interações medicamentosas por aumento do número de fármacos administrados em simultâneo (Monteiro et al., 2007).

2. Desenvolvimento

2.1. Metodologia

Para identificar as interações com maior relevância para a prática clínica, recorri a três compêndios de referência sobre interações medicamentosas: *Stockley's Drug Interactions*, *Micromedex Solutions e Drug Interactions Analysis and Management*. Foram definidos os seguintes critérios para inclusão das interações neste trabalho, conforme descrito na Figura 3:

- Estarem documentadas em pelo menos duas das três fontes referidas;
- Terem relevância clínica no ambulatório.

Ainda em relação à bibliografia consultada, o *Stockley's* não classifica de forma explícita a gravidade das interações, embora demonstre a sua evidência clínica, mecanismo de ação, importância e gestão. O *Micromedex* apresenta um breve resumo da interação, define de forma objetiva o seu mecanismo, os seus efeitos, os seus níveis de documentação e a sua gestão; classifica a gravidade das interações por níveis, mencionando para algumas interações estudos que demonstram a sua evidência, embora não revele a sua importância clínica. Por fim o *Hansten & Horn* para além de descrever brevemente o mecanismo de ação da interação, a sua gestão, os factores de risco e os fármacos relacionados, classifica a gravidade das interações por classes.

A classificação da gravidade das interações nas três fontes é diferente, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da gravidade das interações nos compêndios utilizados

Stockley's
Não possui nenhuma classificação operacional da gravidade de interações.
Micromedex
<i>Minor</i>
Moderada
<i>Major</i>
Contra-indicada
Hansten & Horn
<u>Classe 1</u> - <i>Avoid Combination</i> : Evitar associação. Interações cujo o risco supera o benefício
<u>Classe 2</u> - <i>Usually Avoid Combination</i> : Evitar associação a menos que o benefício ultrapasse o risco
<u>Classe 3</u> - <i>Minimize risk</i> : Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco
<u>Classe 4</u> - <i>No Action Needed</i> : Associação de fármacos com baixo risco de provocar efeitos adversos
<u>Classe 5</u> - <i>No Interaction</i> : Associação de fármacos cuja evidência sugere que não interagem

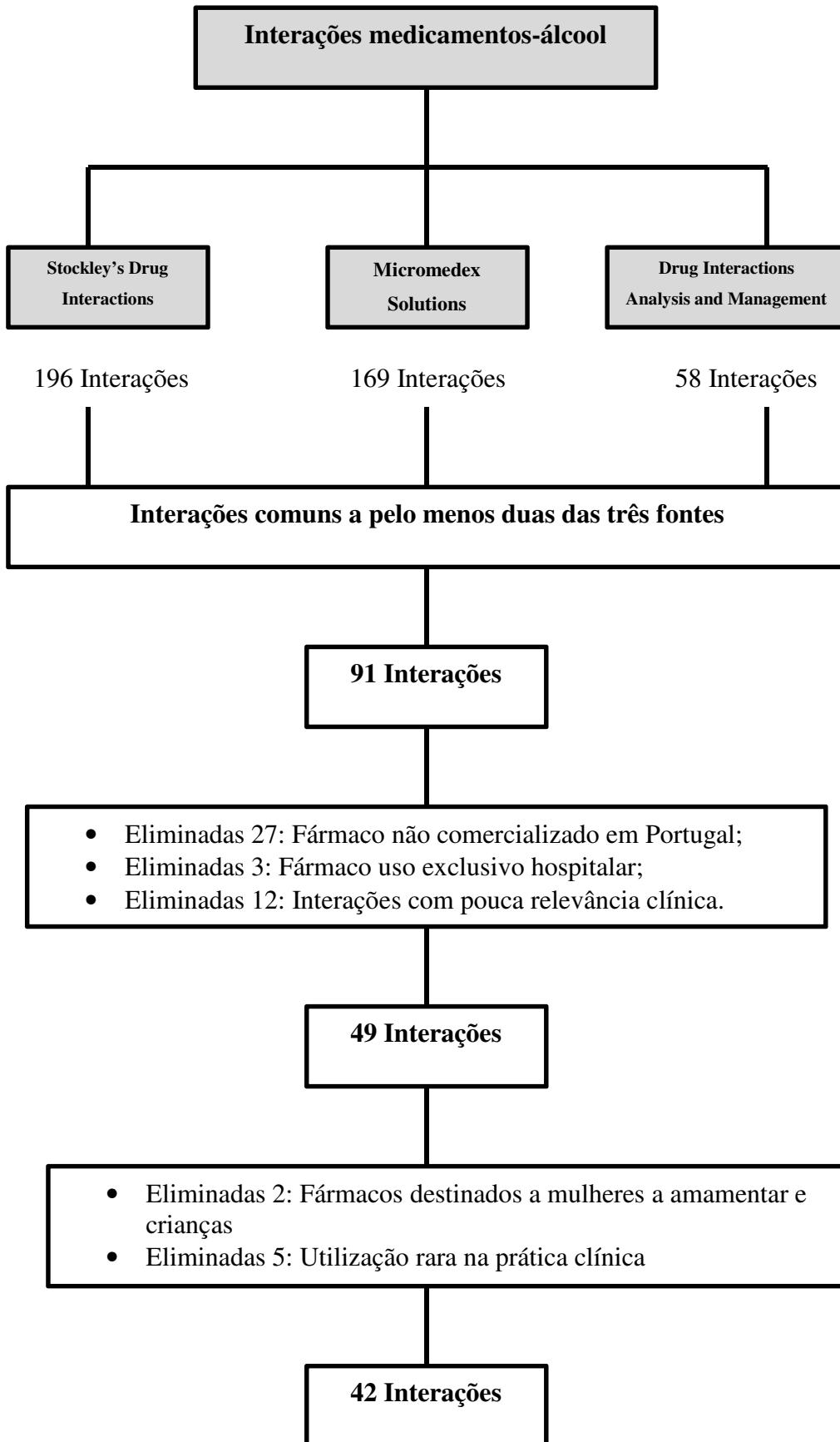


Figura 3 - Descrição da metodologia para inclusão de interações medicamentos - álcool

2.2. Resultados

2.2.1. Interação entre Benzodiazepinas e Álcool

Tabela 3 – Benzodiazepinas e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
BNZ Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam Lorazepam Midazolam Oxazepam Triazolam	Interação Farmacodinâmica e Farmacocinética	Classe 3 Moderada/ Major (Midazolam)	Evitar consumo álcool; Monitorizar	<i>Stockley's Micromedex Hansten&Horn</i>

As benzodiazepinas são fármacos comumente utilizados no tratamento de distúrbios de ansiedade, pânico e fobias, indução ou manutenção do sono. As diferenças a que se assiste entre as várias benzodiazepinas encontram-se relacionadas com a sua farmacocinética, ou seja, com o seu tempo de semi-vida que caracteriza a sua duração de ação.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas

As interações que se estabelecem entre as benzodiazepinas e o álcool são essencialmente interações farmacodinâmicas. A ingestão simultânea de fármacos como o **Alprazolam, Clobazam, Clorazepato, Diazepam, Flurazepam, Lorazepam, Midazolam, Oxazepam, Temazepam e Triazolam** e álcool, pode exacerbar os efeitos sedativos dos medicamentos por depressão do sistema nervoso central, resultando um aumento do perigo de quedas, condução automóvel e acidentes rodoviários por comprometimento da atividade psicomotora (ataxia) e diminuição da capacidade de reação (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

As interações farmacocinéticas ocorrem devido a alterações no metabolismo e excreção das benzodiazepinas. Estes fármacos são metabolizados por duas vias

principais, a primeira diz respeito à metabolização pelas isoenzimas do sistema microsomal hepático, nomeadamente CYP3A4 e CYP2C19, cuja atividade se encontra diretamente relacionada com os níveis de ingestão de álcool, produzindo metabolitos ativos de elevado tempo de semi-vida. Fármacos como o **Lorazepam**, **Oxazepam** e **Temazepam**, são essencialmente metabolizados por conjugação com ácido glucurónico (fase II), produzindo metabolitos inativos, que posteriormente vão ser excretados por via urinária (Viveiro, 2006).

Assim, para uma ingestão aguda de álcool e em doentes com função hepática comprometida, fármacos como o **Alprazolam**, **Lorazepam** e **Triazolam**, assistem a uma diminuição da sua metabolização por inibição competitiva das enzimas, o que se traduz num aumento do risco de efeitos adversos por acumulação da substância ativa no organismo.

O álcool além de potenciar a neurotransmissão inibitória, atua também ao nível da absorção de fármacos, provocando um aumento das concentrações plasmáticas das benzodiazepinas como o **Diazepam** e o **Clobazam**. A evidência disponível indica que o álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas do **Diazepam** por aumento da sua velocidade de absorção e diminuição da sua depuração (Hansten & Horn, 2013). Embora seu o mecanismo da interação seja desconhecido, segundo a literatura, o álcool aumenta em 50% a concentração máxima de **Clobazam**, estando a sua associação contra-indicada (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

O **Midazolam** quando administrado em conjunto com álcool, conduz a um aumento do risco de hipoventilação, diminuição da saturação em oxigénio e apneia, obstrução das vias aéreas respiratórias, e exacerbação da intensidade e duração da sedação (Truven Health Analytics, 2014). Especialmente em idosos poli-medicados, este medicamento mostrou um aumento da incidência de interações por diminuição da sua metabolização (Baxter, 2010).

O **Clorazepato dipotássico**, tal como o **Midazolam**, provocam efeitos a nível do sistema respiratório, nomeadamente a depressão deste, não sendo aconselhada a

sua utilização com álcool em indivíduos que padeçam de apneia do sono e insuficiência respiratória grave (Truven Health Analytics, 2014).

O **Flurazepam** ao produzir metabolitos ativos com atividade psicotrópica, leva a que estes possam interagir com o álcool ingerido, fazendo com que a interação persista vários dias após a administração do fármaco ter sido interrompida (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014)

Em resumo, o mecanismo de ação destas interações é diverso, sendo que alguns ainda permanecem desconhecidos (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: A interação entre o **Diazepam** e o Álcool é classificada como sendo de Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). As interações a que se assiste entre o álcool e esta classe farmacoterapêutica, em geral, são de intensidade moderada, exceptuando o **Midazolam** que ao ser administrado em conjunto com álcool conduz a manifestações clínicas graves (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão

Os doentes devem ser advertidos das possíveis interações decorrentes da administração simultânea de benzodiazepinas e álcool e encorajados a diminuir o seu consumo, pois assiste-se a um aumento da sedação, diminuição do estado de alerta e capacidade de reação, que pode comprometer atividades quotidianas que exijam atenção, como por exemplo, a capacidade de condução. Os doentes que manifestem depressão acentuada do SNC devem ser monitorizados (Hansten & Horn, 2013).

2.2.2. Interação entre Bupropiom e Álcool

Tabela 4 - Bupropiom e Álcool

Álcool Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Bupropiom	Interação Farmacodinâmica	<i>Classe 1</i> <i>Major</i>	Evitar associação; Minimizar consumo álcool	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i>

O **Bupropiom** é um fármaco antidepressor utilizado no tratamento da depressão *major*.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A interação que se estabelece entre o antidepressor e o álcool é de carácter farmacodinâmico, sendo que a sua associação, segundo estudos realizados, não mostrou afectar os parâmetros farmacocinéticos de ambos os fármacos (Baxter, 2010). A ingestão de álcool durante o tratamento com o antidepressor é contra-indicada, devido à ocorrência de reações adversas graves dose-dependentes, como episódios convulsivos. Para além destes efeitos, foi também observada uma diminuição da tolerância ao álcool bem como um aumento de manifestações neuropsiquiátricas (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância Clínica/ Gravidade: Classe 1 - Evitar associação. Interações cujo o risco supera o benefício, clinicamente relevante e de gravidade *major* (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Os doentes devem ser alertados para o consumo de bebidas alcoólicas durante a terapêutica e para a sua interrupção abrupta em situações de ingestão crónica, pois estes podem constituir um factor de risco na ocorrência de convulsões, sendo que o seu consumo deve ser minimizado e/ou evitado (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.3. Interação entre Dissulfiram e Álcool

Tabela 5 - Dissulfiram e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Dissulfiram	Interação Farmacocinética	Classe I Contra-indicada	Minimizar e/ou evitar consumo álcool	Stockley's Micromedex Hansten&Horn

Pertencente ao grupo dos fármacos que atuam no SNC para o tratamento da dependência de drogas, o fármaco **Dissulfiram** é comumente utilizado no tratamento da dependência alcoólica, proporcionando alguns efeitos adversos que causam um acentuado mal estar, encorajando os doentes a deixar de beber por intolerância ao etanol (Baxter, 2010)

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas:

Este medicamento atua por inibição irreversível de umas das principais enzimas responsáveis pela metabolização do álcool, a aldeído desidrogenase. Assim, assiste-se a uma diminuição da biotransformação do acetaldeído, provocando um aumento da sua concentração no organismo e originando sintomas como fraqueza, náuseas, vômitos, rubor facial (flushing), cefaleias, taquicardia, hipotensão, colapso cardiovascular, sudorese, dificuldade respiratória, convulsões, confusão e vertigens (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Apesar de se tratar de uma interação farmacocinética, por inibição enzimática, um estudo revela que após a administração de acetaldeído por via endovenosa este não demonstrou provocar efeitos adversos acentuados como aqueles que resultam da interação entre o dissulfiram e o álcool, o que sugere que possam estar envolvidos outros mecanismos fisiológicos para além da acumulação de acetaldeído no organismo (Baxter, 2010).

A quantidade de álcool ingerida, a quantidade de dissulfiram administrada, a utilização concomitante de outros medicamentos que possam afectar o mecanismo da reação, a existência de insuficiência cardíaca e/ou pulmonar e a atividade e sensibilidade da aldeído desidrogenase são alguns dos factores que podem influenciar a expressão e a gravidade da interação entre o álcool e o dissulfiram (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Esta interação é mais pronunciada nos indivíduos que ingerem álcool do que naqueles que inalam ou que aplicam topicamente preparações farmacêuticas que contêm álcool na sua composição, sendo que os sintomas aparecem, habitualmente, 30 minutos após a ingestão ou contacto com substâncias que contenham 3% ou mais em etanol na sua composição (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Evidências clínicas:

Foram descritas reações leves à utilização de duas formas farmacêuticas distintas, gotas auriculares para tratamento de um tímpano furado e utilização de um gel de alcatrão para o tratamento da acne, sendo que o primeiro individuo se encontrava a fazer o tratamento com dissulfiram e o segundo apenas iniciou o tratamento com a mesma substância ativa após 6 dias de ter começado a aplicar o gel. A ocorrência de reações adversas como náuseas, dores de cabeça e rash cutâneo sugerem que ambas as formulações continham álcool na sua composição (Baxter, 2010).

Diversos estudos realizados relataram palpitações com quebras sucessivas e acentuadas na pressão arterial de indivíduos que ingeriram bebidas alcoólicas durante a terapêutica com dissulfiram e após esta ter sido descontinuada (Baxter, 2010).

Gestão:

Na prática da atividade farmacêutica, é importante que os profissionais de saúde, no momento da dispensa, encorajem os doentes a deixar de beber e os alertem os para os perigos que correm devido à toma conjunta destas duas substâncias, uma vez que esta interação pode ocorrer passados 14 dias da administração do fármaco ter

sido descontinuada e em casos em que tenha sido consumido álcool à menos de 12 horas (Truven Health Analytics, 2014).

A administração simultânea de ambas as substâncias está totalmente contraindicada e a terapêutica com dissulfiram tem de ser monitorizada e realizada sob supervisão de um médico, devido ao risco de reações adversas graves que podem comprometer a vida do doente (Truven Health Analytics, 2014)

Por outro lado, existem uma série de produtos de consumo diário para os quais os doentes têm que estar atentos, pois devido à sua composição em álcool podem despoletar esta interação. Devem deste modo ser evitados e/ou utilizados com precaução. Esses produtos englobam medicamentos (medicamentos utilizados para o tratamento da tosse e cremes para o tratamento da ACNE), cosméticos (after-shave, tónicos, perfumes, sprays, líquido das lentes de contacto) e comida (vinagre, molhos) (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

A gestão da interação e intervenção terapêutica passam por melhorar o bem estar do doente, podendo destacar-se, segundo os compêndios, dois modos de atuação. O primeiro consiste na administração de ácido ascórbico por via oral para reações ligeiras entre as duas substâncias e por via endovenosa para reações mais acentuadas, devido a uma maior rapidez de ação (Baxter, 2010). A segunda alternativa terapêutica consiste na administração de uma substância denominada de 4-metilpirazol, que numa dose de 7mg/kg de peso corporal impede a acumulação de acetaldeído no organismo por inibição da enzima ADH (Truven Health Analytics, 2014).

2.2.4. Interação entre Acitretina e Álcool

Tabela 6 - Acitretina e Álcool

Álcool Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Acitretina	Interação Farmacocinética	<i>Classe 1</i> <i>Major</i>	Evitar associação	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Acitretina** é um retinóide oral que pertence ao grupo dos medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos de ação sistêmica, que se caracteriza pelos seus efeitos teratogênicos.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O álcool quando associado à ingestão com a Acitretina ($t_{1/2}$: 48horas) tem a capacidade de promover a sua transesterificação convertendo-a em Etreinato. Este é um composto teratogênico de elevado tempo de semi-vida (120 horas) que se acumula e permanece no organismo durante anos. Desta forma o álcool aumenta e perpetua os efeitos teratogênicos do ativo (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Um estudo realizado sugeriu ainda que a magnitude da interação se encontra diretamente relacionada com a quantidade de álcool ingerida (Baxter, 2010).

Relevância Clínica/ Gravidade: Classe 1 – Evitar associação, uma vez que o risco supera o benefício. A administração conjunta destas duas substâncias pode resultar numa interação farmacológica de gravidade *major*, sendo totalmente contraindicada em mulheres grávidas, mulheres em idade fértil e que pretendam engravidar (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Cabe aos profissionais de saúde o dever de informar e alertar os doentes, especialmente do sexo feminino para o risco de efeitos teratogênicos, de modo a que se possa tomar as devidas precauções e adoptar métodos contraceptivos seguros até dois anos após a terapêutica com acitretina ter sido descontinuada. Os pacientes devem ser alertados para deixar de beber bebidas alcoólicas e consumir substâncias

que contenham álcool na sua composição, como alimentos e medicamentos durante o tratamento com o retinóide (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.5. Interação entre Antidepressivos Tricíclicos e Álcool

Tabela 7 - Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>ADT</u> Amitriptilina Clomipramina Imipramina Mirtazapina Nortriptilina	Interação Farmacocinética e Farmacodinâmica	Classe 3 Moderada	Evitar consumo álcool; Monitorizar; Ajuste de dose; Considerar alternativas	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Amitriptilina**, **Clomipramina**, **Imipramina**, **Mirtazapina** e **Nortriptilina** são psicofármacos pertencentes ao grupo dos antidepressores e sub-grupo dos tricíclicos e afins, utilizados na terapêutica da depressão major e em situações de perturbação depressiva persistente (distímia).

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: As interações que se estabelecem entre os antidepressores tricíclicos e o álcool podem ser farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas. A interação farmacodinâmica estabelece-se quando a associação do álcool e do fármaco provocam um aumento da depressão do SNC, conduzindo a um aumento da sedação e comprometimento das funções motoras coordenadas pelas funções psíquicas. Este acréscimo de sonolência, pode ser explicado pelo bloqueio dos receptores H1 por parte do antidepressivo em sinergismo com os efeitos depressores do etanol a nível do SNC. Por outro lado, as interações farmacocinéticas

encontram-se relacionadas com as alterações que ocorrem no metabolismo dos antidepressivos tricíclicos devido à administração simultânea de álcool (Truven Health Analytics, 2014). Assim para uma ingestão aguda de álcool, assiste-se a uma diminuição do efeito de primeira passagem por inibição da atividade enzimática, enquanto que para um consumo excessivo e contínuo de álcool se assiste à indução das enzimas do sistema microsomal hepático, com aumento da biotransformação dos fármacos (Hansten & Horn, 2013). Por último, o bloqueio dos receptores muscarínicos por parte dos antidepressores triciclicos, produz efeitos anticolinérgicos, nomeadamente na diminuição da motilidade gastrointestinal, que faz com que haja uma menor absorção de álcool para a corrente sanguínea (Hansten & Horn, 2013). Podem ser observados sintomas como sedação, comprometimento da atividade psicomotora, alterações de comportamento e ocorrência de depressão respiratória.

Evidências: Publicações acerca das as interações farmacocinéticas que se estabelecem entre a amitriptilina e o álcool revelaram que, após a sua toma em simultâneo, o etanol provocou um aumento da concentração plasmática do antidepressivo em 44%, e noutro estudo após uma hora e meia de ter sido administrado o logaritmo da concentração de amitriptilina no sangue aumentou cerca de 200% (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). A imipramina e a amitriptilina mostraram ser os fármacos que mais reagem com o álcool, causando interações farmacocinéticas por alteração do metabolismo (Truven Health Analytics, 2014). Um estudo irlandês relatou que 67% dos doentes que consumiram álcool e amitriptilina em doses baixas foram vítimas de morte por intoxicação (Baxter, 2010). O efeito depressor do SNC não é o mesmo para todos os fármacos desta classe terapêutica, assim o fármaco com efeito sedativo mais marcado é a amitriptilina, seguido da imipramina, sendo que os que menos interferem a nível do SNC, provocando menos efeitos e menos sonolência são a nortriptilina e a clomipramina (Baxter, 2010). O comprometimento psicomotor e os efeitos sedativos provocados pela administração de mirtazapina em monoterapia, mostraram ser agravados pela ingestão concomitante de álcool (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco. Ao administrar fármacos desta classe terapêutica com álcool, podem ocorrer

interações de gravidade moderada, que em algumas situações se traduzem em perigo de vida (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Interações bem estabelecidas e clinicamente relevantes.

Gestão: Os doentes a cumprir terapêutica com antidepressivos tricíclicos devem ser encorajados a diminuir o seu consumo de álcool, pois as manifestações e as interações farmacológicas que se estabelecem são mais marcadas nas primeiras semanas de tratamento com a substância ativa e tendem a diminuir com o tempo (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Os pacientes devem também ser alertados para o perigo de condução de veículos e uso de máquinas, devido ao aumento de sonolência e comprometimento psicomotor (Truven Health Analytics, 2014). A monitorização das concentrações plasmáticas do fármaco e o seu eventual ajuste em algumas situações são fundamentais para se obter a dose terapêutica e a ação farmacológica pretendidas (Hansten & Horn, 2013). A monitorização com ajuste de dose é habitualmente realizada em situações de alcoolismo ou de abstinência alcoólica, de forma a que se consiga obter o efeito terapêutico desejado (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013). Outros fármacos do mesmo grupo terapêutico, como por exemplo a Clomipramina e a Nortriptilina podem ser administrados em alternativa à Amitriptilina, pois ao interagirem menos com o álcool, provocam uma menor depressão do SNC e uma menor ocorrência de efeitos indesejáveis (Baxter, 2010).

2.2.6. Interação entre ISRS e Álcool

Tabela 8 - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
ISRS Citalopram Escitalopram	Desconhecido	Moderada	Evitar consumo álcool;	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i>

O **Citalopram** e o **Escitalopram** são fármacos antidepressores tricíclicos, inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS), utilizados no tratamento da depressão, perturbação do pânico e ansiedade generalizada.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O mecanismo de interação entre os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e o álcool é desconhecido (Truven Health Analytics, 2014); por outro lado, segundo Baxter (2010) não foram observadas interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os fármacos referidos. Quer o citalopram, quer o escitalopram não mostraram, quando administrados com o álcool, influenciar e comprometer a atividade cognitiva e motora (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Interações de gravidade moderada (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Embora não tenham sido demonstradas evidências de interação entre os ISRS e o álcool, os autores referem que o seu consumo durante o tratamento com o antidepressor não é recomendado (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.7. Interação entre Analgésicos estupefacientes e Álcool

Tabela 9 - Analgésicos Opióides e Álcool

Álcool Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Analgésicos</u> <u>Opióides</u> Buprenorfina Hidromorfona	Interação Farmacodinâmica	<i>Major</i>	Evitar consumo álcool; Ajuste de dose;	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i>

A **Buprenorfina** e a **Hidromorfona** são analgésicos opióides utilizados no tratamento da dor intensa e moderada a grave (traumática, oncológica e da cólica renal), embora a buprenorfina também esteja indicada tratamento da dependência de drogas.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A associação dos analgésicos opióides com o álcool resulta numa interação farmacodinâmica que se manifesta pelos efeitos aditivos das duas substâncias ao nível da depressão do SNC e pelo aumento do risco e da intensidade de efeitos adversos graves, como depressão respiratória, hipotensão e sedação (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ gravidade: As interações entre a buprenorfina e o álcool e a hidromorfona e o álcool, encontram-se bem estabelecidas, são clinicamente relevantes e de gravidade *major*. Em algumas casos, quando a administração de hidromorfona é concomitante à ingestão de álcool pode conduzir a colapso respiratório, coma ou morte (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: A ingestão de álcool durante o tratamento com analgésicos estupefacientes é contra-indicada. Assim, os doentes que se encontrem a fazer tratamento com buprenorfina e hidromorfona devem evitar o consumo de álcool e ser alertados para o perigo da sua associação, uma vez que se tratam de fármacos muito potentes e com efeitos marcados no SNC (Truven Health Analytics, 2014). Devido ao aumento da sonolência e da depressão do SNC provocada pela co-administração das duas substâncias, os doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas (Baxter, 2010). Podem ser necessários ajustes de dose, de uma ou de ambas as substâncias, em situações em que o consumo de álcool não consiga ser evitado (Truven Health Analytics, 2014).

2.2.8. Interação entre Paracetamol e Álcool

Tabela 10 - Paracetamol e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Paracetamol	Interação Farmacocinética	<i>Classe 3 Major</i>	Minimizar consumo álcool; Monitorizar; Considerar terapêutica com acetilcisteína	<i>Stockley's Micromedex Hansten&Horn</i>

O **Paracetamol** ou **Acetaminofeno** é um fármaco comumente utilizado com atividade analgésica e antipirética que atua a nível do SNC.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O paracetamol é essencialmente metabolizado a nível do fígado por conjugação com sulfato ou glucoronídeo, sendo uma pequena percentagem (cerca de 5%) oxidada pelas enzimas do sistema do citocromo P450 (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Porém, quando administrado concomitantemente com álcool, este último vai influenciar a sua biotransformação, dando origem a uma interação farmacocinética. Para um consumo crónico de etanol, assiste-se a um aumento da metabolização do paracetamol por indução enzimática do sistema microsomal hepático (CYP2E1), com formação e acumulação de um metabolito hepatotóxico, o N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI) (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Por outro lado, para um ingestão aguda de álcool assiste-se a uma inibição do sistema enzimático, facto que confere proteção contra a toxicidade causada pelo consumo excessivo de paracetamol (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). O paracetamol quando tomado em doses terapêuticas por indivíduos não alcoólicos, após sofrer metabolização é neutralizado pelo glutatião (GSH), produzindo um composto atóxico para o organismo que é excretado por via renal (Truven Health

Analytics, 2014). Em casos de alcoolismo, a indução enzimática do CYP2E1 aliada à depleção do glutatião devido ao desequilíbrio nutricional, conduzem a um aumento do risco de hepatotoxicidade por aumento da concentração de NAPQI que se liga covalentemente aos hepatócitos provocando a sua necrose (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A interação apesar de bem documentada, apresenta um mecanismo de ação ambíguo, facto que leva os autores sugerirem que são necessários mais estudos para avaliar e comprovar a toxicidade do paracetamol quando ingeridas quantidades significativas de álcool (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: A classificação da presente interação não apresenta consenso entre os dois compêndios. Por um lado revela gravidade *major* devido ao risco aumentado de hepatotoxicidade (Truven Health Analytics, 2014), por outro é lhe atribuída Classe 3 – avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). Trata-se de uma interação clinicamente importante, uma vez que o paracetamol é dos analgésicos e antipiréticos mais utilizado no ambulatório.

Gestão: O paracetamol quando tomado em doses terapêuticas, inferior a 4 gramas de substância ativa por dia, é bastante bem tolerado, sendo praticamente atóxico (Baxter, 2010). A dose diária máxima de fármaco não deve ser excedida salvo indicação e vigilância médica. É imperatório advertir os doentes para os efeitos prejudiciais e irreversíveis que decorrem do consumo excessivo de álcool durante o tratamento com acetaminofeno, reforçando sempre a sua contra-indicação em doentes alcoólicos e que padeçam de insuficiência hepática (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Em doses elevadas, tanto o álcool como o paracetamol provocam toxicidade a nível do fígado que em sinergismo, podem conduzir a necrose dos tecidos e falência orgânica. Outro parâmetro importante a ter em conta na gestão da interação prende-se com a monitorização das concentrações plasmáticas de acetaminofeno após sobredosagem deste em indivíduos alcoólicos, sendo recomendado o tratamento com acetilcisteína que funciona como antídoto (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.9. Interação entre Ácido Acetilsalicílico e Álcool

Tabela 11 - Ácido Acetilsalicílico e Álcool

Álcool Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
AAS	Interação Farmacocinética	<i>Classe 3</i> Moderada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar; Considerar alternativas	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

O **Ácido Acetilsalicílico** (AAS) consoante a sua dosagem, pertence a grupos farmacológicos distintos com ações também distintas ao nível do organismo. Assim, em doses baixas (100 a 300 mg/dia) o fármaco pertence ao grupo dos anti-agregantes plaquetários, atuando ao nível do sangue como profilaxia do tromboembolismo arterial, ao passo que em doses mais elevadas (500 a 1000 mg/dia), pertence ao grupo dos fármacos que atuam no SNC com atividade analgésica e antipirética.

Mecanismo de Ação/ Manifestações clínicas: O álcool, ao ser um composto nefasto para o organismo, quando ingerido em simultâneo ou após a administração de AAS, vai exacerbar os efeitos deste último ao nível do estômago, provocando um prolongamento do tempo de hemorragia e um aumento da irritação e erosão da mucosa gástrica acompanhada de ulceração (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Segundo um estudo, a ingestão de etanol anterior à administração de AAS não demonstrou influenciar e/ou potenciar os efeitos indesejáveis deste a nível gástrico (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). O AAS ao inibir da ADH gástrica, promove uma diminuição da metabolização do álcool e conseqüentemente uma maior absorção deste para a corrente sanguínea (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco. Trata-se de uma interação de gravidade moderada, bem estabelecida e

cl clinicamente relevante devido à extensa utilização do AAS no ambulatório (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A magnitude da interação é tanto maior quanto maior for a quantidade de AAS administrada juntamente com álcool, devido ao sinergismo de efeitos que se estabelece entre as duas substâncias (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Na gestão da interação devem ser consideradas alternativas à forma farmacêutica convencional do AAS que produzam uma menor agressão da mucosa gástrica e menor incidência de efeitos adversos quando tomadas conjuntamente com álcool; são exemplos: os comprimidos efervescentes, os comprimidos revestidos por película e os salicilatos não-acetilados (Truven Health Analytics, 2014). A administração concomitante de AAS e álcool é desaconselhada em indivíduos que sofram de patologias do estômago, como por exemplo úlcera péptica, hemorragia ativa e recorrente, perfuração gastrointestinal e diátese hemorrágica (Truven Health Analytics, 2014). Embora a sua associação não seja contraindicada, devem ser tomadas as devidas precauções: minimizando o seu consumo, espaçando tomas entre os dois ativos cerca 8 a 12 horas e monitorizando a ocorrência de possíveis hemorragias (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.10. Interação entre Metronidazol e Álcool

Tabela 12 - Metronidazol e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Metronidazol	Interação Farmacocinética	Classe 3 Contra-indicada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar	Stockley's Micromedex Hansten&Horn

O **Metronidazol** é um antibiótico bastante utilizado em ambulatório para tratar infecções específicas do foro ginecológico, abdominal e urinário causadas por bactérias anaeróbias.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A interação que decorre da associação entre o álcool e o metronidazol pode resultar numa reação do tipo dissulfiram, mimetizando a que ocorre pela co-administração de dissulfiram e etanol (Truven Health Analytics, 2014). As manifestações clínicas caracterizam-se por náuseas, vômitos, rubor facial, cólicas, dores de cabeça, tendo sido reportado um caso de morte súbita devido à associação destes ativos (Truven Health Analytics, 2014). Apesar de controverso, pensa-se que o mecanismo da presente interação possa estar relacionado com a inibição, por parte do metronidazol, da enzima aldeído desidrogenase, resultando num aumento dos níveis de acetaldeído no organismo (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Outras publicações, sugerem que possam estar implicados outros mecanismos de interação, devido a não terem sido observadas reações do tipo dissulfiram e variações na concentração de acetaldeído nos casos estudados (Baxter, 2010). A ingestão de álcool associada à administração de metronidazol por via intravaginal (óvulos) e por via endovenosa, também demonstrou provocar reações do tipo dissulfiram (Baxter, 2010). Em termos de gravidade, a administração por via intravaginal mostrou desencadear reações mais leves, devido a uma menor absorção do ativo; ao passo que por via endovenosa, todo o fármaco administrado tem 100% de biodisponibilidade, o que se traduz em reações mais acentuadas (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: A classificação segundo os compêndios não é consensual. Por um lado a associação entre o álcool e o metronidazol é contraindicada (Truven Health Analytics, 2014), por outro é lhe atribuída uma classificação de Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). Apesar de controversa, trata-se de uma interação bem documentada, clinicamente relevante e potencialmente grave (Baxter, 2010).

Gestão: A ingestão de álcool durante a terapêutica com metronidazol é contraindicada devido aos efeitos adversos graves decorrentes da sua associação (Truven

Health Analytics, 2014). É da responsabilidade dos profissionais de saúde encorajar os doentes a diminuir o consumo de álcool ou de qualquer medicamento que contenha etanol ou propilenoglicol na sua composição (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A advertência dos doentes para os efeitos adversos e a monitorização destes são dois factores de extrema importância na gestão da interação (Hansten & Horn, 2013). Dependendo da forma farmacêutica administrada e das diretivas do fabricante, a ingestão de álcool só se encontra indicada 24 a 72 horas após ter sido descontinuada a terapêutica com metronidazol (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Para além do Metronidazol, o **Tinidazol**, outro derivado 5-nitroimidazólico, também interage com o álcool desencadeando um perfil de reações adversas idêntico e característico de uma reação tipo dissulfiram (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013).

2.2.11. Interação entre Eritromicina e Álcool

Tabela 13 - Eritromicina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Eritromicina	Interação Farmacocinética	Classe 3	Minimizar consumo álcool;	Stockley's Hansten&Horn

A **Eritromicina** é um antibiótico pertencente ao grupo dos macrólidos com efeito bactericida em concentrações elevadas para um largo espectro de ação.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O álcool quando tomado juntamente com a eritromicina retarda o esvaziamento gástrico, conduzindo a uma diminuição da absorção do antibiótico com possível diminuição da eficácia terapêutica (Baxter, 2010). De outro modo, estudos revelam que os níveis de álcool no sangue podem aparecer aumentados cerca de 40% pela administração intravenosa de eritromicina

(Baxter, 2010). O antibiótico ao acelerar o esvaziamento gástrico conduz a um aumento da absorção do etanol, por diminuição da sua metabolização ao nível da mucosa gástrica (Baxter, 2010). Por outro lado, estudos demonstraram não ocorrer qualquer interação entre a eritromicina e o álcool quando administrados em conjunto, sendo que as diferenças entre eles se podem dever à quantidade de antibiótico administrada e à sua via de administração (Hansten & Horn, 2013). Não são conhecidas alterações significativas causadas pelo aumento dos níveis de álcool no sangue aquando a administração de eritromicina (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco. Interação cuja relevância clínica é desconhecida (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013).

Gestão: Durante a terapêutica com eritromicina, os pacientes devem ser alertados para limitar o seu consumo de álcool, de forma a evitar os efeitos indesejáveis provocados pelo aumento dos níveis de etanol no sangue (Hansten & Horn, 2013).

2.2.12. Interação entre Metoclopramida e Álcool

Tabela 14 - Metoclopramida e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Metoclopramida	Interação Farmacodinâmica e Farmacocinética	<i>Classe 3</i> Moderada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Metoclopramida** é um fármaco antiemético utilizado no tratamento e prevenção de náuseas e vômitos, bem como na preparação de exames de diagnóstico do aparelho digestivo.

Mecanismo de Ação/ Manifestações clínicas: A administração de metoclopramida associada à ingestão de álcool resulta numa interação farmacodinâmica provocada pelo sinergismo de efeitos sedativos, visto que o etanol intensifica a sedação provocada pela metoclopramida (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Devido à ao seu efeito procinético, a metoclopramida ao modificar a motilidade favorecendo o esvaziamento gástrico, faz com que seja absorvida uma maior quantidade de álcool ao nível do estômago (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: A gravidade da interação pode ser classificada como moderada (Truven Health Analytics, 2014) e de Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco. A relevância clínica das manifestações decorrentes desta interação não se encontra bem estabelecida (Hansten & Horn, 2013).

Gestão: Minimizar o consumo de álcool aquando a terapêutica com metoclopramida; monitorizar a depressão do SNC causada pela associação dos fármacos, sendo recomendada precaução na condução de veículos e uso de máquinas devido a um aumento da sonolência e diminuição da capacidade de reação (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.13. Interação entre Varfarina e Álcool

Tabela 15 - Varfarina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Varfarina	Não estabelecido	<i>Classe 3</i> Moderada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar	<i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Varfarina** é um anticoagulante oral comumente utilizado no ambulatório na profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas. A sua administração deve ser muito bem controlada devido ao perigo de hemorragias.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O mecanismo de ação da interação entre a varfarina e o álcool não se encontra bem estabelecido. Pensa-se que possa estar relacionado tipo de ingestão de etanol, potenciando ou diminuindo a ação anticoagulante por alteração do seu metabolismo (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A alteração do metabolismo da varfarina vai conduzir a alterações no tempo de protrombina e nos valores de INR (índice internacional normalizado) (Truven Health Analytics, 2014). Assim para um consumo esporádico de etanol em indivíduos sãos, este não mostrou afectar o metabolismo da varfarina nem o seu efeito anticoagulante (Truven Health Analytics, 2014). Por outro lado, aquando ingestão crónica e simultânea de álcool com o anticoagulante pode assistir-se a uma indução das enzimas do sistema microsossomal hepático, com aumento do metabolismo e diminuição do efeito anticoagulante (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco. Embora não esteja bem estabelecida, trata-se de uma interação de gravidade moderada e clinicamente importante, uma vez que a varfarina é um fármaco bastante dispensado em ambulatório e que requer algumas precauções (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Todos os doentes que se encontrem a cumprir tratamento com varfarina, devem minimizar seu consumo de bebidas alcoólicas, só estando aconselhadas no máximo 2 a 3 bebidas/dia, de modo a evitar alterações no efeito anticoagulante (Hansten & Horn, 2013). No caso de pacientes que ingiram grandes quantidades de álcool (mais de 3 bebidas por dia) a resposta hipoprotrombinémica deve ser monitorizado devido ao risco de alteração do efeito anticoagulante (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.14. Interação entre Nitroglicerina e Álcool

Tabela 16 - Nitroglicerina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Nitroglicerina	Interação Farmacodinâmica	Classe 3 Moderada	Evitar consumo álcool; Monitorizar	Stockley's Micromedex Hansten & Horn

A **Nitroglicerina** ou **Trinitrato de glicerina** é um fármaco anti-anginoso com ação vasodilatadora direta, comumente prescrito para o tratamento adjuvante da angina de peito comercializado sob a forma de sistema transdérmico e comprimidos sublinguais para a terapêutica de crises agudas.

Mecanismo de Ação/ Manifestações clínicas: A co-administração de nitroglicerina e álcool pode resultar num aumento do risco de hipotensão, associado ao efeito vasodilatador de ambas as substâncias, e na manifestação de sintomas como tonturas e fraqueza (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 - Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). A interação que se estabelece entre a nitroglicerina e o álcool é de gravidade moderada e clinicamente importante (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Atuando de forma a minimizar o risco, os doentes devem limitar o seu consumo de álcool e evitar a sua ingestão durante a terapêutica com nitroglicerina. Sinais e sintomas de hipotensão causados pela administração concomitante das duas substâncias, quer sejam em doentes a cumprir terapêutica aguda, quer sejam em doentes a cumprir terapêutica crónica devem ser monitorizados (Hansten & Horn, 2013).

2.2.15. Interação entre Tadalafil e Álcool

Tabela 17 - Tadalafil e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Tadalafil	Interação Farmacodinâmica	Moderada	Minimizar consumo álcool;	<i>Stockley's Micromedex</i>

O **Tadalafil** é um medicamento inibidor da fosfodiesterase tipo 5 utilizado no tratamento da disfunção erétil, embora seja necessária estimulação sexual para que este seja eficaz.

Mecanismo de Ação/ Manifestações clínicas: Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5, intensificam e prolongam os efeitos do óxido nítrico libertado pelo endotélio do pênis, aumentando a semi-vida da guanosina monofosfato cíclico (GMPc), facto que favorece o relaxamento e a vasodilatação dos vasos sanguíneos dos corpos cavernosos e conduz à ereção. Pensa-se que o mecanismo de ação possa estar relacionado com o risco de, quando associados, potenciarem a vasodilatação periférica e provocarem hipotensão postural e tonturas (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Por outro lado, estudos revelaram que a ingestão de álcool simultânea à administração de tadalafil não mostrou provocar alterações na pressão arterial e na função cognitiva, bem como na ocorrência de hipotensão ortostática (Baxter, 2010). Apesar de controversa, os autores sugerem que se possa tratar de uma interação dose-dependente em relação à quantidade de álcool ingerida, não sendo afectada a farmacocinética do tadalafil (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Interação clinicamente importante, gravidade moderada (Truven Health Analytics, 2014), embora não apresente consenso entre os dois compêndios.

Gestão: Os pacientes que se encontram a tomar tadalafil devem ser alertados para os perigos que decorrem da associação deste com o álcool, nomeadamente risco de

hipotensão postural, que se traduz numa quebra súbita e acentuada da pressão arterial ao levantar. O consumo de álcool por parte dos doentes deve ser limitado e sempre que possível diminuído (Truven Health Analytics, 2014).

2.2.16. Interação entre Verapamilo e Álcool

Tabela 18 - Verapamilo e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Verapamilo	Não estabelecido	Classe 2 Moderada	Minimizar e evitar consumo álcool	Stockley's Micromedex Hansten&Horn

O **Verapamilo** é um fármaco antiarrítmico, bloqueador da entrada do cálcio, utilizado no tratamento da hipertensão arterial, angina de peito e situações de alteração do ritmo cardíaco.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: Embora não se encontre bem estabelecido, pensa-se que a administração de verapamilo concomitantemente com a ingestão de álcool possa provocar um aumento da concentração plasmática de etanol, exacerbando e prolongando os efeitos tóxicos deste ao nível do organismo com comprometimento psicomotor (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Este facto pode dever-se a uma inibição do metabolismo do álcool por parte do verapamilo, conduzindo a diminuição da eliminação do etanol (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Evidências: Um estudo demonstrou que quando administrados concomitantemente, se assistiu a um aumento de 17% da concentração plasmática do etanol e um aumento de 30% da sua área sob curva (AUC) (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Por outro lado, outros estudos demonstraram não existir correlação entre a

administração de verapamil e a ingestão de álcool, relatando não se terem sido observadas alterações psicomotoras, manifestações clinicamente relevantes e alterações a nível da toxicidade e concentração sanguínea etanol (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 2 – Evitar associação a menos que o benefício ultrapasse o risco (Hansten & Horn, 2013). Trata-se de uma interação de gravidade moderada e clinicamente relevante, ainda que não se encontre bem estabelecida (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Os doentes que se encontram a realizar terapêutica crónica com verapamil devem estar atentos para os efeitos tóxicos do etanol provocados pela sua administração concomitantemente. Deste modo devem ser aconselhados a minimizar e a limitar o consumo de álcool (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.17. Interação entre Isotretinoína e Álcool

Tabela 19 - Isotretinoína e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Isotretinoína	Não estabelecido	<i>Major</i>	Minimizar consumo álcool	<i>Stockley's Micromedex</i>

A **Isotretinoína** é um fármaco retinóide de ação sistémica comumente utilizado no tratamento de formas graves de acne.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O mecanismo de ação descrito encontra-se discrepante entre ambos os compêndios. Por um lado, pensa-se que possa ocorrer uma reação do tipo dissulfiram, por inibição da aldeído desidrogenase, com

aumento das concentrações de acetaldeído no organismo (Truven Health Analytics, 2014). Por outro, pensa-se que a ingestão de álcool possa ser responsável pela indução enzimática do sistema microsomal hepático, conduzindo a um aumento do metabolismo da isotretinoína e diminuição da sua eficácia (Baxter, 2010)

Relevância clínica/ Gravidade: *Major* (Truven Health Analytics, 2014). São necessários mais estudos para avaliar a importância clínica e o mecanismo de ação da presente interação, uma vez que esta não se encontra bem estabelecida (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: A ingestão de etanol durante a terapêutica com isotretinoína é contraindicada. Uma vez que é comum este tipo de medicação ser tomada por adolescentes, os profissionais de saúde devem alertar para os perigos decorrentes da sua associação, aconselhando os jovens a diminuir e a limitar o seu consumo de álcool (Truven Health Analytics, 2014).

2.2.18. Interação entre Ranitidina e Álcool

Tabela 20 - Ranitidina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Ranitidina	Interação farmacocinética	Moderada	Minimizar consumo álcool	<i>Stockley's Micromedex</i>

A **Ranitidina** é um fármaco antagonista dos receptores H₂ da histamina, modificador da secreção gástrica, empregue no tratamento de úlcera gástrica e duodenal, esofagite de refluxo e síndrome de Zollinger-Ellison.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A ranitidina quando associada à ingestão de álcool vai inibir a atividade da enzima álcool desidrogenase responsável

pelo metabolismo do etanol, provocando um aumento da sua concentração sanguínea e da sua biodisponibilidade (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Estudos demonstraram um aumento da concentração máxima de etanol e da sua área sob a curva quando co-administrada ranitidina por via oral (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Vários autores sugerem que este facto possa estar relacionado com um aumento da taxa de esvaziamento gástrico, diminuindo o efeito de primeira passagem por diminuição do tempo de exposição do álcool à enzima ADH (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Por outro lado, após a administração de álcool por via intravenosa, a sua concentração bem como os seus parâmetros farmacocinéticos não mostraram ser afetados pela toma concomitante de ranitidina por via oral (Truven Health Analytics, 2014). A maioria dos estudos não referenciou alterações psicomotoras significativas resultantes do aumento da concentração de álcool no sangue, embora esteja documentado que possam ocorrer (Baxter, 2010). Episódios de hipoglicemia foram relatados após a administração concomitante de álcool e ranitidina, pois pensa-se que este último possa influenciar o metabolismo da glucose (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Interação de gravidade moderada, controversa e cuja relevância clínica não se encontra bem definida (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: A ingestão de álcool durante a terapêutica com ranitidina pode provocar um aumento da concentração de etanol no organismo com agravamento da patologia gastrointestinal, devendo por isso ser minimizada (Truven Health Analytics, 2014)

2.2.19. Interação entre Isoniazida e Álcool

Tabela 21 - Isoniazida e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Isoniazida	Interação Farmacocinética	Classe 3 Major	Evitar consumo álcool; Monitorizar	Stockley's Micromedex Hansten & Horn

A **Isoniazida** é um fármaco antibacteriano ou antibacilar utilizado no tratamento de primeira linha da tuberculose.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A isoniazida é um fármaco que se caracteriza por provocar toxicidade ao nível do fígado, bem como a ingestão excessiva e/ou crónica do etanol. Ao serem administrados em conjunto, os efeitos hepatotóxicos das duas substâncias são potenciados, podendo conduzir, ainda que raramente, a casos de hepatite (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). A ingestão crónica de álcool conduz à indução das enzimas do sistema microsomal hepático responsáveis pela metabolização da isoniazida que, para além de diminuir a concentração e eficácia do fármaco, dá origem a metabolitos ativos que conduzem à necrose hepatocelular (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Um estudo revelou que um doente que ingeriu álcool após tomar o antibacilar, experienciou uma reação do tipo dissulfiram (Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: A classificação entre os compêndios não é consensual. Por um lado, é-lhe atribuída gravidade *major* (Truven Health Analytics, 2014), por outro é-lhe atribuída uma classificação de Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013); Interação clinicamente importante, devido à crescente evolução da doença, embora não se encontre bem estabelecida (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Os doentes tuberculosos devem ser alertados para os perigos que decorrem da associação da terapêutica com a ingestão de álcool e encorajados a evitar o consumo de bebidas alcoólicas. A função hepática dos doentes antes e durante a terapêutica com isoniazida deve ser monitorizada devido à hepatotoxicidade causada pelo fármaco (Hansten & Horn, 2013).

2.2.20. Interação entre Clorpromazina e Álcool

Tabela 22 - Clorpromazina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Clorpromazina	Interação Farmacodinâmica	Classe 3 Moderada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Clorpromazina** é um fármaco antipsicótico utilizado no tratamento de psicoses agudas (agitação psicomotora, alteração do comportamento, síndromes confusionais), psicoses crónicas (esquizofrenia, estados delirantes), vômitos graves de origem central e como terapêutica adjuvante do tétano.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: Da co-administração de clorpromazina e álcool resulta um sinergismo de efeitos, que se traduz num aumento de depressão do SNC, exacerbação dos efeitos sedativos, comprometimento da atividade psicomotora e alterações no estado de vigília (Truven Health Analytics, 2014). Em alguns casos também foi descrita a ocorrência de depressão respiratória e hipotensão (Truven Health Analytics, 2014). Devem ser tomadas precauções na condução de veículos e a manipulação máquinas, uma vez que os efeitos sedativos e o comprometimento psicomotor são mais marcados para a clorpromazina quando associada à ingestão de álcool, que para os outros fármacos pertencentes à mesma classe terapêutica (Baxter, 2010). Estudos demonstraram que quando administrados

em conjunto, o álcool vai atuar como factor precipitante dos efeitos extrapiramidais, provocando manifestações clínicas como acatisia e distonia. A explicação para este facto pode dever-se à formação de monoaminas envolvidas na manifestação dos efeitos extrapiramidais, que ser ajudada pela inibição da ADH por parte da cloropromazina (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). A administração de cloropromazina, nos estudos realizados, não mostrou influenciar significativamente os parâmetros farmacocinéticos do álcool (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). Interação de gravidade moderada e clinicamente importante (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Durante a terapêutica com cloropromazina a ingestão de álcool deve ser evitada, sendo da responsabilidade dos profissionais de saúde encorajar os doentes a minimizar o seu consumo alertando-os para os efeitos adversos graves que podem decorrer da sua associação (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Por um lado, o aumento de sedação provocada bem como o comprometimento psicomotor, podem ser factores preocupantes e a ter em atenção na condução automóvel (Baxter, 2010). Por outro, a manifestação de efeitos extrapiramidais devidos à ingestão de álcool sugere que esta deve ser minimizada. Os doentes que apresentem depressão do SNC acentuada devem ser monitorizados (Hansten & Horn, 2013).

2.2.21. Interação entre Olanzapina e Álcool

Tabela 23 - Olanzapina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Olanzapina	Interação Farmacodinâmica	Moderada	Minimizar consumo álcool	<i>Stockley's</i> <i>Micromedex</i>

A **Olanzapina** é um fármaco antipsicótico utilizado no tratamento de adultos com esquizofrenia e outras psicoses.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A olanzapina quando administrada em monoterapia caracteriza-se por provocar diversos sintomas, destacando a sonolência e hipotensão ortostática. A administração concomitante de álcool com o antipsicótico além de provocar uma exacerbação destes sintomas, resulta em efeitos aditivos ao nível da depressão do SNC (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Não existe evidência clínica de alteração dos parâmetros farmacocinéticos da olanzapina causados pela ingestão simultânea de etanol (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/gravidade: Interação clinicamente relevante, de gravidade moderada e bem estabelecida (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: O consumo de álcool durante a terapêutica com olanzapina deve ser evitado e/ou minimizado. Em situações de hipotensão postural com sintomas de desmaios e tonturas, o doente deve ser imediatamente sentado ou deitado, de forma a que os seus valores de pressão arterial estabilizem (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.22. Interação entre Quetiapina e Álcool

Tabela 24 - Quetiapina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Quetiapina	Interação Farmacodinâmica	Classe 3 Moderada	Minimizar consumo álcool	Stockley's Micromedex Hansten&Horn

A **Quetiapina** é um fármaco antipsicótico comumente utilizado no tratamento da esquizofrenia e de outras psicoses, nomeadamente no episódio maníaco moderado a grave.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A quetiapina à semelhança do que acontece com outros fármacos antipsicóticos provoca sonolência, tonturas e em algumas situações hipotensão postural. Assim, quando administrada com álcool estes efeitos podem ser potenciados, comprometendo a atividade motora e cognitiva. Este mecanismo resulta de uma depressão exacerbada do SNC provocada pelos efeitos de cada uma das substâncias quando associadas (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A quetiapina, nos estudos realizados, não mostrou ter qualquer influência na farmacocinética do álcool (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). Interação de gravidade moderada (Truven Health Analytics, 2014), bem estabelecida e clinicamente relevante.

Gestão: Os fabricantes de quetiapina recomendam que consumo de bebidas alcoólicas durante a terapêutica deve ser minimizado e se possível evitado (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). A condução automóvel após a administração concomitante de quetiapina e álcool é desaconselhada (Hansten & Horn, 2013). Em situações de hipotensão postural com sintomas de desmaios e tonturas, o doente deve ser imediatamente sentado ou deitado, de forma a que os seus valores de pressão arterial estabilizem (Baxter, 2010).

2.2.23. Interação entre Tizanidina e Álcool

Tabela 25 - Tizanidina e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Tizanidina	Interação farmacodinâmica	Classe 3 Moderada	Minimizar consumo álcool	<i>Micromedex</i> <i>Hansten&Horn</i>

A **Tizanidina** é um fármaco relaxante muscular de ação sistêmica utilizado no tratamento de espasmos musculares dolorosos associados a problemas na coluna vertebral, perturbações neurológicas como esclerose múltipla, doenças degenerativas da medula espinal, acidente vascular cerebral e paralisia cerebral.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A tizanidina em monoterapia pode provocar sintomas como sonolência, tonturas, cansaço, boca seca, náuseas, perturbações gastrointestinais e hipotensão. O mecanismo de ação encontra-se relacionado com a potenciação dos efeitos adversos da tizanidina, nomeadamente a sonolência, e com a exacerbação da depressão do SNC quando ingerido álcool após a sua administração. Para além destes efeitos, estudos demonstraram que o álcool quando co-administrado com a tizanidina provoca um aumento da sua concentração plasmática cerca de 15% (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013). Interação bem estabelecida, clinicamente importante e de gravidade moderada (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: A ingestão de álcool durante a terapêutica com tizanidina deve ser minimizada e se possível evitada., devido aos efeitos depressores do SNC que decorrem da sua associação (Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014).

2.2.24. Interação entre Clonazepam e Álcool

Tabela 26 - Clonazepam e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Clonazepam	Interação Farmacodinâmica	<i>Major</i>	Evitar consumo álcool;	<i>Stockley's Micromedex</i>

O **Clonazepam** é um fármaco antiepilético e anticonvulsivante, com ação no SNC, utilizado no tratamento da epilepsia e das crises mioclônicas.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: O Clonazepam devido aos seus efeitos depressores do SNC, quando associado à ingestão de álcool, também depressor do SNC, vai potencializar a sedação provocada pelo sinergismo de efeitos de ambas as substâncias quando administradas em conjunto (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014).

Relevância clínica/ Gravidade: Interação de gravidade *major*, bem estabelecida e clinicamente importante (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: Em relação à gestão da interação, a informação entre os compêndios é contraditória. Por um lado, os autores referem que a administração concomitante de clonazepam e álcool deve ser evitada (Truven Health Analytics, 2014); por outro, sugerem que não existe perigo de administração concomitante das duas substâncias para uma ingestão pontual e de quantidades moderadas de álcool. Os doentes que consomem grandes quantidades de álcool em associação com clonazepam devem estar alerta para a potenciação dos efeitos sedativos e para um aumento do risco de convulsões (Baxter, 2010).

2.2.25. Interação entre Tacrólimus e Álcool

Tabela 27 - Tacrólimus e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Tacrólimus	Interação Farmacocinética e Farmacodinâmica	Classe 3 Major	Minimizar consumo álcool;	Stockley's Micromedex Hansten&Horn

O **Tacrólimus** é um fármaco imunomodulador utilizado por via oral como profilaxia da rejeição do transplante de rim, coração ou fígado ou como tratamento da rejeição do transplante resistente à terapêutica prévia com outros imunomoduladores. Este fármaco também pode ser administrado por via tópica no tratamento da dermatite atópica moderada a grave em doentes que sejam intolerantes ou não respondam a outras terapêuticas, nomeadamente com corticosteróides tópicos.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A abordagem ao mecanismo de ação da interação que se estabelece entre o tacrólimus e o álcool, embora não se encontre totalmente esclarecida, pode ser discutida sob duas vertentes:

- Para as cápsulas orais de libertação prolongada está demonstrado que o álcool, quando ingerido simultaneamente à toma de tacrólimus, acelera a dissolução do invólucro, aumentando a libertação do ativo (Truven Health Analytics, 2014);
- Para a forma farmacêutica de aplicação tópica (pomada), o seu mecanismo de ação embora seja desconhecido, pode ser visto de duas maneiras distintas: por um lado, o facto do tacrólimus ao atuar na mesma via bioquímica do álcool conduz à libertação de neuropéptidos; por outro, uma vez que inibe a ADH cutânea provoca em ambas as situações erupções e rubor facial associados a um aumento da vasodilatação (Baxter, 2010). Estudos demonstraram que 6 a 7% dos doentes que se encontravam a aplicar tacrólimus por via tópica, após a

ingestão de álcool manifestaram reações cutâneas adversas ao nível do rosto (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013); pensa-se que a magnitude da interação é tanto maior, quanto maior for a quantidade de álcool ingerida (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Interação com importância clínica, embora não se encontre bem estabelecida e a sua classificação de gravidade não seja concordante. Por um lado, é classificada como sendo de Classe 3 – Avaliar e tomar medidas para minimizar o risco (Hansten & Horn, 2013); por outro, é considerada uma interação de gravidade *major* (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: O consumo de álcool durante a terapêutica com tacrólimus, quer por via oral, quer por via tópica, deve ser minimizado, de forma a que os efeitos adversos decorrentes da associação não sejam tão pronunciados. Uma vez que se trata de um medicamento de receita restrita, cabe aos profissionais de saúde terem conhecimento das suas reações adversas graves, acompanhando os doentes nessas situações (Baxter, 2010; Hansten & Horn, 2013; Truven Health Analytics, 2014). Embora sejam necessários mais estudos para demonstrar a sua eficácia, pensa-se que a administração de ácido acetilsalicílico possa diminuir os sintomas provocados ao nível da pele (Baxter, 2010).

2.2.26. Interação entre Codeína e Álcool

Tabela 28 - Codeína e Álcool

Álcool / Fármaco	Principal Mecanismo da Interação	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
Codeína	Interação Farmacodinâmica	Moderada	Evitar consumo álcool;	<i>Stockley's Micromedex</i>

A **Codeína** é um fármaco antitússico de ação central estupefaciente que atua no aparelho respiratório e apresenta-se sob a forma de preparações simples ou combinadas com outros fármacos de ação expectorante, estando indicado no

tratamento da tosse seca e persistente. Para além desta indicação, a codeína em preparações combinadas com o paracetamol, apresenta uma ação analgésica potente e antipirética.

Mecanismo de ação/ Manifestações clínicas: A administração de codeína concomitantemente à ingestão de álcool conduz a uma interação farmacodinâmica por sinergismo de efeitos ao nível da depressão do SNC, exacerbando os efeitos sedativos e comprometendo a atividade psicomotora (Truven Health Analytics, 2014). O consumo de álcool durante a terapêutica com a codeína, não mostrou alterar os seus parâmetros farmacocinéticos, sugerindo que não ocorrem interações deste tipo entre as duas substâncias (Baxter, 2010).

Evidência clínica: Um estudo duplamente cego realizado num simulador automóvel, após a administração conjunta de álcool e em separado, revelou um comprometimento da capacidade de condução com majoramento do número de acidentes e condução fora da estrada (Baxter, 2010).

Relevância clínica/ Gravidade: Interação de gravidade moderada, bem estabelecida e relevante na prática clínica (Truven Health Analytics, 2014).

Gestão: O consumo de álcool durante a terapêutica com codeína deve ser evitado. Os doentes devem ser alertados para o perigo de condução de veículos e manipulação de máquinas, devido à diminuição do estado de alerta e comprometimento psicomotor (Baxter, 2010; Truven Health Analytics, 2014). Porém, a associação de codeína e paracetamol requer especial atenção, uma vez que o paracetamol quando tomado concomitantemente com álcool pode provocar interações de gravidade *major*.

3. Conclusão

O objetivo desta monografia consistia descrever interações medicamento-álcool com relevância clínica no ambulatório no que respeita ao seu mecanismo de ação, gravidade e gestão proposta. Foi possível obter uma lista de quarenta e duas interações medicamento-álcool com base em três fontes bibliográficas de referência: *Stockley's Drug Interactions*, *Micromedex*, *Drug Interactions Analysis and Management*.

A presente monografia corrobora discrepâncias entre os compêndios selecionados, no que diz respeito:

- Mecanismo de ação das interações: a interação entre a Isotretinoína e o álcool não apresenta consenso entre os compêndios. Por um lado, a associação deste fármaco com álcool pode provocar uma reação do tipo dissulfiram, por outro a ingestão de álcool pode diminuir a sua eficácia terapêutica;
- Classificação de gravidade: tanto o Tacrólimus, como a Isoniazida como o Paracetamol, mostraram discrepâncias na sua classificação de gravidade, sendo consideradas por um compêndio de interações de classe 3 e por outro de gravidade major.
- A gestão das interações também apresenta diferenças entre os compêndios, como acontece na interação entre o dissulfiram e o álcool. Por um lado um compêndio sugere a administração de ácido ascórbico em situações de interação, enquanto que outro compêndio propõe a administração de um antídoto, o 4-metilpirazol.

Embora haja algumas interações cujo mecanismo ainda não se encontra bem estabelecido, como sucede no caso da Isotretinoína, Varfarina e Verapamilo, o número de interações cujo principal mecanismo é farmacocinético, é sensivelmente idêntico às que possuem o principal mecanismo ao nível da farmacodinâmica. Dentro de cada um destes grupos os mecanismos implicados nas interações farmacocinéticas são mais diversificados; as interações farmacodinâmicas prendem-se maioritariamente com o efeito depressor sinérgico no SNC provocado pela associação álcool-

medicamento. Contudo, é de salientar que a interação medicamento-álcool pode ocorrer por mais do que um mecanismo simultâneo, não sendo por vezes claro qual é o principal.

Em relação à relevância clínica, e como seria expectável face ao critério de inclusão adotado, todas as interações descritas são clinicamente importantes. Todavia a classificação de gravidade não foi unânime entre as fontes. Na sua maioria, as interações são consideradas, segundo Hansten e Horn (2013) de classe 3 (“*minimize risk*”), existindo apenas uma interação de classe 1 (“*avoid combination*”) entre o bupropiom e o álcool, e uma interação uma interação de classe 2 (“*usually avoid combination*”) entre o verapamilo e o álcool. Segundo Truven Health Analytics, (2014), as interações são maioritariamente de gravidade moderada, se bem que também se encontram descritas interações de gravidade *major*. De salientar que não foi possível obter a classificação de gravidade para todas as interações, uma vez que apenas dois dos compêndios possuíam sistema de classificação explícito.

A gestão da interação diz respeito ao conjunto de ações a tomar pelos profissionais de saúde e/ou doente de forma a minimizar o risco e a ocorrência de efeitos adversos graves, minimizando assim a morbidade associada à administração concomitante de álcool e medicamentos. Conforme demonstrado pelos resultados não existe uma maneira única de atuar. A medida mais frequentemente recomendada foi a redução e a abstinência do consumo de álcool durante a terapêutica farmacológica. A monitorização dos doentes foi a segunda medida mais recomendada, relacionando-se com a vigilância, controlo e medição de certos parâmetros clínicos importantes, devido à potenciação ou diminuição da eficácia do medicamento. Por sua vez, a terceira medida mais frequentemente sugerida diz respeito ao ajuste de dose do fármaco, que se encontra relacionada com um aumento ou diminuição da quantidade administrada, por aumento do risco de ineficácia terapêutica ou devido ao risco de toxicidade, respectivamente.

A gestão das interações medicamentosas é um tema bastante complexo e constitui um dos aspectos mais críticos para a prática clínica. A informação disponível é por vezes vaga; pode ainda exibir falta de consistência entre as fontes. Assim, o objetivo de um painel Delphi realizado recentemente por Floor-Schreudering et al.

(2014) foi estabelecer *guidelines* para a gestão das interações medicamentosas, procurando uniformizar os elementos informativos e o modo de atuação dos profissionais.

O principal ponto forte deste trabalho foi a escolha das fontes bibliográficas. Tratam-se de *três* fontes internacionais de referência. Acresce que a utilização de mais do que uma fonte é importante, por estar documentada a existência de discrepâncias entre as várias fontes de informação no que diz respeito à classificação e identificação das interações medicamentosas, bem como à evidência clínica subjacente (Vitry, 2006; Olvey, Clauschee, & Malone, 2010; Guidoni, Obreli-Neto, Pereira, & Baldoni, 2011).

Uma das principais limitações deste trabalho de revisão é não fornecer uma listagem exaustiva de interações entre medicamentos e álcool. A lista das interações descritas nesta monografia foi obtida com base na metodologia descrita, que visou incluir as interações com maior interesse para os profissionais de saúde, em termos do significado clínico e frequência de utilização. Ainda assim, considero que esta sistematização de interações entre medicamentos e o álcool é útil, pois a sua identificação e gestão pode conduzir a uma diminuição de efeitos prejudiciais.

Outra limitação é o facto da recolha de dados a partir das fontes de informação ter sido feita apenas por uma pessoa. Face à inexistência de dupla verificação independente não é possível excluir a possibilidade de erros ou omissões, resultantes até de enviesamento pessoal, com majoração de alguns aspectos em detrimento de outros. Uma vez que se trata de uma tarefa bastante morosa poderá ser considerada futuramente, se existirem recursos humanos para tal.

A falta de concordância entre as fontes estende-se ao modo como as interações são apresentadas: fármaco a fármaco ou grupo terapêutico. Este facto pode conduzir a generalizações incorretas, uma vez que nem todos os fármacos pertencentes a uma mesma classe terapêutica interagem segundo os mesmos mecanismos (Olvey et al., 2010; Guidoni et al., 2011).

Numa futura abordagem podem utilizar-se os RCM (resumo das características do medicamento) dos medicamentos envolvidos nas interações como fonte de informação adicional. Não obstante, são conhecidas limitações sobre a sua utilização no que diz respeito à sua capacidade de resposta a questões práticas, nomeadamente na sua classificação de gravidade e gestão de interações (Beers, Egberts, Leufkens, & Jansen, 2013; Salgado, Arguello, Martinez-Martinez, Benrimoj, & Fernandez-Llimos, 2013).

O presente trabalho visa retratar as interações medicamento-álcool com significado clínico. Em relação aos antibióticos, o senso comum considera que a sua administração concomitante com álcool reduz a eficácia da terapêutica antimicrobiana. Todavia, os antimicrobianos que mostraram produzir interações com o álcool clinicamente relevantes (metronidazol, tinidazol e isoniazida) encontram-se relacionados com a ocorrência de reações do tipo dissulfiram, não afetando a concentração e da eficácia dos mesmos.

Por outro lado, existe um conjunto de fármacos frequentemente utilizados no ambulatório que não constam da lista de interações obtida, embora estejam descritos na literatura por provocarem interações medicamentos-álcool, são eles os antidiabéticos orais e anti-inflamatórios não esteroides. O facto de estas interações estarem omissas neste trabalho pode dever-se aos critérios metodológicos adoptados, nomeadamente a relevância clínica e serem comuns a pelo menos duas das três fontes de informação. Isto reforça a importância de na prática se usar mais do que uma fonte de informação para pesquisar questões clínicas sobre interações medicamentos-álcool.

Em resumo, as interações que ocorrem devido a toma simultânea de bebidas alcoólicas e medicamentos podem por em risco a saúde dos doentes. A identificação dos efeitos prejudiciais de uma interação medicamentosa nem sempre é óbvia, nomeadamente devido à variabilidade de sinais e sintomas que cada individuo pode apresentar. Como tal, um importante papel do farmacêutico comunitário é conhecer as principais interações e informar os utentes das possíveis manifestações que possam decorrer do uso concomitante de medicamentos e álcool. Os doentes devem estar alerta para a ocorrência destas manifestações, devendo comunicar rapidamente a um

profissional de saúde, qualquer sinal ou sintoma anómalo, de forma que este possa agir em conformidade.

Muitas vezes as interações que se estabelecem entre os medicamentos e o álcool podem ser resultado de uma ingestão pontual, ou em outros casos podem traduzir problemas graves de alcoolismo, que requerem encaminhamento para o médico.

Um bom aconselhamento farmacêutico passa por prever, informar e alertar os utentes para estas interações, de forma a promover uma utilização segura, eficaz e responsável dos medicamentos.

4. Bibliografia

- Aira, M., Hartikainen, S., & Sulkava, R. (2005). Community prevalence of alcohol use and concomitant use of medication--a source of possible risk in the elderly aged 75 and older? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(7), 680–5. doi:10.1002/gps.1340
- Anon. (1998). How important are drug-alcohol Interactions? *Drugs & Therapy Perspectives*, *11*(4), 13–16.
- Baxter, K. (Ed.). (2010). *Stockley's Drug Interactions* (9^o ed., pp. 46–91). London: Pharmaceutical Press.
- Becker, M. L., Kallewaard, M., Caspers, P. W., Visser, L. E., Leufkens, H. G., & Stricker, B. Hc. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug – drug interactions: a literature review. *Pharmacepidemiology and Drug Safety*, *16*, 641–651. doi:10.1002/pds
- Beers, E., Egberts, T. C. G., Leufkens, H. G. M., & Jansen, P. A. F. (2013). Information for Adequate prescribing to Older Patients: An Evaluation of the Product Information of 53 Recently Approved Medicines. *Drugs Aging*, *30*(4), 255–262. doi:10.1007/s40266-013-0059-y
- Bruton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2007). *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. (Mac-Graw Hill, Ed.) (11th ed.)
- Cousins, G., Galvin, R., Flood, M., Kennedy, M.-C., Motterlini, N., Henman, M. C., ... Fahey, T. (2014). Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatrics*, *14*, 57. doi:10.1186/1471-2318-14-57
- Delafuente, J. C. (2003). Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, *48*(2), 133–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607376>

- Donarelli, M. A. (2004). The interaction between alcohol and drugs. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, 226.
- Duquet, N. (2008). Interactions Entre L'Alcool Et Les Médicaments. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 63(4), 110–115.
- Floor-Schreudering, A., Geerts, A. F. J., Aronson, J. K., Bouvy, M. L., Ferner, R. E., & De Smet, P. a G. M. (2014). Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(3), 313–8. doi:10.1007/s00228-013-1612-7
- Franco, G. C. N., Cogo, K., Montan, M. F., Bergamaschi, C. C., Groppo, F. C., Volpato, M. C., ... Rosalen, P. L. (2006). Drug interactions: Factors related to the patient (Part I). *Revista de Cirurgia E Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 7(Parte I), 17–27.
- Guidoni, C. M., Obreli-Neto, P. R., Pereira, L. R. L., & Baldoni, A. O. (2011). Fontes de informações sobre interações medicamentosas: há concordância entre elas? *Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde*, 9(2), 84–91.
- Guimarães, S., Moura, D., & da Silva, P. S. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5ª ed.). Porto Editora.
- Hansten, P. D., & Horn, J. R. (2013). *Drug Interactions Analysis and Management*. (W. K. Health, Ed.). Facts and Comparisons.
- Hoeffler, R. (2005). Interações medicamentosas. *Secretaria de Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos/MS - FTN*.
- Hulse, G. K. (2002). Alcohol , drugs and much more in later life Álcool , drogas e muito mais entre idosos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 24(I), 34–41.
- Ibáñez, A., Alcalá, M., Garcia, J., & Puche, E. (2008). Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farmacia Hospitalar*, 32(5), 293–294.

- Immonen, S., Valvanne, J., & Pitkälä, K. H. (2013). The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 31(2), 73–8. doi:10.3109/02813432.2013.788272
- Inês, C. (2007). Medicamentos e Álcool. Que Interações? *Farmácia Prática*, 13, 4–6.
- Jalbert, J. J., Quilliam, B. J., & Lapane, K. L. (2008). A profile of concurrent alcohol and alcohol-interactive prescription drug use in the US population. *Journal of General Internal Medicine*, 23(9), 1318–23. doi:10.1007/s11606-008-0639-4
- Lieber, C. S. (1997). Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 257(1), 59–84. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028626>
- Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável, 63–73.
- Olivença, P., & Simón, A. (2009). Interações Medicamentosas na Prática Farmacêutica. *Ficha Técnica Do CIM*.
- Olvey, E. L., Clauschee, S., & Malone, D. C. (2010). Comparison of critical drug-drug interaction listings: the Department of Veterans Affairs medical system and standard reference compendia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 87(1), 48–51. doi:10.1038/clpt.2009.198
- Pasina, L., Djade, C. D., Nobili, A., Tettamanti, M., Franchi, C., Salerno, F., ... Mannucci, P. (2013). Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(10), 1054–60. doi:10.1002/pds.3510
- Pringle, K. E., Ahern, F. M., Heller, D. a, Gold, C. H., & Brown, T. V. (2005). Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1930–6. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00474.x

- Saitz, R., Horton, N. J., & Samet, J. H. (2003). Interactions in Primary Care Patients : Common and Unrecognized. *The American Journal of Medicine*, 114, 407–410
- Salgado, T. M., Arguello, B., Martinez-Martinez, F., Benrimoj, S. I., & Fernandez-Llimos, F. (2013). Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 1973–1979. doi:10.1007/s00228-013-1560-2
- Secoli, S. R. (2001). Drugs interactions: Fundamental aspects for clinical practice nursing. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 35, 28–34.
- Smith, J. W., Seidl, L. G., & Cluff, L. E. (1966). Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Annals of Internal Medicine*, 65(4), 629–40.
- Truven Health Analytics. (2014). Micromedex Solutions. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>
- Vitry, A. I. (2006). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 709–714. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x
- Viveiro, J. (2006). Interações do álcool com medicamentos - I. *Revista Da Ordem Dos Farmacêuticos*, 71, 73–74.
- Weathermon, R., & Crabb, D. W. (1999). Alcohol and Medication Interactions. *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23(1), 40–54.
- WHO. (2014). *World Health Statistics 2014*. Disponível em: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/