



An integrative review of the pharmacological interaction between metronidazole and alcohol: disulfiram-like reaction?

Bernardo Santos Ferreira¹, Lívia Ribeiro Pereira¹, Lorrany Caroline Silva Dayrell¹
Karina Abreu Kfuri Araújo¹, Roberta Freitas de Vargas Lemos¹, Lucas Ferreira Alves²

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 1 | Ano 2024

RESUMO

O alcoolismo é um problema de saúde relevante que atinge grande parte da população humana, cuja etiologia envolve múltiplos fatores, dentre eles cita-se os culturais e comportamentais. Nessa perspectiva, o álcool enquanto substância pode produzir dependência química e contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, afetando a saúde e a qualidade de vida. O metronidazol é um antibiótico para infecções anaeróbias ou parasitárias, cujo efeitos colaterais indaga-se a intolerância ao álcool. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi descrever a interação do metronidazol com o álcool e elucidar a possível reação do tipo dissulfiram. A partir disso, foi realizada uma revisão integrativa na literatura, mediante seleção de artigos encontrados na base de dados da National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed). De acordo com os resultados, a reação adversa do uso concomitante de metronidazol e álcool é inconclusiva, haja vista a limitação dos dados existentes, visto que há pontuações favoráveis ao aparecimento de sintomas negativos associados ao uso concomitante de metronidazol e álcool, mas também existem estudos que revelam a incerteza dessa relação. Portanto, se for o melhor tratamento proposto, não é recomendado o descarte do metronidazol para pacientes etilistas, mas não se pode subestimar a inexistência de qualquer interação entre o fármaco e o etanol.

Palavras-chave: Metronidazol, álcool, reação tipo dissulfiram, farmacocinética, farmacodinâmica.

ABSTRACT

Alcoholism is a relevant health problem that affects a large part of the human population, whose etiology involves multiple factors, including cultural and behavioral ones. From this perspective, alcohol as a substance can produce chemical dependency and contribute to the development of chronic diseases, affecting health and quality of life. Metronidazole is an antibiotic for anaerobic or parasitic infections, whose side effects include alcohol intolerance. That way, the objective of the present study was to describe the interaction of metronidazole with alcohol and elucidate the possible disulfiram like-reaction. From this, an integrative literature review was carried out, selecting articles found in the National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed) database. According to the results, the adverse reaction of the concomitant use of metronidazole and alcohol is inconclusive, given the limitation of existing data, as there are scores favorable to the appearance of negative symptoms associated with the concomitant use of metronidazole and alcohol, but there are also studies that reveal the uncertainty of this relationship. Therefore, if it is the best proposed treatment, it is not recommended to discard metronidazole for alcoholic patients, but the lack of any interaction between the drug and ethanol cannot be underestimated.

Keywords: Metronidazole, alcohol, disulfiram-like reaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

1- PUC-Contagem
2- Universidade Federal de Minas Gerais

Autor de correspondência

Bernardo Santos Ferreira

bernardosantosferreira@gmail.com

DOI: [10.36692/V16N1-145R](https://doi.org/10.36692/V16N1-145R)

INTRODUÇÃO

O consumo de álcool, conforme a Folha de São Paulo em 2023, já atinge cerca de 6 milhões de brasileiros. Em aspectos globais, o transtorno do alcoolismo já atinge aproximadamente 15% da população. Trata-se de uma substância que gera problemas socioeconômicos pessoais e encargos médicos ⁽³⁾. O álcool faz parte de uma família de componentes orgânicos que possuem o grupo hidroxila. Em relação a farmacocinética, o álcool é facilmente absorvido na mucosa do trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado, e distribui-se livremente nos tecidos corporais e na água corporal, além de atravessar o cérebro e a placenta. Essa substância é eliminada, em grande parte, via oxidação enzimática e, em menor proporção, via urina e suor ⁽¹⁶⁾.

O metronidazol (1-β-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol) trata-se de um antibiótico da classe dos Nitroimidazólicos, utilizados para infecções anaeróbicas ou parasitárias. ^(5, 15). Em relação a sua farmacocinética, o metronidazol está disponível na apresentação oral, intravenosa, vaginal e retal. Quando administrado oralmente, é facilmente absorvido e distribuído pelo corpo. É metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins ⁽⁶⁾.

Efeitos colaterais são definidos como qualquer reação não intencional ou não desejada provocada pela ação farmacológica de um fármaco. Entre os efeitos colaterais do metronidazol, pode-se citar distúrbios gastrintestinais, cefaleia e intolerância ao álcool ⁽⁵⁾.

Nessa perspectiva, o presente artigo

objetiva a investigação para melhor elucidação à sociedade, em especial aos profissionais da saúde, sobre o uso prejudicial do álcool durante o tratamento de indivíduos com metronidazol. Dessa forma, buscou-se revisar os principais pontos e atualizações atuais sobre o Metronidazol, a partir da explicação entre a interatividade deste fármaco com o álcool e os principais efeitos, ao corpo humano, do uso simultâneo de tais substâncias.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa na literatura, feito mediante a busca de referencial de sustentação teórica desta revisão bibliográfica realizada nas bases de dados da National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed).

Quanto ao delineamento do estudo, este foi dividido em duas etapas, sendo a primeira a busca por artigos internacionais no idioma inglês, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Metronidazole”, “Alcohol”; “Pharmacokinetics”, “Pharmacodynamics”, “Disulfiram” associados ao operador booleano “AND”. Além das palavras-chave “disulfiram-like reaction” e “reação semelhante ao dissulfiram”.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2019 a 2024, com livre acesso, que versassem sobre a reação dissulfiram (antabuse) devido a interação do álcool com o metronidazol, farmacocinética e farmacodinâmica do metronidazol e álcool, além das implicações da reação dissulfiram no corpo humano.

Os critérios de exclusão foram: resumos em eventos, artigos que não se adequaram aos critérios de inclusão, aqueles trabalhos que não se encaixavam na finalidade do estudo e trabalhos encontrados repetidamente em mais de uma busca na base de dados. Os textos selecionados para a revisão foram lidos na íntegra, interpretados e foi realizada a elaboração de uma síntese das informações.

RESULTADOS

Apartir da busca utilizando “Metronidazole” AND “Alcohol” foram encontrados 104 artigos ao total. Já utilizando “Pharmacokinetics” AND “Pharmacodynamics” AND “Metronidazole” foram encontrados 95 artigos. Pesquisando “Pharmacokinetics”

AND “Pharmacodynamics” AND “Alcohol” e “Alcohol” AND “Metabolism” foram obtidos 4.004 e 23.205 artigos respectivamente. Buscando “Dissulfiram” e “Dissulfiram-like reaction”, foram obtidos 793 e 9 resultados respectivamente. Posteriormente estes foram avaliados por meio de seus títulos e resumos, tendo como base os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os artigos que demonstraram relação ao tema proposto, obedecendo aos critérios, foram adicionados ao estudo. Dentre estes, inclui-se estudos do tipo revisões de literatura, relatos de caso, revisões retrospectivas, revisões sistemáticas e artigos completos.

Com isso, a busca resultou em 12 artigos que foram submetidos à análise exploratória, seletiva e interpretativa para esta revisão. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultado da busca de artigos utilizando DeCS e palavras-chave

DeCS/palavras-chave	Total de artigos	Artigos selecionados
“Metronidazole” AND “Alcohol”	104	1. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions 2. Can Metronidazole Cause a Disulfiram-Like Reaction? A Case-Control Study Propensity Matched by Age, Sex, and Ethanol Concentration 3. Disulfiram-like Reaction With Metronidazole: An Unsuspected Culprit
“Pharmacokinetics” AND “Pharmacodynamics” AND “Metronidazole”	95	4. Improving metronidazole prescription practices in surgical patients: a full cycle audit. 5. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Metronidazole May Account for the Superior Efficacy of Multidose Therapy Among Women With Trichomoniasis. 6. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy
“Pharmacokinetics” AND “Pharmacodynamics” AND “Alcohol”	4.004	7. The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review. 8. Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease. 9. Alcohol Hangover: Underlying Biochemical, Inflammatory and Neurochemical Mechanisms.
“Alcohol” AND “Metabolism”	23.205	10. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver.
“Dissulfiram”; “Dissulfiram-like reaction”	802	11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury 12. Disulfiram.

Fonte: Elaborada pelos autores com base na PubMed, 2024.

DISCUSSÕES

Metronidazol

O metronidazol, o protótipo do antimicrobiano nitroimidazol, foi originalmente introduzido para tratar *Trichomonas vaginalis*, mas agora é usado para o tratamento de infecções anaeróbias e por protozoários. Tem efeito bactericida através de metabólitos tóxicos que causam quebra da cadeia de DNA e é o medicamento 5-nitroimidazol que se tornou a base no tratamento de infecções anaeróbicas em todo o mundo, classificado entre os “medicamentos essenciais”, conforme definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ^(7,8).

Atualmente, o metronidazol é um medicamento frequentemente utilizado, tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais. É usado para infecções intrabdominais, vaginose bacteriana, pré-operatório para cirurgias abdominais de emergência e muitos outros cenários nos quais organismos anaeróbios precisam ser atacados. Efeitos colaterais esperados são o gosto metálico e a náusea ⁽⁴⁾.

O fármaco entra nas células bacterianas por difusão passiva, onde é reduzido a metabólitos tóxicos, que causam degradação do DNA e morte celular. As bactérias aeróbicas não são capazes de reduzir o metronidazol e, portanto, são seletivamente ativas contra bactérias anaeróbicas e protozoários. Várias preparações de metronidazol estão disponíveis, incluindo comprimido oral, suspensão oral, infusão, supositórios e gel e

creme tópico. O metronidazol oral tem alta biodisponibilidade (>95%) e o pico de concentração sérica é atingido aproximadamente 1 hora após a administração. A preparação oral demonstra eficácia equivalente à infusão intravenosa. Além disso, tem custo reduzido e não está associado a complicações relacionadas à infusão, como tromboflebite. O metronidazol intravenoso deve, portanto, ser reservado apenas para aqueles pacientes que não são adequados para preparações orais. O retal é uma alternativa para pacientes que não podem realizar o tratamento por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 60% a 80% ⁽¹⁷⁾.

Apesar do seu uso frequente durante um período tão longo de tempo, o metronidazol permaneceu um medicamento confiável para o tratamento da maioria das infecções anaeróbicas/microaerofílicas, diferenciando-o assim da maioria dos outros antimicrobianos aos quais a resistência se desenvolve muito mais rapidamente. Isto é, sem dúvida, atribuível ao seu modo de ação pleiotrópico, uma vez que tem como alvo um grande número de moléculas na célula, em vez de apenas algumas ou mesmo apenas uma, como faz a maioria dos antimicrobianos. Na verdade, o modo de ação do metronidazol é simples: entra na célula sem a ajuda de quaisquer mecanismos de transporte e desenvolve o seu potencial destrutivo depois de ter sido reduzido ao seu grupo nitro, uma reação que ocorre apenas sob concentrações muito baixas de oxigênio. A sua captação ocorre sem quaisquer mecanismos específicos, como transportadores,

mas depende da atividade metabólica que garante uma membrana energizada. É, como tal, um pró-fármaco que é pouco ou nada reativo. No entanto, se o grupo nitro for reduzido, o metronidazol é transformado num intermediário reativo que reage com múltiplos alvos na célula. Até o momento, ainda não está totalmente claro qual intermediário, determinado pelo número de elétrons transferidos para o grupo nitro, é a forma tóxica real. Várias proposições foram feitas, desde o estágio de ânion nitrorradical (um elétron transferido para o estágio nitroso) ou o estágio hidroxilamina (quatro elétrons transferidos) ⁽⁸⁾.

É importante ressaltar que o metronidazol tem um potencial redox de ponto médio muito baixo (-486 mV) portanto, bem abaixo do potencial redox do ponto médio de NADPH e NADH (aproximadamente -320 mV cada), resultando na redução de quantidades muito pequenas de metronidazol em aeróbios. Além disso, o oxigênio pode reoxidar o ânion nitrorradical metronidazol em uma reação cíclica redox, levando à geração de ânions superóxido e ao pró-fármaco restabelecido. Em microaerófilos e anaeróbios, entretanto, as concentrações intracelulares de oxigênio são baixas e existem fatores em abundância que são capazes de reduzir o metronidazol e, assim, ativá-lo para sua forma tóxica. Nas últimas três a quatro décadas, vários desses fatores foram identificados em diferentes organismos microaerófilos ou anaeróbios. A primeira enzima sugerida como relevante para a redução do metronidazol foi a piruvato:ferredoxina oxidoreductase (PFOR), que

transfere, através de seus aglomerados de ferro-enxofre, elétrons derivados do piruvato para a proteína transportadora de elétrons ferredoxina, que também contém aglomerados de ferro-enxofre. A ferredoxina, por sua vez, tem um potencial redox de ponto médio muito baixo (-430 mV) e pode transferir elétrons para o grupo nitro do metronidazol, gerando assim ânions nitrorradicais de metronidazol, como pode ser facilmente medido por espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica. Como a via PFOR existe em quase todos os anaeróbios suscetíveis ao metronidazol, possivelmente com exceção das bifidobactérias, era um candidato óbvio para a ativação do metronidazol no organismo vivo. Muitos estudos foram realizados para identificar as principais vias de ativação em patógenos anaeróbios e microaerófilos. Surpreendentemente, a regulação negativa ou desativação do PFOR em *T. vaginalis*, teve apenas um efeito mínimo, se houver, na suscetibilidade ao metronidazol. Um efeito negativo apreciável na suscetibilidade ao metronidazol, entretanto, pôde ser observado quando o PFOR foi regulado negativamente em *G. lamblia*. Por sua vez, a superexpressão de TrxR rendeu *G. lamblia* um pouco mais suscetível ao metronidazol. No entanto, até agora provou-se impossível identificar a redução do metronidazol para uma única via enzimática. Curiosamente, foi relatada até redução não enzimática do metronidazol sob condições anaeróbicas por cisteína e ferro ferroso ⁽⁸⁾.

É, portanto, seguro concluir que a redução do metronidazol em microaerófilos e anaeróbios é realizada por vários fatores, possivelmente alguns dos quais não são enzimáticos. Esta circunstância reduz consideravelmente a probabilidade de aparecimento de resistência ao metronidazol na maioria dos organismos. A única exceção pode ser RdxA em *H. pylori*, que foi identificada como a principal enzima ativadora do metronidazol em vários estudos independentes ⁽⁸⁾.

Álcool

O álcool, também conhecido como etanol, há muitos anos está intensamente presente na cultura humana como droga ⁽⁹⁾. O etanol é uma molécula composta por dois carbonos que realiza interações hidrofóbicas fracas ou ligações de hidrogênio com outras moléculas. Possui uma baixa taxa de ligação às proteínas, limitando a sua potência ⁽¹⁰⁾.

O álcool ingerido transita pelo trato gastrointestinal, sofre metabolismo de primeira passagem no estômago, através da reação enzimática primária do etanol via álcool desidrogenase (ADH) 1 e 3 e é então absorvido principalmente na parte superior do intestino delgado. Devido à sua natureza anfifílica, a absorção do etanol ocorre por difusão passiva através da membrana plasmática dos enterócitos. A taxa de absorção do álcool é influenciada por fatores como: dosagem de etanol, quantidade de alimento ingerido, taxa de esvaziamento gástrico, concentração de etanol, motilidade intestinal, permeabilidade da parede intestinal e fluxo sanguíneo ⁽⁹⁾.

Após sua absorção, o álcool circula no organismo e é transportado para o fígado através da veia porta, onde é metabolizado em duas etapas. A primeira é a oxidação do álcool em acetaldeído pela ADH. A segunda etapa envolve a conversão de acetaldeído em acetato pela aldeído desidrogenase (ALDH). O acetato é metabolizado em dióxido de carbono, ácidos graxos e água nos tecidos periféricos. O consumo excessivo de álcool estimula a expressão e a atividade do citocromo CYP2E1, que ativado promove a produção de acetaldeído. O metabolismo do álcool produz substâncias que danificam o fígado, sendo a mais tóxica o acetaldeído, devido ao estresse oxidativo produzido com a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies de nitrogênio (RNS). Esse efeito provoca dano celular, inflamação e oxidação do DNA, levando a mutações, fatores envolvidos na patogênese da doença hepática alcoólica. Além disso, reduz a atividade antioxidante, podendo levar a doenças crônicas como diabetes, inflamação de órgãos, problemas cardiovasculares ou câncer ^(12, 10).

O etanol atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e possui alvos diretos e indiretos em todo o cérebro ^(10, Gea; Martínez-González, 2022). É possível alterar o funcionamento normal dos receptores de neurotransmissores, canais iônicos e proteínas de sinalização intracelular mesmo em concentrações baixas de etanol. A ingestão alcoólica afeta sistemas que incluem: GABA, glutamato, dopamina, serotonina e sistemas endocanabinóides ⁽¹¹⁾. O etanol modula

diretamente a liberação de dopamina, agindo sobre os receptores D2 dopaminérgicos. O álcool potencializa a função dos receptores GABAB e GABAA e modula os receptores de glutamato NMDA e AMPA dependendo da região cerebral e da concentração ⁽¹⁰⁾.

Reação do tipo dissulfiram

O dissulfiram é um medicamento antialcoólico utilizado como coadjuvante no tratamento do alcoolismo crônico, devido à sua capacidade de causar reação adversa quando tomado com álcool. (NIH, 2021).

O dissulfiram (corante sul'fi ram) é o dissulfeto de tetraetiltiuram e é um potente inibidor da atividade do aldeído desidrogenase, que interfere no metabolismo oxidativo do álcool, levando ao acúmulo de acetaldeído. Níveis séricos aumentados de acetaldeído causam sintomas adversos ao dissulfiram, incluindo erupção cutânea, dor de cabeça, náusea, vômito e sudorese, e pode causar tontura, visão turva, dispneia, palpitações, hipotensão, dor no peito e síncope. A droga foi desenvolvida como um anti-helmíntico, mas mais tarde foi considerado como um potencial dissuasor do álcool quando se descobriu que tinha efeitos adversos no consumo de álcool. O dissulfiram foi aprovado nos Estados Unidos em 1948 e foi amplamente utilizado no tratamento do alcoolismo, mas nos últimos anos caiu em desuso devido aos seus efeitos graves. O dissulfiram está disponível em comprimidos de 250 e 500 mg na forma genérica e sob a marca

Antabuse. A dose inicial recomendada é de 500 mg uma vez ao dia durante 1 a 2 semanas, seguida de uma dose de manutenção de 125 a 500 mg por dia. O tratamento pode continuar por meses ou anos. Por si só (sem consumo de álcool), o dissulfiram apresenta poucos efeitos colaterais, mas pode causar distúrbios gastrointestinais, sonolência e gosto metálico (NIH, 2021).

A farmacocinética do dissulfiram consiste na absorção onde o fármaco é rapidamente absorvido pelo sistema digestivo, com uma taxa de absorção de 80% a 90% após ser administrado por via oral, na dispersão com a alta capacidade de dissolução em lipídios do dissulfiram permite que ele se espalhe facilmente pelo tecido adiposo em diversas regiões do corpo, e sua habilidade de atravessar a barreira hematoencefálica potencializa sua disseminação no sistema nervoso central ⁽¹⁴⁾.

O dissulfiram é seguro e eficaz no tratamento supervisionado a curto e longo prazo de pessoas dependentes de álcool, desde que estejam motivadas a parar de beber. Diretrizes de 2018 da American Psychiatric Association (APA) apoiam o uso de dissulfiram para transtorno por uso de álcool. De acordo com as recomendações da APA, o dissulfiram deve ser considerado para pacientes com transtorno por uso de álcool moderado a grave, em circunstâncias específicas. Isso inclui indivíduos com o objetivo principal de alcançar a abstinência e aqueles que preferem o dissulfiram ou que não respondem bem à naltrexona e ao acamprosato. Além disso, os indivíduos que desejam iniciar o tratamento com

dissulfiram devem ser capazes de compreender os riscos associados ao consumo de álcool enquanto estiverem tomando a medicação e não devem ter contraindicações ao seu uso ⁽¹⁴⁾.

O mecanismo de ação do dissulfiram é sua conversão em um metabólito ativo chamado dietilditiocarbamato no estômago, que posteriormente se converte em ácido dietilditiocarbâmico (DDC) na corrente sanguínea. Este ácido é então quebrado para dar origem à dietilamina e dissulfeto de carbono. O DDC passa por um processo de metabolismo de fase II, resultando na formação de metabólitos sulfóxido e sulfona. Estes compostos oxidados de enxofre são metabólitos ativos potentes que causam os efeitos do dissulfiram ⁽¹⁴⁾.

Na dependência alcoólica o medicamento dissulfiram bloqueia de forma irreversível a enzima aldeído desidrogenase (ALDH1A1) ao competir com o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) no resíduo de cisteína presente no local ativo dessa enzima. A aldeído desidrogenase é responsável pela metabolização do álcool no fígado, convertendo o acetaldeído, substância tóxica, em acetato para ser eliminada do corpo. Na ausência ou redução da atividade enzimática, o acetaldeído se acumula causando sintomas indesejáveis como náuseas, vômitos, dores abdominais, rubor, taquicardia, enxaquecas intensas e desmaios. Em casos mais graves, os pacientes podem apresentar depressão respiratória, colapso cardiovascular, arritmias, convulsões e até mesmo a morte. Essa reação adversa, conhecida

como reação dissulfiram-álcool, desencoraja o consumo de álcool. Os sintomas são proporcionais à quantidade tanto de dissulfiram quanto de álcool ingeridos, evidenciando que o dissulfiram não atua como um inibidor de desejo e não atua no mecanismo neurobiológico da dependência ^(1, 4, 14).

Vários medicamentos, são relatados na literatura como capazes de induzir essa reação, incluindo metronidazol, cefalosporinas (cefoperazona, cefamandol, cefotetan), quinacrina, sulfonilureias (glibenclamida, tolbutamida) e alguns antivirais ⁽¹⁵⁾.

Interação medicamentosa do metronidazol e álcool: uma reação do tipo dissulfiram?

O artigo de revisão bibliográfica “Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions” que tem como autor principal Karen Mergenagem, no ano de 2020, utilizou-se de 25 artigos que abordavam a possível relação da reação do tipo dissulfiram, devido a interação medicamento do metronidazol com álcool. Desses, apenas 11 artigos mostraram um possível efeito do tipo dissulfiram nas populações do estudo que fizeram uso concomitante das substâncias álcool e metronidazol.

Atualmente, a interação do uso concomitante de álcool e de metronidazol é listada como prejudicial pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) e alertada pela Food and Drug Administration (FDA). De acordo com a bula

do medicamento FRAGYL (metronidazole) da empresa Pfizer, há contra-indicação do uso do medicamento com álcool necessidade de esperar pelo menos três dias (setenta e duas horas) após cessar o uso de metronidazol para consumir bebidas alcoólicas e/ou produtos que contenham propilenoglicol, pois há relatos de sintomas como dores abdominais (cólicas), náuseas, vômitos, dor de cabeça e rubor ⁽¹⁵⁾.

Dentre os efeitos potenciais da interação entre a farmacoterapia antimicrobiana e o álcool estão as alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de uma ou ambas as substâncias, as alterações na eficácia do fármaco e a toxicidade. Ademais, acredita-se que o álcool leve à diminuição da eficácia do metronidazol ⁽¹⁵⁾.

O artigo “Disulfiram-like Reaction With Metronidazole: An Unsuspected Culprit” com autora principal Morgan Alonzo, publicada no ano de 2019, apresenta um relato de caso de uma jovem de 14 anos, com comorbidades como paralisia cerebral, asma e ressecção do intestino delgado, entre outras. A paciente procurou atendimento hospitalar devido a uma diarreia associada a *Clostridium difficile*, os médicos optaram pelo uso concomitante de metronidazol e um medicamento que contém uma concentração de cerca de 30% de álcool em sua composição, Prednisona Intensol. Além de outros medicamentos como ceftriaxona, ampicilina-sulbactam e oseltamivir.

Durante o tratamento houve relatos de episódios de taquicardia, dessaturações de oxigênio, dor abdominal e distensão abdominal.

A equipe de saúde cessou o uso Prednisona Intensol e aproximadamente 24 horas após cessar o uso dessa medicação os sintomas desapareceram, a paciente voltou a dormir bem e não sentiu mais dor abdominal. ⁽¹⁾.

O artigo “Can Metronidazole Cause a Disulfiram-Like Reaction? A Case-Control Study Propensity Matched by Age, Sex, and Ethanol Concentration” com autor principal Ryan Feldman, no ano de 2023, realizou uma revisão retrospectiva de 72.000 (setenta e dois mil) prontuários de dezembro/2010 até dezembro/2020, com intuito de relacionar sintomas do tipo efeito dissulfiram com paciente que necessitaram de terapia antimicrobiana com metronidazol e consumiram álcool concomitante.

O estudo acima se desenvolveu a partir de 2 grupos, cada um com 18 indivíduos, totalizando 36 prontuários. Assim, no primeiro grupo houve a confirmação de exames laboratoriais séricos do consumo de álcool com metronidazol. Já o segundo grupo, apenas o consumo de metronidazol. Apesar da amostra limitada, os resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram pelo menos um sintoma do tipo dissulfiram, ou seja, as reações adversas foram praticamente iguais em ambos os grupos, independente do consumo de álcool ⁽⁴⁾.

No ano de 1964, foi relatado por Jo Ann Taylor uma possível interação semelhante ao dissulfiram devido ao uso de metronidazol e álcool, pois o paciente relatou a redução do impulso de consumo de álcool ao utilizar o antimicrobiano abordado, além de associa-

lo a uma reação desagradável. Ademais, há a citação de alguns estudos antigos que mostram que o metronidazol não inibe a ALDH (aldeído desidrogenase) e que suas concentrações não se elevam com a co-administração das substâncias álcool e metronidazol ⁽⁴⁾.

Dessa forma, aborda-se sobre o atendimento ao politraumatizado, que está sobre efeito de álcool, com necessidade de cirurgia abdominal de emergência. A equipe médica tende a descartar o metronidazol com receio de desencadear a reação do tipo dissulfiram, porém o artigo destaca que não há dados suficientes na literatura que reforçam a relação dos efeitos colaterais da co-administração de álcool e metronidazol ⁽⁴⁾.

CONCLUSÃO

Com base nos dados expostos, conclui-se como inconsistente a ocorrência da reação do tipo dissulfiram, devido ao uso concomitante de álcool e metronidazol. A ausência de ensaios com evidências qualificadas para a interação farmacológica é uma das limitações existentes, já que as informações existentes são provenientes de estudos retrospectivos, pesquisas em animais ou relatos de caso, o que impossibilita a generalização específica. Além disso, a sintomatologia da reação tipo dissulfiram é inespecífica, sendo passível de ser causada pela doença de base ou pela interação do metronidazol com o etanol ou até com outros medicamentos contendo álcool.

Entretanto, mesmo que não haja evidência concreta que contraindique o uso concomitante do metronidazol e do álcool, recomenda-se preconizar a informatização da equipe de saúde para identificação de uma possível reação e revisão do cuidado, a fim de preconizar a saúde do paciente.

Portanto, são necessários mais dados para comprovar-se a ausência ou presença de tal reação. Enquanto isso, não se deve descartar o metronidazol enquanto único medicamento disponível para tratar certas infecções, mas também não se pode subestimar a impossibilidade de uma interação medicamentosa.

REFERÊNCIAS

1. ALONZO, Morgan M.; LEWIS, Teresa V.; MILLER, Jamie L. Disulfiram-like reaction with metronidazole: an unsuspected culprit. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 24, n. 5, p. 445-449, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598109/>. Acesso em: 9 abr. 2024.
2. BOTALLO Ana. Consumo excessivo de álcool cresce e atinge 6 milhões de brasileiros. *Folha de São Paulo*, 2023. Disponível em: [https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2023/08/o-aumento-do-consumo-excessivo-de-alcool-no-pais.shtml#:~:text=Recentemente%2C%20a%20taxa%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o,Sul%20e%20Sudeste%2C%20respectivamente\)](https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2023/08/o-aumento-do-consumo-excessivo-de-alcool-no-pais.shtml#:~:text=Recentemente%2C%20a%20taxa%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o,Sul%20e%20Sudeste%2C%20respectivamente).). Acesso em: 9 abr.2024.
3. EGERVARI G, Siciliano CA, Whiteley EL, Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits. *Trends Neurosci*. 2021 Dec;44(12):1004-1015. doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34702580; PMCID: PMC8616825. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616825/>. Acesso em: 9 abr. 2024.
4. FELDMAN, Ryan; JASZCZENSKI, Rachael. Can Metronidazole Cause a Disulfiram-Like Reaction? A Case-Control Study Propensity Matched by Age, Sex, and Ethanol Concentration. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*, v. 122, n. 3, p. 171-177, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37494646/>. Acesso em: 9 abr. 2024.
5. GUSSAGO S, Poroli Bastone C, Celio D, Arigoni M, Quarenghi MC. Metronidazole and Peripheral Neuropathy: A Report of Two Cases of (Unusual) Side Effects. *Cureus*. 2022 Oct 31;14(10):e30889. doi: 10.7759/cureus.30889. PMID:

36465791; PMCID: PMC9709505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9709505/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

6. HERNÁNDEZ Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. 2019 Jan;23(1):397-401. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. doi: 10.26355/eurrev_201901_16788. PMID: 30657582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657582/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

7. LEGENDRE D, Muzny C, Kissinger P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Metronidazole May Account for the Superior Efficacy of Multidose Therapy Among Women With Trichomoniasis. *Sex Transm Dis*. 2019 Nov;46(11):751-752. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001059. PMID: 31644503; PMCID: PMC9575620. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9575620/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

8. LEITSCH D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology*. 2019 Aug;146(9):1167-1178. doi: 10.1017/S0031182017002025. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29166971. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/review-on-metronidazole-an-old-warhorse-in-antimicrobial-chemotherapy/726ED2DB6AF82344C58B73AE32C7F1D5>. Acesso em: 9 abr. 2024.

9. Butts M, Sundaram VL, Murughiyan U, Borthakur A, Singh S. The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023 Mar 24;15(7):1571. doi: 10.3390/nu15071571. PMID: 37049411; PMCID: PMC10096942.

10. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease. *Nutrients*. 2022 May 7;14(9):1954. doi: 10.3390/nu14091954. PMID: 35565924; PMCID: PMC9100270.

11. Palmer E, Tyacke R, Sastre M, Lingford-Hughes A, Nutt D, Ward RJ. Alcohol Hangover: Underlying Biochemical, Inflammatory and Neurochemical Mechanisms. *Alcohol Alcohol*. 2019 May 1;54(3):196-203. doi: 10.1093/alcalc/agz016. PMID: 30916313.

12. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2021 May 27;22(11):5717. doi: 10.3390/ijms22115717. PMID: 34071962; PMCID: PMC8197869.

13. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES (US). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Disulfiram. 2021 Sep 7. PMID: 31643433.

14. STOKES M, PATEL P, ABDIJADID S. Disulfiram. 2024 Mar. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083801.

15. MERGENHAGEN KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of

the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e02167-19. doi: 10.1128/AAC.02167-19. PMID: 31871085; PMCID: PMC7038249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871085/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

16. PAQUOT N. Le métabolisme de l'alcool [The metabolism of alcohol]. *Rev Med Liege*. 2019 May;74(5-6):265-267. French. PMID: 31206264. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206264/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

17. SGRÓ A, Wu DA, Yalamarthi S. Improving metronidazole prescription practices in surgical patients: a full cycle audit. *Postgrad Med J*. 2021 Sep;97(1151):605-607. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139940. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33790034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33790034/>. Acesso em: 9 abr. 2024.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.