

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM BEBIDAS ALCOÓLICAS: QUAIS REALMENTE IMPORTAM?

Rafaela Grobe

Várias bebidas contêm etanol em diferentes concentrações. Cervejas e fermentados de baixo teor alcoólico têm entre 3 e 6% de seu volume em álcool; vinho, entre 11 e 16% e as chamadas bebidas fortes ou destilados (cachaça, vodca e congêneres), entre 40 e 60%.<sup>(1)</sup>

O etanol produz efeitos significativos em vários sistemas do organismo; por isso, é importante conhecer sua farmacologia (Quadro 1) e as consequências do uso concomitante com medicamentos.<sup>(1)</sup>

O consumo de álcool associa-se a riscos de acidentes e de doenças crônicas. O uso continuado de doses excessivas está associado de forma consistente com indução de hipertensão arterial, fibrilação atrial, miocardiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca. O consumo de bebidas alcoólicas, particularmente no padrão de *binge drinking* (consumo agudo de quantidades grandes) associa-se com um aumento na incidência de acidente vascular cerebral.<sup>(1)</sup>

O etanol também é um fator de risco para muitas neoplasias. Uma análise conjunta de 20 estudos observacionais, publicada em 2015, confirmou observações anteriores, demonstrando que o consumo de bebidas alcoólicas é um importante fator de risco para câncer de mama, independentemente da presença de receptores estrogênicos. Tal associação também foi vista com neoplasias do trato digestivo superior, cabeça e pescoço, e fígado.<sup>(1)</sup>

Portanto, o álcool, por si só, pode causar alguns problemas de saúde. Nem todos eles são necessariamente devidos à interação de álcool com algum medicamento.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM BEBIDAS ALCOÓLICAS: QUAIS REALMENTE IMPORTAM?

Quadro 1. Farmacocinética e efeitos farmacológicos do etanol.<sup>(1,2,3,4)</sup>

| Farmacocinética   |
|---|
| <p><b>Absorção:</b> Estômago e intestino delgado, com biodisponibilidade de 100%. A velocidade de absorção varia com a presença de alimentos, concentração na bebida e período de tempo de ingestão. Quando há alimentos no estômago, o esvaziamento gástrico é retardado, diminuindo a velocidade de absorção do álcool. Uma vez que a concentração gástrica de etanol diminui, a velocidade de absorção também diminui.</p>   |
| <p><b>Metabolismo:</b> Principalmente no fígado (95%) pela álcool-desidrogenase, gerando acetaldeído. Esse acetaldeído é convertido a acetato pela acetaldéido-desidrogenase. Uma pequena quantidade é metabolizada pelos sistemas microsomal de oxidação do etanol (principalmente CYP2E1 e, em menor grau, CYP1A2 e CYP3A4) e peroxidase-catalase. Quando o uso de etanol é crônico, o sistema microsomal fica envolvido em maior grau na sua biotransformação, pois há indução de CYP2E1. O fígado só consegue metabolizar uma quantidade fixa por unidade de tempo (~10 mL/hora, em média).</p> |
| <p><b>Eliminação:</b> Cerca de 90% a 98% é oxidado e o restante é eliminado inalterado pelos rins e pulmões. Também aparece no leite materno, suor e outras secreções.</p>  |
| Efeitos farmacológicos  |
| <p><b>Efeitos no SNC:</b> Em concentrações sanguíneas baixas: euforia, sensação de bem-estar, autoconfiança elevada, diminuição da timidez e facilitação da comunicação. Em alguns indivíduos, predomina a sedação, também gratificante para algumas pessoas. Lentidão de reflexos sensorio-motores. Com crescente alcoolemia, altera a motricidade, em sequência: atividade fina, perturbação da fala, distúrbio em marcha e equilíbrio.</p>   |
| <p><b>Efeitos cardiovasculares:</b> De forma aguda: vasodilatação, especialmente cutânea, originando rubor facial e sensação de pele quente.</p>  |
| <p><b>Efeitos digestivos:</b> Em pequenas quantidades: estimulação do apetite, aumento da secreção salivar e cloridopéptica. Doses mais altas: gastrite erosiva e exacerbação de úlcera péptica. Exposição crônica: alterações hepáticas (desde infiltração gordurosa subclínica até hepatites, podendo evoluir para cirrose).</p>  |
| <p><b>Tolerância:</b> Pode produzir tolerância farmacocinética e farmacodinâmica - esta de maior importância, pois está associada a desenvolvimento de dependência física.</p>  |

Legenda: CYP - enzima do citocromo P450; SNC - sistema nervoso central.

Os relatos de interações entre álcool e fármacos podem parecer confusos e difíceis de interpretar, possivelmente porque a ingestão aguda de álcool pode inibir o metabolismo dos fármacos, enquanto que a ingestão crônica pode aumentar a indução das enzimas metabolizadoras dos fármacos no fígado.<sup>(2)</sup>

### **DISSULFIRAM:**

O dissulfiram é inibidor irreversível da enzima acetaldéido-desidrogenase. A ingestão de álcool concomitantemente com dissulfiram leva à formação de acetaldéido, cujo acúmulo provoca cefaleia, náuseas, vômitos, taquicardia e intenso mal-estar.<sup>(1)</sup> Essa reação dura de 30 minutos até algumas horas, iniciando dentro de 10 minutos após a ingestão de álcool.<sup>(2)</sup> Até mesmo o contato com álcool presente em pequenas quantidades em alimentos, antissépticos e cosméticos pode desencadear tais efeitos indesejáveis<sup>(1)</sup> (apesar de não ser comum, já ocorreram reações após a aplicação de preparações tópicas contendo 3% de etanol). Assim, o dissulfiram não deve ser administrado por no mínimo 12 horas após a exposição ao álcool.<sup>(5)</sup> Apesar disso, há medicamentos contendo dissulfiram usados no alcoolismo,<sup>(2,5)</sup> embora nenhum com registro ativo no Brasil atualmente.<sup>(6)</sup>

### **BARBITÚRICOS:**

Como exemplo de interação considerada grave, o uso concomitante de barbitúricos e álcool resulta em depressão do sistema nervoso central (SNC) aumentada ou prolongada e pode levar à depressão respiratória. O uso combinado desses agentes prejudica o desempenho psicomotor e as habilidades de direção de veículos. A ingestão aguda de etanol pode aumentar os níveis dos barbitúricos, por inibição do metabolismo hepático, enquanto o uso crônico pode reduzir os níveis de barbitúricos. Os pacientes devem ser avisados de que pequenas quantidades de álcool, quando combinadas com um barbitúrico, podem causar uma redução marcante no desempenho psicomotor.

Os riscos associados com a direção de um veículo ou a operação de uma máquina perigosa podem ser significativamente aumentados após o uso combinado desses agentes. Os efeitos residuais também podem estar presentes por mais tempo do que o esperado.<sup>(5)</sup>

### **BENZODIAZEPÍNICOS:**

Para os benzodiazepínicos, é uma interação considerada moderada;<sup>(5)</sup> porém, significativa por esses fármacos serem empregados frequentemente.<sup>(1)</sup> A administração conjunta com álcool não é recomendada, devido ao potencial para depressão aditiva do SNC. Além disso, de forma aguda, o álcool pode inibir o metabolismo dos benzodiazepínicos, especialmente em pacientes com doenças hepáticas. Por exemplo, o uso agudo de etanol pode diminuir a depuração do diazepam em até 50% e aumentar sua absorção, aumentando seus níveis plasmáticos. Essa combinação resulta em um aumento na sedação e efeitos aditivos na diminuição das habilidades de direção veicular e desempenho psicomotor geral, de modo que os pacientes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool quando fazem uso de diazepam.<sup>(5)</sup>

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ

CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XVII - 2020  
Pesquisa e elaboração:  
Centro de Informação sobre Medicamentos.

Gerente Técnico-Científico:  
Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200

Farmacêuticas:  
Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619

Diagramação: Gabriel Ramires

Twitter: [twitter.com/cimcrfpr](https://twitter.com/cimcrfpr)

## ANTIDEPRESSIVOS:

Geralmente, o álcool em combinação com antidepressivos pode alterar o comportamento, com o efeito predominante sendo o prejuízo no desempenho psicomotor. Quase todos os estudos até o momento avaliaram os efeitos desse uso sobre as habilidades motoras, comportamento na direção de veículos e desempenho psicomotor. Ainda não há estudos avaliando a resposta respiratória com essa combinação.<sup>(5)</sup>

O álcool pode aumentar a sensação de sonolência e efeitos relacionados produzidos por antidepressivos tricíclicos sedantes, em uma interação considerada moderada, com boa documentação. Inclusive um estudo, publicado em 1983, demonstrou que o etanol diminui a extração hepática de primeira passagem da amitriptilina, resultando em concentrações maiores livres no plasma, especialmente durante o período de absorção do fármaco.<sup>(2)</sup> O paciente deve ser aconselhado a se abster da ingestão de álcool durante pelo menos as primeiras semanas da administração de um antidepressivo tricíclico, para permitir que se acostume com os potenciais efeitos depressores do SNC do fármaco.<sup>(5)</sup>

Para os demais antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina), os efeitos cognitivos e psicomotores do álcool não foram potencializados quando administrados com esses fármacos.<sup>(5)</sup> Entretanto, pode haver alguma interação farmacodinâmica serotoninérgica entre os ISRS e etanol dentro do SNC.<sup>(7)</sup> Desse modo, pelo potencial de interação considerada moderada, os fabricantes recomendam que os pacientes com depressão evitem o consumo de álcool.<sup>(5)</sup>

O tratamento com bupropiona tem sido associado a um risco aumentado de convulsões. O uso excessivo de álcool e/ou sua retirada abrupta nos usuários crônicos (alcoolistas) pode diminuir ainda mais o limiar de convulsões, aumentando o risco de que ocorram. A ingestão de etanol deve ser minimizada, ou preferencialmente evitada completamente, em pacientes que fazem uso de bupropiona. Durante a farmacovigilância pós-comercia-

lização, relatos raros de eventos adversos neuropsiquiátricos ou de tolerância reduzida ao álcool ocorreram em pacientes que ingeriram bebidas alcoólicas durante o tratamento com bupropiona.<sup>(2,5)</sup> Esta é uma interação considerada grave.<sup>(5)</sup>

## ANALGÉSICOS OPIOIDES:

De forma geral, a ingestão de bebidas alcoólicas junto com analgésicos opioides aumenta os efeitos agudos de depressão no SNC, incluindo depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma. Os pacientes devem ser instruídos a evitar o consumo de bebidas alcoólicas enquanto fazem o tratamento com algum opioide. São interações de moderadas a graves.<sup>(2,5)</sup>

Também já ocorreu uma liberação rápida e potencialmente fatal de altas doses de opioides quando formulações de liberação modificada desses fármacos foram ingeridas com álcool.<sup>(2)</sup> Então, recomenda-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento com buprenorfina, morfina ou tramadol, pois pode elevar os níveis plasmáticos do fármaco. São interações graves, embora teóricas.<sup>(5)</sup>

## ANTIPSICÓTICOS:

Os efeitos agudos dos antipsicóticos sobre o SNC são potencializados com a ingestão de etanol, resultando em coordenação e capacidade de julgamento prejudicadas, sedação excessiva, hipotensão e depressão respiratória.<sup>(2,5)</sup>

As fenotiazinas podem aumentar os efeitos depressores do SNC do álcool; além disso, o etanol pode precipitar reações extrapiramidais em pacientes fazendo uso desses medicamentos. Houve um relato de **acatisia\*** e **distonia\*\*** após o consumo de álcool por pacientes que faziam uso de antipsicóticos. O etanol pode diminuir o limiar de resistência aos efeitos adversos neurotóxicos e também aumentar a hepatotoxicidade, uma vez que

as fenotiazinas são hepatotóxicas. São interações moderadas, mas prováveis; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o uso de bebidas alcoólicas.<sup>(2,5)</sup>

**Acatisia:** inquietação motora.<sup>(8)</sup>

**Distonia:** contrações musculares involuntárias que levam à postura anormal ou irregular, torção e espasmos intermitentes que pode lembrar tremores.<sup>(9)</sup>

A quetiapina potencializou os efeitos cognitivos e motores do álcool em um estudo clínico com pacientes com distúrbios psicóticos selecionados. É uma interação provável e considerada moderada. Os pacientes devem ser instruídos a evitar a ingestão de álcool durante o tratamento com quetiapina.<sup>(5)</sup>

### ANTICONVULSIVANTES:

Os efeitos depressores do SNC dos anticonvulsivantes são potencializados com a ingestão de bebidas alcoólicas.<sup>(2)</sup>

A presença de álcool dentro de seis horas antes ou seis horas após a administração de topiramato em cápsulas de liberação prolongada é contraindicada, devido a concentrações plasmáticas erráticas do fármaco, causadas pela alteração da liberação do topiramato da formulação. Assim, a ingestão de etanol deve ser evitada nesse intervalo de tempo para impedir um pico nos níveis, que pode ocorrer logo após a administração, seguido de níveis subterapêuticos horas depois. Além disso, o uso de qualquer forma farmacêutica de topiramato com álcool pode aumentar o risco de depressão aditiva no SNC.<sup>(5)</sup>

Doses mais altas de fenitoína podem ser necessárias pra manter as concentrações séricas terapêuticas em pacientes que regularmente ingerem álcool. O alcoolismo crônico (200 g diários por duas a três semanas) resulta em um tempo de meia-vida significativamente mais curto (30%) da fenitoína, podendo causar perda do controle convulsivo. Isso é atribuído à indução enzimática não específica no fígado pelo etanol, aumentando o metabolismo da fenitoína. Por outro lado, não há evi-

dência de que a administração aguda de álcool em pacientes não alcoolistas estabilizados com fenitoína possa inibir as enzimas metabolizadoras; assim, essa situação não tem significância clínica provável. A interação de fenitoína com álcool é considerada moderada e provável.<sup>(5)</sup>

### ANTI-HISTAMÍNICOS:

Os anti-histamínicos de primeira geração podem aumentar os efeitos sedativos dos depressores do SNC, incluindo álcool.<sup>(2)</sup> Ainda que a maioria dos anti-histamínicos de segunda geração (loratadina, terfenadina) não pareça potencializar os efeitos sedativos do álcool, a cetirizina e a levocetirizina (também classificadas como segunda geração) podem potencializar tais efeitos, mesmo que de forma menos acentuada do que os anti-histamínicos de primeira geração.<sup>(7)</sup>

Se forem utilizados anti-histamínicos, em geral, os pacientes devem ser aconselhados a evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento.<sup>(7)</sup>

### ANTIMICROBIANOS:

Muitos acreditam que utilizar bebida alcoólica durante tratamento com antimicrobianos prejudica sua eficácia. Na realidade, tal interferência não costuma ocorrer. No entanto, outras razões justificam a recomendação de não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento de infecções, como a de que não parece lógico estar sob tratamento para doença infecciosa e utilizar etanol com objetivos recreativos, especialmente se houver risco de intoxicação alcoólica. A intoxicação alcoólica predispõe a infecções por desnutrição e perda de reflexos de deglutição, favorecendo a aspiração de vômitos e outras secreções.<sup>(1)</sup>

Para alguns antibióticos ou quimioterápicos, como metronidazol, cloranfenicol e sulfas, há contraindicação específica, pois têm atividade similar a dissulfiram, interagindo com álcool.<sup>(1)</sup>

Reações desagradáveis, similares àquelas que ocorrem com dissulfiram, podem acontecer quando o etanol é ingerido com griseofulvina, metronidazol e outros nitroimidazóis (como tinidazol), furazolidona e nifuratel, procarbazina ou algumas cefalosporinas<sup>(2)</sup> (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxefe)<sup>(10)</sup>. Não há relatos de interação entre álcool e as cefalosporinas mais utilizadas, como cefalexina, ceftriaxona e cefaclor.<sup>(5,10)</sup>

O uso crônico de álcool pode induzir a isoenzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo da doxiciclina<sup>(2)</sup>, assim como levar à metabolização mais rápida da isoniazida. No caso desse último fármaco, a ingestão crônica alcoólica pode produzir maior hepatotoxicidade induzida pela isoniazida e reações do tipo dissulfiram. Durante o uso agudo de álcool, há relatos de diminuição do tempo de meia-vida da isoniazida em 30%. Portanto, o uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado durante todo o tratamento com o fármaco.<sup>(5)</sup>

## ANTIDIABÉTICOS:

O álcool pode causar reações hipoglicêmicas em pacientes que fazem uso de antidiabéticos do grupo sulfonilureia ou insulina, uma vez que o álcool pode aumentar o risco de hipoglicemia ou hiperglicemia, tendendo geralmente para hipoglicemia. Podem ser necessários um monitoramento mais frequente da glicemia e ajustes de dose do antidiabético. Os diabéticos devem ser encorajados a limitar a ingestão de etanol a três ou menos doses por dia, sempre junto das refeições, para minimizar os efeitos hipoglicêmicos inerentes ao álcool.<sup>(2,5)</sup>

Até mesmo pequenas quantidades de álcool podem precipitar reações do tipo dissulfiram com clorpropamida e, em menor grau, com outras sulfonilureias.

A ingestão crônica de álcool pode alterar a absorção de glipizida.<sup>(2,5)</sup>

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém séria, que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina. O início pode ser sutil e os sintomas, inespecíficos (dor abdominal, cansaço, mialgia, dificuldades respiratórias, sonolência); casos severos também podem se apresentar com hipotermia, hipotensão e bradiarritmias resistentes, chegando até a fatalidades.

O álcool pode potencializar os efeitos da metformina sobre o metabolismo do lactato, em uma interação considerada moderada; portanto, é aconselhável evitar a ingestão excessiva de álcool, tanto aguda quanto crônica, quando em uso de metformina.<sup>(5)</sup>

## ANALGÉSICOS NÃO OPIOIDES:

A ingestão de etanol pode aumentar o risco de sangramento gástrico causado por analgésicos<sup>(2)</sup>, especialmente se esta ingestão for crônica ou em grandes quantidades.<sup>(5)</sup> O risco de sangramento gastrointestinal e ulceração associados com anti-inflamatórios não esteroides (AINES) é possivelmente aumentado quando utilizados com álcool.<sup>(2)</sup>

A principal interação de álcool, no grupo de analgésicos não opioides, é com paracetamol. Deve-se ter cuidado com pacientes que ingerem três ou mais doses de bebidas alcoólicas por dia e fazem uso de paracetamol. Esses pacientes devem ser aconselhados a não exceder 4 gramas de paracetamol por 24 horas, e mesmo assim, há relatos de hepatotoxicidade severa com essas doses.<sup>(5)</sup>

Aproximadamente 95% do paracetamol são conjugados através das vias de conjugação com glicuronídeo e com sulfato, com somente 5% do fármaco oxidado pelo citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Essa oxidação resulta no composto altamente hepatotóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que é então conjugado com glutathione. Em situações de sobredosagem de paracetamol, a quantidade disponível de glutathione é rapidamente depletada, deixando a NAPQI causar dano hepático. Em alcoolistas, o álcool compete com o paracetamol pelo metabolismo por CYP2E1. A combinação da indução da CYP2E1 e da depleção da glutathione resulta no acúmulo de NAPQI e aumento da toxicidade do paracetamol. Assim, o uso concomitante de álcool e paracetamol pode aumentar o metabolismo mediado por CYP2E1 do paracetamol ao metabólito altamente tóxico NAPQI. Em usuários regulares de álcool, o risco mais alto de toxicidade por paracetamol ocorre após uma breve abstinência (12 horas) de álcool, uma vez que a enzima metabolizadora CYP2E1 ainda está induzida, mas o álcool não está presente para competir por ela.<sup>(5)</sup>

**RESUMO:**

As principais interações farmacológicas com etanol estão descritas no quadro 2. A interação de maior importância clínica ocorre com benzodiazepínicos, dada a alta frequência do emprego desses fármacos.<sup>(1)</sup>

**Quadro 2.** Interações farmacológicas com etanol.<sup>(1,2)</sup>

| FÁRMACOS   | EFEITO  | MECANISMO PROVÁVEL   |
|--|---|--|
| Benzodiazepínicos;<br>Barbitúricos;<br>Opioides;<br>Antipsicóticos;<br>Anti-histamínicos | Depressão aumentada do sistema nervoso central (SNC).   | Soma dos efeitos.  |
| Metronidazol;<br>Cloranfenicol;<br>Sulfametoxazol/ trimetoprima                          | Efeitos do tipo dissulfiram leve: cefaleia, náuseas, vômitos, taquicardia, intenso mal-estar. | Inibição da enzima acetaldeído-desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído. |
| Sulfonilureias   | Variação dos níveis de glicose, com tendência à hipoglicemia.                                 | Diminuição da gliconeogênese.  |
|  | Efeito do tipo dissulfiram leve: cefaleia, náuseas, vômitos, taquicardia, intenso mal-estar.  | Inibição da enzima acetaldeído-desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído. |
| Isoniazida   | Diminuição do efeito.   | Indução do metabolismo.  |
|  | Aumento da incidência de hepatite.  | Hepatotoxicidade do etanol.  |
| Fenitoína  | Diminuição do efeito.   | Indução do metabolismo.  |
| Paracetamol  | Aumento da hepatotoxicidade.  | Aumento da síntese de metabólitos tóxicos.                                       |

## REFERÊNCIAS:

- 1) FUCHS, F.D. Transtornos relacionados a fármacos de uso não médico. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.489-509.
- 2) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 out. 2020.
- 3) IBM MICROMEDEX. **Poisindex System**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 06 nov. 2020.
- 4) JIANG, Y. *et al.* Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. **Biomedicines**, v.8, n.3, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148483/pdf/biomedicines-08-00050.pdf>>. Acesso em 17 nov. 2020.
- 5) IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 out. 2020.
- 6) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 06 nov. 2020.
- 7) McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
- 8) TAMMINGA, C. Antipsicóticos. In: PORTER, R.S. (Ed). **Manual MSD para profissionais de saúde**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional>>. Acesso em 06 nov. 2020.
- 9) GONZALEZ-USIGLI, H.A. Distonias. In: PORTER, R.S. (Ed). **Manual MSD para profissionais de saúde**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional>>. Acesso em 06 nov. 2020.
- 10) TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts**. The authority on drug interactions. San Carlos: Facts & Comparisons, 2013.