

# PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFECCIOSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

USE PROFILE OF ANTI-INFECTIVE AGENTS AND POTENTIAL INTERACTIONS IN AN INTENSIVE CARE UNIT

PERFIL DE USO DE AGENTES ANTI-INFECCIOSOS Y POTENCIALES INTERACCIONES EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Rafaela Cavalcante Da Nóbrega  
Leônia Maria Batista  
Núbia Kelly Rodrigues Ribeiro

Universidade Federal Da Paraíba

## RESUMO

**Objetivo:** O presente estudo objetivou analisar, a partir de prescrições médicas, o perfil dos antimicrobianos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público de ensino na cidade de João Pessoa - PB, com foco nas potenciais interações medicamentosas envolvendo os mesmos.

**Métodos:** Estudo de caráter descritivo e retrospectivo. Para tanto, selecionou-se 52 prescrições da UTI, sendo estas digitalizadas, de usuários acima de 18 anos, ambos os sexos, aviadadas entre os meses de outubro e dezembro de 2011 e que continham dois ou mais medicamentos sendo pelo menos um deles um anti-infeccioso. Para análise das IMs potenciais foram utilizadas a base de dados DrugDex® Evaluations do Micromedex® e a disponível no endereço eletrônico [www.drugs.com](http://www.drugs.com).

**Resultados:** Constatou-se que é comum a utilização de anti-infecciosos na UTI, sendo ainda observada a freqüente associação entre os mesmos com vistas a obter sucesso terapêutico. Além disso, identificou-se a ocorrência de potenciais IM envolvendo os anti-infecciosos prescritos.

**Conclusão:** Salienta-se a necessidade de maior atenção no que tange a associação de antimicrobianos devido ao risco iminente de surgimento de interações medicamentosas que podem inviabilizar a terapêutica e acarretar sérios danos à saúde dos usuários.

**Descritores:** Unidades de terapia intensiva, prescrições, anti-infecciosos, interações de medicamentos.

## ABSTRACT

**Objectives:** The present study aimed to analyze, by means of medical prescriptions, the profile of anti-infective agents prescribed at an Intensive Care Unit (ICU) of a public teaching hospital in João Pessoa - PB, focusing on their potential drug interactions (DI).

**Methodology:** This is a retrospective descriptive study, where 52 ICU prescriptions have been selected and digitized, belonging to users from both sexes over 18 years old, dispensed between October and December 2011, and including two or more drugs with one anti-infective agent at least. The databases DrugDex® Evaluations from Micromedex® and [www.drugs.com](http://www.drugs.com) were accessed for analysis of potential DI.

**Results:** It was verified that anti-infectives are commonly administered in ICUs as well as the association among them in order to achieve therapeutic success. In addition, potential DI with the anti-infectives prescribed were also identified.

**Conclusions:** It is evidenced the need for greater attention with regards to the combination of antimicrobials, due to the imminent risk of causing drug interactions that may hinder therapy and lead to serious health damages to users.

**Descriptors:** Intensive Care Units, Prescriptions, Anti-Infective Agents, Drug Interactions.

Recebido em: 04/09/2012

Aceito em: 17/11/2012

## RESUME

**Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo analizar, por medio de recetas médicas, el perfil de los agentes anti-infecciosos prescritos en una Unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital público de enseñanza en João Pessoa - PB, centrándose en sus potenciales interacciones medicamentosas (IM).

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo. Para esto, 52 recetas de la UCI fueron seleccionadas y digitalizadas, las cuales pertenecían a usuarios de ambos sexos de más de 18 años de edad, dispensadas entre octubre y diciembre de 2011, y que incluían dos o más fármacos, siendo por lo menos un de ellos un agente

Autor para Correspondência:  
Rafaela Cavalcante da Nóbrega  
Universidade Federal da Paraíba  
[nobrega.rafaela@gmail.com](mailto:nobrega.rafaela@gmail.com)

anti-infeccioso. Las bases de datos DrugDex® Evaluations del Micromedex® y www.drugs.com fueron utilizadas para el análisis de potenciales IM.

**Resultados:** Se verificó que anti-infecciosos, así como la asociación entre ellos, son comúnmente administrados en UCI con el fin de alcanzar éxito terapéutico. Además, fueron también identificadas potenciales IM con los anti-infecciosos prescritos.

**Conclusión:** Se evidencia la necesidad de una mayor atención con respecto a la combinación de antimicrobianos, debido al riesgo inminente de causar interacciones medicamentosas que pueden dificultar la terapia y dar lugar a daños graves para la salud de los usuarios.

**Descriptores:** Unidades de Cuidados Intensivos, Prescripciones, Anti-infecciosos, Interacciones de Drogas.

## INTRODUÇÃO

O início da terapia com antimicrobianos, nos anos 40, constituiu-se em um marco da saúde mundial uma vez que as doenças infecciosas sempre foram um problema antigo de saúde pública. Porém, a partir da utilização, muitas vezes indiscriminada, dos primeiros agentes anti-infecciosos, iniciaram-se os relatos de resistência microbiana associada ao uso dos mesmos<sup>(1,2,3)</sup>.

Assim, ao longo dos anos, uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos tem se relacionado à utilização de antimicrobianos, uma vez que para a contenção da resistência microbiana a conscientização e o uso apropriado destes agentes é de fundamental importância<sup>(4,2)</sup>.

Os antimicrobianos são fármacos comumente prescritos em hospitais, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas, e são responsáveis por 20% a 50% do custo total dos medicamentos, sendo estimado que o uso inapropriado destes ocorra em cerca de 50% dos casos<sup>(5,3)</sup>.

É importante ressaltar que a utilização inadequada dos agentes anti-infecciosos na terapêutica pode favorecer o surgimento de eventos relacionados à tão indesejável resistência microbiana, a exemplo de reações adversas nos usuários, aumento do período de internação hospitalar e a utilização de alternativas terapêuticas mais onerosas<sup>(5,6)</sup>.

Nesse contexto, pacientes internos nas unidades de terapia intensiva (UTIs) são expostos a protocolos de tratamento prolongados e, na maioria dos casos, com inclusão de anti-infecciosos na terapêutica. Em hospitais brasileiros, no entanto, observa-se que existem dados limitados sobre o uso desses agentes, além de serem poucos os recursos empregados na monitorização de ações sobre o uso racional dos mesmos<sup>(7,4)</sup>.

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar, a partir de prescrições médicas, o perfil dos anti-infecciosos prescritos na UTI de um hospital público de ensino, com foco nas potenciais interações medicamentosas envolvendo os mesmos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo refere-se a uma pesquisa de caráter descritivo e retrospectivo realizado na farmácia hospitalar de um hospital público de grande porte e de ensino, localizado no município de João Pessoa – PB.

Para desenvolvimento da pesquisa, foram utilizadas as prescrições médicas da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do hospital, sendo adotados os seguintes critérios de inclusão: prescrições digitalizadas, usuários acima de 18 anos de idade, ambos os sexos, aviadadas entre os meses de outubro a dezembro de 2011 e que continham dois ou mais medicamentos sendo pelo menos um deles um anti-infeccioso.

Nos casos onde foram identificadas mais de uma prescrição por paciente obedecendo aos critérios de inclusão, destaca-se que foi eleita apenas uma prescrição, optando-se por aquela que continha o maior número de medicamentos prescritos.

Selecionou-se 52 prescrições, sendo os dados relevantes à investigação transcritos para formulários estruturados e individuais desenvolvidos exclusivamente para este estudo. Foram coletadas as seguintes informações: sexo, idade, quantidade de medicamentos e fármacos prescritos além das vias e horário de administração.

Para análise das interações medicamentosas potenciais envolvendo

os anti-infecciosos, foram utilizadas como fontes bibliográficas a base de dados DrugDex® Evaluations do Micromedex na versão 1.0 e a base de dados disponível no endereço eletrônico www.drugs.com.

Procurou-se classificar as IMs quanto à gravidade em maior, moderada e menor, avaliando desta forma seu impacto sobre o paciente. Assim, uma IM foi considerada maior quando podia ameaçar a vida do paciente, sendo o risco maior que o benefício; moderada quando podia resultar em uma exacerbação da condição do paciente requerendo ou não uma alteração na terapia; e menor quando não requeria maior alteração na terapia visto que grande parte não provocava alteração no estado clínico dos pacientes<sup>(15,16)</sup>.

A pesquisa foi aprovada junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do hospital em estudo sob o número de protocolo CEP/HULW nº 491/11.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e de porcentagem no Microsoft Office Excel 2007, sendo os resultados expressos em gráficos e tabelas e as médias seguidas de  $\pm$  o desvio padrão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra estudada compreendeu prescrições únicas de 52 usuários sendo verificado que 50% eram do sexo feminino enquanto 48% masculino - em uma das prescrições (1,9%) não foi fornecida informação quanto ao sexo do usuário. A faixa etária variou de 18 e 91 anos, com média de  $57 \pm 18,5$  anos, estando 32,7% dos usuários entre 70 e 91 anos. Ressalta-se que 44,2% dos usuários encontrava-se com ou acima dos 60 anos de idade o que condiz com o envelhecimento da população brasileira que tem levado ao aumento do número de indivíduos com doenças crônico-degenerativas que, por sua vez, pode levar a agravos de saúde que exigem internações nas UTIs<sup>(8)</sup>.

Considerando-se toda a amostra, foi prescrito um total de 712 medicamentos. Cada usuário investigado recebeu entre 7 e 21 medicamentos, com média de  $13,7 \pm 3,6$  (Tabela 1). Este resultado condiz com o relato de Hammes e colaboradores (2008) que em avaliação de prescrições de UTI obtiveram média de  $13,10 \pm 5,95$  medicamentos por prescrição.

Tabela 1 - Distribuição do número de medicamentos prescritos aos usuários por dia

| Medicamentos por prescrição | Prescrição           |               |               |
|-----------------------------|----------------------|---------------|---------------|
|                             | n                    | %             |               |
| 7 a 10                      | 10                   | 19,2          |               |
| 11 a 15                     | 28                   | 53,8          |               |
| 16 a 21                     | 14                   | 26,9          |               |
| <b>Média</b>                | <b>Desvio padrão</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> |
| 13,7                        | 3,6                  | 7             | 21            |

Os fármacos mais comumente prescritos foram dipirona, enoxaparina, furosemida, ipratrópio, metoclopramida, fenoterol e omeprazol (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos principais fármacos prescritos aos usuários

| Principais fármacos prescritos | Prescrição |       |
|--------------------------------|------------|-------|
|                                | n          | %     |
| Dipirona                       | 44         | 84,62 |
| Enoxaparina                    | 34         | 65,38 |
| Furosemda                      | 32         | 61,54 |
| Ipratrópio                     | 30         | 57,69 |
| Metoclopramida                 | 25         | 48,08 |
| Fenoterol                      | 24         | 46,15 |
| Omeprazol                      | 23         | 44,23 |
| Ranitidina                     | 21         | 40,38 |
| Fentanila                      | 18         | 34,62 |
| Hidrocortisona                 | 17         | 32,69 |
| Midazolam                      | 17         | 32,69 |
| Captopril                      | 16         | 30,77 |
| Tramadol                       | 12         | 23,08 |
| Teicoplanina                   | 11         | 21,15 |
| Cefepima                       | 10         | 19,23 |
| Fluconazol                     | 10         | 19,23 |
| Meropenem                      | 10         | 19,23 |
| Dobutamina                     | 9          | 17,31 |
| Ondansetrona                   | 8          | 15,38 |
| Polimixina B                   | 8          | 15,38 |
| Amicacina                      | 7          | 13,46 |
| Terbutalina                    | 7          | 13,46 |
| Bromoprida                     | 6          | 11,54 |
| Ceftriaxona                    | 6          | 11,54 |
| Piperacilina + tazobactam      | 6          | 11,54 |
| Outros                         | 162        | -     |

Dos 712 medicamentos prescritos, 118 representavam medicamentos classificados de acordo com o código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) como anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, havendo 31 fármacos diferentes<sup>(10)</sup>.

Em se tratando da quantidade prescrita dos agentes anti-infecciosos, observou-se uma média de  $2,35 \pm 1,66$  por prescrição, tendo sido prescrito no mínimo 1 e no máximo 10 fármacos dessa classe para cada usuário. Salienta-se que 65,4% das prescrições apresentaram dois ou mais fármacos anti-infecciosos prescritos, o que demonstra que este tipo de associação medicamentosa é um recurso comumente utilizado na prática clínica, tendo em vista que tal meio é, em muitos casos, indispensável para obter sucesso terapêutico e minimizar a probabilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana<sup>(11)</sup>.

Os anti-infecciosos prescritos foram agrupados em antibacterianos para uso sistêmico (88%), antimicóticos para uso sistêmico (11%) e antivirais para uso sistêmico (1%), de acordo com o citado código de classificação. Dessa forma, constatou-se que dentre os fármacos antimicóticos e antivirais os mais prescritos, respectivamente, foram: fluconazol (76,9%) e aciclovir (100%). Já em relação aos antibacterianos entre os fármacos mais recorrentemente prescritos estão a teicoplanina com 10,6% seguido do cefepima e meropenem ambos com 9,6% (Tabela 3). Tais resultados corroboram com os de Carneiro (2006) onde o mesmo, ao avaliar o padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral, apontou que entre os fármacos mais consumidos estão as cefalosporinas de 4ª geração, a exemplo da cefepima, seguido dos carbapenens e glicopeptídeos. Além disso, estudo de Castro e colaboradores (2002) que avaliou a utilização

de antimicrobianos em um hospital universitário, menciona o significativo aumento no uso de fármacos como meropenem, bem como o constante aumento do uso da teicoplanina e vancomicina.

Tabela 3 – Classes dos antimicrobianos e principais fármacos prescritos por classe aos usuários

| Classe farmacológica       | Fármaco                       | Paciente |      |
|----------------------------|-------------------------------|----------|------|
|                            |                               | N        | %    |
| Antimicóticos              |                               |          |      |
| Derivado Triazólico        | Fluconazol                    | 10       | 76,9 |
| Antibiótico                |                               |          |      |
|                            | Anfotericina B                | 2        | 15,4 |
| Outro                      | Anidulafungina                | 1        | 7,7  |
| Antiviral                  |                               |          |      |
| Nucleosídeo                | Aciclovir                     | 1        | 100  |
| Antibacterianos            |                               |          |      |
| Penicilinas (associações)  | Piperacilina + tazobactam     | 6        | 5,8  |
|                            | Ampicilina + sulbactam        | 4        | 3,8  |
| Cefalosporinas             | Cefepima                      | 10       | 9,6  |
|                            | Ceftriaxona                   | 6        | 5,8  |
|                            | Cefazolina                    | 1        | 1    |
|                            | Cefalotina                    | 1        | 1    |
| Macrolídeos e lincosamidas | Azitromicina                  | 1        | 1    |
|                            | Clindamicina                  | 4        | 3,8  |
| Aminoglicosídeos           | Amicacina                     | 7        | 6,7  |
|                            | Neomicina                     | 3        | 2,9  |
| Fluoroquinolonas           | Levofloxacino                 | 4        | 3,8  |
|                            | Ciprofloxacino                | 2        | 1,9  |
|                            | Gatifloxacino                 | 1        | 1    |
| Carbapenêmicos             | Meropenem                     | 10       | 9,6  |
|                            | Imipenem                      | 3        | 2,9  |
| Polipeptídeos              | Polimixina B                  | 8        | 7,7  |
| Glicopeptídeos             | Teicoplanina                  | 11       | 10,6 |
|                            | Vancomicina                   | 5        | 4,8  |
| Oxazolidinonas             | Linezolida                    | 2        | 1,9  |
| Sulfonamidas (associação)  | Sulfametoxazol + trimetoprima | 4        | 3,8  |
| Outros                     |                               | 11       | 10,6 |

Quanto à via de administração escolhida para cada anti-infeccioso prescrito, a mais utilizada foi a endovenosa (80,5%), seguida da oral – por sonda nasoesférica (17,8%) e ocular (1,7%). Como constatado no estudo, a via endovenosa é notoriamente a mais utilizada em UTIs, devido principalmente à gravidade do quadro clínico dos pacientes que carecem de uma via rápida para que os efeitos farmacológicos sejam imediatos<sup>(13)</sup>.

Constataram-se potenciais interações medicamentosas (IMs) em decorrência do uso concomitante de alguns antimicrobianos (Tabela 4). Dentre as citadas IMs destacam-se as de gravidade maior evidenciadas em 11 pacientes<sup>(14,15)</sup>. Esta ênfase se faz importante uma vez que nesta categoria de IMs os efeitos resultantes são letais ou de tal intensidade que chegam a causar danos permanentes ao paciente<sup>(16)</sup>. Dessa forma, quando indispensável à utilização concomitante de anti-infecciosos que possam interagir, recomenda-se a análise dos possíveis efeitos da IM em questão e o acompanhamento criterioso do indivíduo submetido a tal terapêutica.

Tabela 4 – Interações medicamentosas potenciais envolvendo os antimicrobianos prescritos

| IM potencial                               | Pacientes |     | Gravidade | Efeito  |
|--|-----------|-----|-----------|---|
|  | n         | %   |           |   |
| Polimixina B + vancomicina                 | 3         | 2,2 | Moderada  | ↑ efeitos adversos da vancomicina   |
| Rifampicina + fluconazol                   | 3         | 2,2 | Moderada  | ↓ concentração plasmática do fluconazol   |
| Sulfametoxazol e trimetoprima + fluconazol | 3         | 2,2 | Maior     | ↑ risco de cardiotoxicidade   |
| Polimixina B + amicacina                   | 2         | 1,5 | Maior     | ↑ risco de parada respiratória e disfunção renal                                    |
| Rifampicina + isoniazida                   | 2         | 1,5 | Maior     | Hepatotoxicidade  |
| Rifampicina + pirazinamida                 | 2         | 1,5 | Maior     | Danos hepáticos severos   |
| Vancomicina + amicacina                    | 2         | 1,5 | Maior     | ↑ risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade                                       |
| Isoniazida + etambutol                     | 2         | 1,5 | Moderada  | ↑ risco de neuropatia periférica  |
| Ampicilina e sulbactam + amicacina         | 1         | 0,7 | Moderada  | ↓ concentração plasmática da amicacina  |
| Anfotericina B + vancomicina               | 1         | 0,7 | Moderada  | ↑ efeitos adversos da vancomicina   |
| Ceftriaxona + amicacina                    | 1         | 0,7 | Moderada  | ↑ risco de nefrotoxicidade  |
| Ciprofloxacino + teicoplanina              | 1         | 0,7 | Moderada  | ↑ risco de convulsões   |
| Cloranfenicol + cefepima                   | 1         | 0,7 | Menor     | Antagonismo da atividade bactericida da cefepima                                    |
| Cloranfenicol + piperacilina               | 1         | 0,7 | Moderada  | Inibição da atividade bactericida da piperacilina e risco de toxicidade neurológica |
| Anfotericina B + vancomicina               | 1         | 0,7 | Moderada  | ↑ efeitos adversos da vancomicina   |

## CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos percebe-se que os anti-infecciosos são uma classe de fármacos cuja prescrição é recorrente na UTI, sendo necessária muitas vezes a associação entre os mesmos com vistas a obter sucesso terapêutico e minimizar as possibilidades de desenvolvimento de resistência bacteriana. Nesse sentido, constatou-se significativo potencial para desenvolvimento de IMs de gravidade maior, envolvendo antimicrobianos prescritos simultaneamente. Tal fato é preocupante e requer atenção especial por parte dos profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidado dos pacientes internos em UTIs, uma vez que a ocorrência de tais IMs pode inviabilizar a terapêutica e acarretar sérios danos aos mesmos, colocando em risco, inclusive, suas vidas.

## REFERÊNCIAS

- Gurgel TC, Carvalho WS. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. *Lat. Am. J. Pharm.*, 2008, 27(1): 118-23.
- França FB, Costa AC. Perfil farmacoterapêutico de pacientes em uso de antimicrobianos em hospital privado, em Fortaleza – CE. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2006; 19(4): 224-228.
- Rodrigues FA, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010, 15(1): 1239-1247.
- Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC, et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. *Rev. Saúde Pública*. 2002, 36(5): 553-558.
- Louro E, Romano NS, Ribeiro LE. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. *Rev Saúde Pública*. 2007, 41(6): 1042-1048.
- Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2004, 1(4): 1-6.
- Guastaldi RBF, Secoli SR. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2006. Disponível em: <[http://scholar.google.com.br/scholar?cluster=6421050103263156259&hl=pt-BR&as\\_sdt=0,5](http://scholar.google.com.br/scholar?cluster=6421050103263156259&hl=pt-BR&as_sdt=0,5)>. Acesso em: 13 nov 2011.
- Ciampone JT, Gonçalves LA, Maia FOM, et al. Necessidades de cuidados de enfermagem e intervenções terapêuticas em Unidade de Terapia Intensiva: estudo comparativo entre pacientes idosos e não idosos. *Acta Paul. Enferm.* 2006, 19(1): 28-35.
- Hammes JA, Pfuetszenreiter F, Silveira F, et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2008, 20(4): 349-354.
- WHO – World Health Organization. International language for drug utilization research. 2012. Disponível em: <<http://www.whocc.no>>. Acesso em: 23 jul 2012.
- Rocha J. Interações medicamentosas. Universidade Nove de Julho. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://xayimg.com/kq/groups/29904052/1383272505/name/im40.pdf>>. Acesso em: 14 nov 2011.
- Cameiro JCO, Pires LL. Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana [Dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2006. Disponível em: <<http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/5221/1/Dissert%20Julio%20Cesar%20de%20Oliveira%20Cameiro.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2011.
- Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará. [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt\\_13.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt_13.pdf)>. Acesso em: 13 nov 2011.
- MICROMEDEX Healthcare Series. DrugDex Evaluations. 2011. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 02 jan 2012.
- DRUGS.COM - Drug Information Online. Drug Interactions Checker. 2012. Disponível em: <[http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)>. Acesso em: 02 mar 2012.
- Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. São Paulo, Atheneu, 2002: pág 9.