



Revista JRG de Estudos Acadêmicos

ISSN: 2595-1661

Tramitação Editorial:

Data de submissão (recebimento):
03/07/2019.

Data de reformulação: 11/09/2019.

Data de aceitação (expedição de carta de
aceite): 28/10/2019.

Data de disponibilização no site
(**publicação**): 10/11/2019.

Editor Responsável: Me. Jonas Rodrigo Gonçalves

ESTUDO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA EM POTENCIAL ENVOLVENDO ANTIMICROBIANOS

STUDY OF MEDICINAL INTERACTION IN POTENTIAL INVOLVING ANTIMICROBIALS

*Laerte Silva de Oliveira¹
Francyllen Almeida da Silva²
Walquiria Lene dos Santos³*

RESUMO

Dentre as principais causas de eventos adversos que podem ser evitadas estão às interações de medicamentos, corresponde a uma porcentagem de 20 a 30%, sendo ainda relevante na clínica representando 80% dos casos, na sua maioria atinge a população idosa. Essas interações acontecem quando um medicamento altera a ação do outro, podendo assim modificar tanto a farmacocinética do primeiro quanto o mecanismo de ação do segundo. O objetivo do estudo foi analisar os antibióticos mais utilizados pela população, descrever as principais interações medicamentosas com antimicrobianos e os riscos que estas interações podem trazer para a qualidade de vida. O estudo foi realizado nos meses de abril a setembro do ano de 2018, usando as bases de dados: SciELO – Scientific Electronic Library Online, PubMed e LILACS - Literatura Latino-Americana e de Caribe em Ciências da Saúde. Para pesquisa dos artigos foram utilizados os descritores: “efeitos adversos”, “interações medicamentosas” e “antibióticos”. Os resultados demonstraram que Fármacos como a teofilina que causa uma broncodilatação tem como indicação a asma brônquica. A elevação das concentrações sanguíneas da teofilina, e vista quando esta é integrada as tetraciclina. O uso da eritromicina em conjunto a uma dose via oral da teofilina

¹ Farmacêutico Bioquímico, acadêmico da Pós Graduação em Farmacologia na Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

² Farmacêutica Bioquímica, acadêmica da Pós Graduação em Farmacologia na Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

³ Mestre em Enfermagem, professora titular na Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

proporciona a elevação do tempo de meia-vida de excreção e reduz o clearance renal da teofilina, aumentando os níveis de concentrações séricas. As considerações finais demonstram que as interações entre os fármacos podem gerar prejuízos ao tratamento, podendo assim na sua grande maioria ser evitados, sendo de suma importância que o profissional de saúde tenha conhecimento e atenção, para isso deve ser feita toda uma avaliação na prescrição do paciente e preparo para orientação do mesmo. É de fundamental participação do farmacêutico na orientação da correta administração do fármaco.

Palavras Chave: Interação Medicamentosa. Antimicrobianos. Reação Adversa.

Abstract

Among the main causes of adverse events that can be avoided are drug interactions, corresponding to a percentage of 20 to 30%, being still relevant in the clinic representing 80% of the cases, mostly reaching the elderly population. These interactions occur when one drug alters the action of the other, thus modifying both the pharmacokinetics of the former and the mechanism of action of the latter. The objective of the study was to analyze the antibiotics most used by the population, to describe the main drug interactions with antimicrobials and the risks that these interactions can bring to the quality of life. The study was conducted from April to September of the year 2018, using the following databases: SciELO - Scientific Electronic Library Online, PubMed and LILACS - Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences. The descriptors: "adverse effects", "drug interactions" and "antibiotics". The results demonstrated that Drugs such as theophylline that causes bronchodilation are indicated as bronchial asthma. The elevation of the blood concentrations of theophylline, and seen when it is integrated the tetracyclines. The use of erythromycin together with an oral dose of theophylline provides an increase in the half-life of excretion and reduces the renal clearance of theophylline, increasing levels of serum concentrations. The final considerations show that the interactions between the drugs can cause harm to the treatment, and can therefore be avoided for the most part. It is of the utmost importance that the health professional should have knowledge and attention. preparation for orientation of the patient. It is of fundamental participation of the pharmacist in the orientation of the correct administration of the drug.

Keywords: Drug Interactions. Antimicrobials. Adverse Reactions

Introdução

Dentre as principais causas de eventos adversos que podem ser evitadas estão às interações de medicamentos, corresponde a uma porcentagem de 20 a 30%, sendo ainda relevante na clínica representando 80% dos casos, na sua maioria atinge a população idosa¹. Essas interações acontecem quando um medicamento altera a ação do outro, podendo assim modificar tanto a farmacocinética do primeiro quanto o mecanismo de ação do segundo. Dessa maneira podem resultar na possibilidade de alguns desfechos: reduzir ou aumentar o efeito terapêutico e/ou adverso, apresentar uma resposta diferente daquela esperada pelo medicamento².

Com o aumento da idade os riscos de interações tendem a aumentar, devido ao fator dessa população ingerir um número maior de medicações e em decorrência das instabilidades e a gravidade do quadro clínico, além de algumas doenças que

estão associadas com os idosos².

Referente aos medicamentos que têm um maior número de prescrição nos hospitais estão os antibióticos, representado por 20% a 50% das despesas com medicação. Avalia-se que cerca de 50% dos casos o seu uso é inapropriado. Com o amplo uso dos antibióticos podem afetar a microbiota do paciente e também da ecologia de forma significativa. Em consequência das inadequadas prescrições de antibióticos, cerca de 25% de pessoas morrem de infecção no mundo e 45% nos países menos desenvolvidos causados pela resistência³.

A adequada escolha do antimicrobiano deve se basear em diversos critérios, são eles: a anamnese que consiste no histórico clínico do paciente, relacionar seus sintomas com os resultados dos exames laboratoriais, por exemplo, bioquímicos e microbiológicos e também exames de imagem, com esses dados levam em consideração as evidências e experiência profissional associado a estes dados. Informações que deve-se considerar no momento da prescrição inicial dos medicamentos antimicrobianos e até mesmo traça um planejamento para a possível alteração do esquema terapêutico se houver a necessidade, dessa forma, a avaliação da prescrição médica e de fundamental importância para avaliação de interações medicamentosas³.

É importante considerar que os profissionais de saúde devem conhecer desde as fontes de informações disponíveis até os efeitos clínicos das interações medicamentosas, não há uma legislação específica que trate do assunto, entretanto o Conselho Federal de Farmácia recomenda que tenha uma comissão de farmácia e terapêutica nos hospitais, dentro de suas competências há: a elaboração e atualização do guia farmacoterapêutico; elaboração de normas para prescrição, dispensação e uso de medicamentos; atividades voltadas ao gerenciamento de riscos e farmacovigilância (queixas técnicas, reações adversas ao medicamento e erros de medicação), essas competências que a comissão de farmácia terapêutica impõe pode auxiliar no cuidado do paciente e evitar problemas farmacoterapêuticos, pois as interações medicamentosas podem gerar consequências clínicas, humanísticas e econômicas para o paciente e para o sistema de saúde, podendo favorecer o aparecimento das reações adversas.⁴

Tendo em vista a contribuição para a segurança do paciente e aumentando o conhecimento dos profissionais de saúde, esse estudo tem como objetivo analisar os antibióticos mais utilizados pela população, descrever as principais interações medicamentosas com antimicrobianos e os riscos que estas interações podem trazer para a qualidade de vida.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

É uma pesquisa de revisão com natureza integrativa que envolve a sistematização e publicação dos resultados de pesquisa, a partir de um conjunto de estudos diretamente influenciados sobre essas questões.

O estudo foi realizado nos meses de abril a setembro do ano de 2018, usando as bases de dados: SciELO – Scientific Electronic Library Online, PubMed e LILACS - Literatura Latino-Americana e de Caribe em Ciências da Saúde. Para pesquisa dos artigos foram utilizados os descritores: “efeitos adversos”, “interações medicamentosas” e “antibióticos”.

Relacionado aos critérios de inclusão são considerados artigos que foram publicados entre os anos de 2006 a 2018, artigos que em seu conteúdo o objetivo principal descrevesse as interações medicamentosas ou efeitos adversos relacionados ao uso de antibióticos. Para os critérios de exclusão cita-se aqueles

com ano de publicação anterior ao ano de 2006.

Dessa forma, foram utilizados os descritores citados acima, encontrando assim 35 artigos no primeiro momento. Após a o emprego dos critérios de inclusão e exclusão 26 artigos foram descartados de acordo com os critérios inclusão, sendo assim 9 artigos foram selecionados para desenvolvimento da pesquisa, sendo estes citados na seção dos resultados e discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro I - Artigos selecionados de acordo com o objetivo do estudo. 2006 a 2018

AUTORES	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO
Carla Neves, Christiane Colet	Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma uti adulto do Rio Grande do Sul	ARTIGO ORIGINAL	Analisar os antibióticos utilizados, a indicação terapêutica, as interações medicamentosas em potencial, entre estes medicamentos e os demais utilizados pelos pacientes.
Luciana Oliveira de Fariña Graziella Poletto	Interação entre antibióticos e nutrientes: uma revisão com enfoque na atenção à saúde.	ARTIGO ORIGINAL	Fornecer informações que auxiliem os profissionais na orientação correta do paciente quanto ao uso destes medicamentos
Joandra Máisa Da Silva Leite; Alana Kalina De Oliveira Moura; Larissa Pereira Alves et al.	Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos no setor de infectologia de um hospital universitário.	ARTIGO ORIGINAL	Contribuir com uma assistência segura ao paciente, ampliando o conhecimento sobre possíveis interações medicamentosas e, assim, reduzir os riscos provenientes do tratamento.
Gustavo F Marcowich	Quais as interações entre antimicrobianos e álcool clinicamente relevantes?	ARTIGO ORIGINAL	Esclarecer as interações entre antimicrobianos e álcool clinicamente relevantes.
Thamires C. C. Turcato. Milena A. Tonon Correa	Interação medicamentosa pertinente a fármacos antibióticos e agentes anticoncepcionais femininos	ARTIGO ORIGINAL	Ponderar a existência destas interações frente às classes de fármacos antibióticos.
Cristiane de Cássia; Michelle Franz; Cogo, Karina; Franco, Gilson César Nobre	Interações medicamentosas: analgésicos, anti-inflamatórios e	ARTIGO ORIGINAL	Prevenir essas complicações.

	antibióticos		
Avner Luis Bertollo Cristiano Demartini	Interações medicamentosas na clínica odontológica	ARTIGO ORIGINAL	Determinar as principais interações medicamentosas relatadas na literatura na prática odontológica
Tatiana Silva Estrela	Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira	ARTIGO ORIGINAL	Levantar os principais desafios frente à resistência aos fármacos no Brasil.
Lyghia Maria Araújo Meirelles, Newton Bezerra da Silva Neto, Raphael Cândido de Sousa Oliveira	Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais	ARTIGO ORIGINAL	Realizar um levantamento bibliográfico das principais interações decorrentes do uso de anticoagulantes orais com outros fármacos ou alimentos

Fonte: Próprio autor

Para a construção dessa seção foram utilizados 8 artigos citados no quadro I, que atenderam todos os critérios de acordo com as palavras-chave e que atenderam os pré-requisitos do presente estudo. Em todos os artigos foi ressaltado a importância da atenção do profissional de saúde, na aderência e utilização correta do medicamento a fim de alcançar uma excelência no tratamento terapêutico. Essa atenção refere-se a esclarecer dúvidas relacionadas à posologia, dias de tratamento e possíveis interações medicamentosas e alimentares. Essas dúvidas, quando não esclarecidas, mostrou-se em todos os trabalhos que são as maiores causas do aparecimento de reações adversas e não aderência do tratamento⁵.

Quadro II – Distribuição dos artigos focalizando as palavras chaves “Interação medicamentosa”, “antibióticos” e “efeitos adversos” a fim quantificar aqueles que abordassem a temática.

Palavras chaves	N	%
Interação medicamentosa	4	26,6%
Antibióticos	3	20%
Efeitos adversos	8	53,3%
Total	15	100%

Nota: n: número de publicações, %: frequência percentual.

Fonte: Pesquisa, 2018

Utilizando o descritor “interação medicamentosa” foram encontrados 4 artigos, corresponde a 26,6%, que descrevem algum tipos de interações medicamentosas associado aos antimicrobianos. A mais frequente e a utilização do cloridrato de tetraciclina com a ingestão de leite e o uso concomitante de antimicrobianos e álcool^{6,7}.

A utilização da palavra-chave “antibiótico”, foi verificado em 3 artigos com uma porcentagem de 20% que relatam aleatoriamente pontos que são considerados relevante e que tem relação com o estudo. É notório que para um bom desempenho terapêutico relacionado a utilização de antibióticos deve considerar a relevância dos profissionais de saúde⁷.

Relacionado ao descrito “efeitos adversos” esse demonstrou uma maior frequência nos artigos com cerca de 53,3%, sendo o equivalente a 8 artigos, são

efeitos adversos associados aos antimicrobianos. Na maior parte das causas são associações de medicamento-medicamento e medicamento-alimento gerando interações⁸.

Quadro III - Distribuição dos artigos com relação ao ano de publicação.

Ano	N	%
2006	01	11,1%
2007	01	11,1%
2010	02	22,2%
2013	01	11,1%
2014	01	11,1%
2017	02	22,2%
2018	01	11,1%
Total	9	100%

Nota: n: número de publicações, %: frequência percentual.

Fonte: Pesquisa, 2018

Relacionado aos anos de publicação dos artigos selecionados, nota-se que 25% dos artigos são do ano de 2010 e com 22,2% o ano de 2017, em seguida os anos de 2006, 2007, 2013, 2013 e 2018 cada ano com 12,5%.

Responsável pela metabolização da maioria dos medicamentos o citocromo P450 que é formado pelo conjunto de enzimas (isoenzimas). A CYP3A4 que é uma isoenzima localizada no fígado representado assim 60% das enzimas desse órgão, e responsável pela metabolismo de fármacos. Potentes inibidores da CYP3A4 são os antimicrobianos eritromicina e claritromicina, sabendo que pode ser ocasionado um aumento da concentração sanguínea e toxicidade de medicamentos que utilizam essa mesma via de metabolização⁹.

Os Medicamentos midazolam e triazolam são usados como sedativos e ansiolíticos orais em odontologia. Verificou-se que a administração de 500 mg de eritromicina com posologia de três vezes ao dia por 6 dias concomitante a administração de midazolam via oral no 6º dia e 0,05mg/kg por via intravenosa 7º dia, aumento em quatro vezes a quantidade absorvida e diminuiu o clearance renal do midazolam em torno de 54%, o que colabora para um aumento expressivo do efeito. Em casos nos quais não há a possibilidade do uso em conjunto desses medicamentos, nesse período de tratamento odontológico, necessita que a dose do midazolam seja reduzida de 50 a 75%¹⁰.

Em diversas bebidas o álcool está presente em diferentes concentrações. Quando se faz o uso de bebida alcoólica e medicação deve ser levado em consideração o teor do álcool e a quantidade ingerida. Os antimicrobianos apresenta depuração aumenta quando e ingerido concomitante com álcool devido ao fato do efeito diurético e com isso leva ao prejuízo da eficácia do fármaco⁶.

A utilização de medicamentos antimicrobianos com álcool não é indicada, visto que pode apresentar reações parecidas com a do dissulfiram, devido a presença de álcool.

Fármacos como a teofilina que causa uma broncodilatação tem como indicação a asma brônquica. A elevação das concentrações sanguíneas da teofilina, e vista quando esta é integrada as tetraciclinas. O uso da eritromicina em conjunto a uma dose via oral da teofilina proporciona a elevação do tempo de meia-vida de excreção e reduz o clearance renal da teofilina, aumentando os níveis de concentrações séricas. Recomenda que seja realizado o ajuste da dose de teofilina

para pacientes que faz a utilização em conjunto desses medicamentos, tendo em vista o impedimento de efeitos tóxicos¹¹.

Os medicamentos anticoagulantes orais como a varfarina e dicumarol, demonstram baixo índice terapêutico. Seu mecanismo é devido a antagonizar competitivamente com a vitamina K, que é um fator importante na cascata de coagulação do sangue. O uso desse medicamento com a administração da ampicilina, amoxicilina e tetraciclina podem levar ao aumento do tempo de sangramento e de protrombina¹⁰.

Outros antimicrobianos como a claritromicina e levofloxacino também pode interagir com a varfarina aumentando o seu efeito de anticoagulação. A provável interação desses fármacos se deve ao fato da inibição da enzima do citocromo P450, que é responsável pela metabolização da varfarina¹⁰.

A recomendação para a administração da tetraciclina ao paciente deve ser ingerir uma hora antes ou duas horas após a alimentação ou ingestão de leite, deve ser administrada apenas com um copo generoso de água. Isso se deve ao fato que a biodisponibilidade da tetraciclina reduz de 46 a 57% quando se toma concomitante com alimentos e diminui cerca 50% a 65% quando administrado com leite e seus derivados. Essa redução pode ser ainda maior 81% quando administrados juntos com suplementação mineral a orientação nesses casos e a administração da tetraciclina depois de três horas fazer o uso da suplementação mineral para que não ocorra o prejuízo na absorção do fármaco⁶.

Os anticoncepcionais têm na sua composição os estrógenos semissintéticos, como o etinilestradiol, e progesterona semissintética, como o levonogestrel. Da mesma maneira que os outros medicamentos, os anticoncepcionais orais não são medicamentos 100% efetivos, contudo se o uso for feito de forma correta, o risco de gravidez cai para menos de 1%¹⁰.

Alguns estudos apresentam que o antimicrobiano rifampicina diminui as concentrações plasmáticas da progesterona e do etinilestradiol. A rifampicina induz as enzimas do citocromo P450, devido a essa indução causa uma elevação do metabolismo de alguns medicamentos, um exemplo são os contraceptivos¹⁰.

Os antimicrobianos tetraciclina, metronidazol, ampicilina e eritromicina influencia na diminuição da eficácia dos anticoncepcionais orais, elevando assim o risco de gravidez. No entanto, outras pesquisas apresentam que as concentrações sanguíneas de anticoncepcional oral esteroides não demonstram a modificações com o uso concomitante com alguns antibióticos, são eles, ampicilina, claritromicina, metronidazol, ofloxacina, ciprofloxacino, roxitromicina e tetraciclina¹⁰.

O uso dos contraceptivos concomitante com os antibióticos pode ter sua eficácia diminuída de acordo com alguns mecanismos propostos para explicação dessa possibilidade. Uma das hipóteses inclui a diminuição da circulação entero-hepáticas por causa da diminuição na microbiota intestinal bacteriana, causado pela manutenção das concentrações sanguíneas constantes do anticoncepcional oral e elevação da sua destruição enzimática no fígado¹⁰.

Nota-se que esse tipo de interação tem maior frequência, devido ao fato da maioria das mulheres fazerem a utilização de anticoncepcionais e quando tem a necessidade de fazer o uso de antibióticos, essa utilização acontece de forma concomitante¹⁰.

A amoxicilina é considerada o antimicrobiano de primeira escolha na odontologia, indicada para diferentes tipos de infecções, sendo então comum em odontologia a utilização em conjunto com AINES (anti-inflamatório não esteroides). Em pesquisa desenvolvida notou-se que a administração de 100mg de diclofenaco

sódico por via oral diminuiu a biodisponibilidade oral de 2g amoxicilina, correspondente a diminuição na absorção há um aumento de 18% na eliminação renal da amoxicilina¹⁰.

O antimicrobiana azitromicina tem se demonstrado uma ótima alternativa para a utilização odontológica, já que as características como um amplo espectro de ação e baixo índice de efeitos colaterais e uma boa penetração tecidual. A utilização de piroxican 20mg por dia, junto com azitromicina 500mg por dia, por um período de 7 dias, apresentou uma diminuição na distribuição de piroxican na gengiva e no osso alveolar. Contudo em odontologia seja consideravelmente comum essa associação entre esses dois grupos de medicamentos, há uma escassez de pesquisa que faça uma avaliação das interações desses medicamentos e seus prejuízos¹⁰.

São responsáveis pela elevadas concentrações sanguíneas do metotrexato os antibióticos penicilinas e tetraciclina. Devido ao deslocamento do metotrexato da ligação à proteína plasmática, diminuindo a eliminação renal e o metabolismo hepático. Sendo considerada prejudicial ao organismo e por esse motivo deve ser evitada, essencialmente em pacientes idosos ou que apresenta uma baixa da função renal¹⁰.

O uso concomitante de isoniazida e benzodiazepínicos podem resultar em risco aumentado de toxicidade, levando com isso a uma sedação e depressão respiratória. Já com o uso do antimicrobiano rifampicina ocorre a minimização da eficácia do diazepam. Caso haja necessidade dessa terapia é recomendado o acompanhamento do paciente para detectar possíveis sinais de toxicidade e assim efetuar um ajuste de dose para o diazepam e assim obter um efeito terapêutico².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme os estudos, podemos notar que as interações entre os fármacos podem gerar prejuízos ao tratamento, podendo assim na sua grande maioria ser evitados, sendo de suma importância que o profissional de saúde tenha conhecimento e atenção, para isso deve ser feita toda uma avaliação na prescrição do paciente e preparo para orientação do mesmo. É de fundamental importância a participação do farmacêutico na orientação da correta administração do fármaco.

Dessa forma é através de estudo e da busca por prevenção do risco a exposição dos antimicrobianos que será possível desenvolver o cuidado, conhecer o efeito, e sem dúvida agir sobre as situações-problema e no contexto de nocividade. Essa ação, compreendendo todos os níveis da hierarquia da causalidade e não apenas sobre a exposição direta aos fatores de risco.

A utilização irracional de antimicrobianos mantém o desperdício de recursos financeiros, gerando intensas diversidades de acesso aos medicamentos e pode comover de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes. Estudos comprovam que medidas preventivas, restritivas, de controle e educativas, através de uma maior interação entre os profissionais de saúde, seja quem prescreve ou quem dispensa podem colaborar de forma significativa para a otimização dos recursos financeiros e uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Guastaldi RBF, Secoli SR. Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células-tronco hematopoéticas. São Paulo. Volume 19, número 4. Pág.2-3. 2011
2. Neves C, Colet C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. Ijuí, RS, Brasil. Volume 5, número. 2: pág. 65-71. 2015
3. Leite JMS, Moura AKO, Alves LP, Rêgo RIA, Teixeira A. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos no setor de infectologia de um hospital universitário. Conbracis, 2017; 9-10.
4. Nobrega RC, Batista LM. Avaliação de interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos em unidade de terapia intensiva de um hospital público de ensino de João Pessoa PB. João Pessoa- PB. volume 1, número1. página 7-8. 2013
5. Souza J M, Thomson J C. Um estudo farmacoepidemiológico de drogasinterações em um hospital universitário brasileiro. Número 61, volume 06. Pág. 515-20. 2006
6. Fariña LO, Poletto G. Interações entre antibióticos e nutrientes: uma revisão com enfoque na atenção á saúde. Curitiba. 2010; volume 11. Número 1. Página 1518-5192.
7. Estrela T S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Saúde e Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (1998-2018). Rio de janeiro. 2018
8. Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA, et al. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. Ver Ciênc Farm Básica Apl. Vol. 31. Página 2. 171-6.2010
9. Matos HJ, Acordi C, Dutra RL, Fritzen M. Estudo da interação medicamentosa entre anticoncepcionais e antibióticos em alunas do Centro Universitário Estácio de Sá de Santa Catarina. Rev Eletro Estácio Saúde SC. volume 3. Número1. 2014
10. Bergamaschi CC, Montan MF, Cogo K, Franco GCN, Groppo FC, Volpato MC et al. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos. Camaragibe. Volume 7 número. 2 página. 9-18. 2007