

PRINCIPAIS INTERAÇÕES COM ANTIBIÓTICOS

Data de submissão: 27/03/2024

Data de aceite: 01/04/2024

Jessica Julia de Mendonca de Moura

Universidade Paulista UNIP
Novo Horizonte-SP
<http://lattes.cnpq.br/2461347762136310>

Helen Mariana Baldan Cimatti

Universidade Paulista UNIP
Araraquara-SP
<http://lattes.cnpq.br/6943066177591497>

RESUMO: O trabalho tem como objetivo expor as principais interações ocasionadas com o uso concomitante de antibióticos e outros medicamentos alopáticos, nutrientes e álcool, evidenciando os efeitos adversos, os danos prejudiciais à saúde do paciente, a eficácia do tratamento, e no caso dos hospitais, a alta incidência de internações por um tempo excedido desnecessário, além do desconforto, o aparecimento de patologias simultâneas e descontrole das que já preexistiam. De forma simplificada, os tópicos apresentam casos mais comuns, exemplificando as classes antimicrobianas, suas interações medicamentosas (IMs) e os mecanismos que são suscetíveis para a ocorrência mútua de ação entre duas ou mais substâncias. Visando melhorar a qualidade do atendimento à

saúde do indivíduo, de forma consciente e responsável, desempenhando papel de orientar e monitorar o paciente como um todo, o que garante seu bem-estar. A pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica de caráter descritivo e natureza qualitativa, reunindo artigos acadêmicos de alguns autores que compartilham de resultados semelhantes. Classes como Penicilinas, Cefalosporinas, Quinolonas, Macrolídeos dentre outras, de uso mais comum comercial e hospitalar, são também os mais sujeitos a interagir com outras substâncias na terapêutica. Portanto, a preocupação durante a consulta médica até a dispensação e adesão, é o ponto que minimiza os possíveis riscos que o paciente pode evitar desde que siga e seja corretamente orientado.

PALAVRAS-CHAVE: Interações medicamentosas, antibióticos.

ABSTRACT: The aim of this work is to expose the main interactions caused by the concomitant use of antibiotics and other allopathic medicines, nutrients and alcohol. It highlights the adverse effects, both beneficial and harmful (for the most part), and the detrimental effects on the patient's health, the effectiveness of the treatment,

and in the case of hospitals, the high incidence of hospitalizations for an unnecessarily long time. In addition to the discomfort, the appearance of simultaneous pathologies, and the lack of control of pre-existing ones. In a simplified way, the topics present the most common cases, exemplifying the antimicrobial classes, their Drug Interactions (DIs) and the mechanisms that are susceptible to the mutual occurrence of action between two or more substances. The aim is to improve the quality of health care provided to individuals, in a conscious and responsible manner, playing a role in guiding and monitoring the patient, which guarantees their well-being. The research was carried out through a descriptive and qualitative literature review, gathering academic articles by authors who share similar results. Classes such as Penicillins, Cellosporins, Quinolones, Macrolides, among others, which are most used commercially and in hospitals, are also the most likely to interact with other substances in therapy. Therefore, concern during the medical consultation through to dispensing and adherence is the point that minimizes the possible risks that the patient can avoid if they follow and are correctly oriented.

KEYWORDS: Drug interactions, antibiotics.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas são respostas farmacológicas, onde os efeitos de um ou mais fármacos são alterados pela administração simultânea de fármacos ou até mesmo através da administração concorrente com alimentos, suplementos e outras substâncias (HANSTEN; HORN, 1996; ZANINI; OGA, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; FONSECA, 2008; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020). As respostas decorrentes da interação podem gerar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reações adversas medicamentosas (RAM) com distintos graus ou ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020). Portanto, a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica) ou causar respostas desagradáveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou ainda apresentar pequeno significado clínico. A identificação dessas interações é dificultada pelo fato de existir grande variabilidade entre os pacientes (idade, biotipo), difícil detecção e até tardia além do grau de complicações dependentes das doses (NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020).

As interações podem ser classificadas em farmacocinéticas, referentes ao movimento do fármaco dentro do organismo, relacionando (a) alterações de velocidade de distribuição, biotransformação, potencial de absorção e excreção; (b) farmacodinâmicas, que sugerem a mudança ocorrida nos sítios de ligação dos medicamentos, diminuição da ação devido à competição dos receptores e seus ligantes; (c) de efeito, quando a administração de mais que um fármaco acontece ao mesmo tempo podendo produzir reações de sinergia (associação) ou antagonismo (uma interfere no efeito da outra); (d) interações físico-químicas, que ocorrem antes de o paciente entrar em contato com as

substâncias, causadas pela temperatura, agitação, pH, inativando ou aumentando o efeito terapêutico (OLIVEIRA, 2009; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020).

É importante ressaltar as interações que ocorrem entre fármacos e alimentos e até mesmo com o álcool, pois, por serem muitas vezes habituais na dieta do indivíduo, passam despercebidas e subjugadas, podendo gerar grandes problemas. As interações podem interferir na biotransformação de nutrientes, na maioria dos casos, a administração do medicamento junto à refeição traz alguns benefícios, como redução dos danos estomacais pós-desintegração, favorecer uma melhor absorção dependendo das propriedades físico-químicas do fármaco, ou manter as concentrações plasmáticas do fármaco estáveis, o qual poderia ser destruído pelo pH do meio. Porém, em determinados casos, a presença do alimento no trato gastrointestinal pode levar ao atraso do esvaziamento gástrico, favorecer uma absorção tóxica elevada, alteração de solubilidade do composto, assim como formação de precipitados e quelatos. O consumo simultâneo com o álcool desencadeia apenas efeitos maléficos, por interferir no processo de biotransformação de substâncias, atuação em receptores neurológicos que alteram as características sensitivas e motoras, além de causar hepatotoxicidade, muitas vezes letal (LOMBARDO; ESERIAN, 2014).

Um dos casos de maior alarme no quesito interação medicamentosa é a interação com antibióticos. Por ser uma das classes mais utilizadas nos tratamentos, cerca de 12% das prescrições nos ambulatorios, impedem a proliferação de bactérias ou levam à morte. É uma classe abrangente e eficaz, estudada desde o início dos avanços medicinais por combater microrganismos resistentes patológicos. O risco da associação entre antibióticos é alto devido ao grande potencial de ação e espectro que a maioria possui. Sendo assim, a dose e a via de administração são de suma importância na escolha da associação medicamentosa para obtenção de um melhor efeito terapêutico. Há ocorrência de muitos casos de prescrições que apresentam interações medicamentosas na mesma receita, com posologias inapropriadas. A escolha de antibióticos que maximizem os efeitos desejados e minimizem os efeitos colaterais deve ser analisada de acordo com o perfil do paciente a partir de exames e observação de respostas aos medicamentos associados. Assim o risco de interação diminui. (HOEFLE, 2005; FONSECA, 2008).

Algumas consequências dessas interações são o alto risco de nefrotoxicidade, retardamento da excreção do antibiótico, arritmia vascular, hipo ou hiperglicemia dentre outros. Gerando desconforto e ocasionando doenças coexistentes. Consequentemente um tempo de internação nos hospitais mais longo que o previsto, os gastos aumentam e novos medicamentos também. O profissional farmacêutico atuando clinicamente, pode estudar esses medicamentos e suas associações, sendo capacitado para orientar o paciente e a equipe médica para prover melhorias no tratamento do indivíduo, ajudando também em casos futuros semelhantes (NEVES; COLET, 2015).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a ação das principais interações com antibióticos em pacientes no sentido de minimizar os efeitos colaterais.

Objetivos específicos

Identificar medicamentos e alimentos com potencial de interação. Verificar a incidência de casos em hospitais. Comparar o aumento de efeitos colaterais quando há patologias simultâneas.

METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica, ou revisão de literatura, buscando mostrar o problema e as medidas preventivas a partir de referências publicadas. Contudo, o método é o conjunto de atividades que permitem alcançar o objetivo proposto, determinando possíveis erros e auxiliando na elaboração do projeto (GIL, 2002; LAKATOS; MARCONI, 2003).

Baseia-se em caráter descritivo, e de natureza qualitativa, desenvolvida por meio de artigos acessados nas bases de dados da SCIELO e portal CAPES e diversas pesquisas bibliográficas para esta revisão.

Utilizaram-se como critérios para a seleção de artigos que continham as palavras-chaves: *interação medicamentosa*, *medicamentos alopáticos*, *automedicação*, foram usadas isoladamente e em combinação na pesquisa, tendo como critério de inclusão: Estar publicado em português, disponível online na íntegra e gratuitamente, e ser publicado no recorte temporal compreendido entre 1994 a 2020.

Os procedimentos para realização desse trabalho obedeceram às seguintes etapas: levantamento bibliográfico, busca de matérias sobre o assunto, leitura analítica, seleção, resumo e arquivamento das informações pertinentes, seguidas de interpretação de todas as informações coletadas. A partir da análise de uma lista de referências e artigos de revisão, foram selecionadas as mencionadas e mais características sobre o assunto proposto.

Os estudos abordaram assuntos sobre as possíveis interações entre medicamentos alopáticos. O trabalho foi realizado de acordo com as normas da ABNT e especificação do Curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos relacionados, analisamos diversas opiniões que se complementam em um consentimento final que visa o bem-estar do paciente.

Interações fármaco-nutriente e fármaco-álcool:

Segundo Farina e Polleto (2010) a classe antimicrobiana tem maior enfoque nas interações com alimentos, interferindo diretamente na absorção de nutrientes dependendo do horário de administração, o que determina a eficácia ou não do medicamento e se a nutrição do paciente será afetada por ele.

Algumas das principais classes de antibióticos desse estudo são:

- Penicilinas (exceto amoxicilina) tem ação diminuída com interação alimentar;
- Cefalosporinas tem efeito retardado, porém não altera efetividade;
- Tetraciclinas tem ação reduzida com alguns minerais que proporcionam formação de quelatos insolúveis;

Os autores Moura e Reyes (2002) concluem que a administração via oral é a mais utilizada devido a praticidade. Porém, o paciente deve estar ciente das possíveis consequências, como interações entre fármacos e alimentos, que no caso irão utilizar do mesmo metabolismo de primeira passagem para a biodisponibilidade. Lembrando que o estado nutricional deve estar em equilíbrio para obter sucesso no tratamento (para melhor desempenho farmacocinético e dinâmico), já que o uso de antibióticos geralmente é mais agressivo ao organismo. Além da falta de orientação ou adesão correta em casa, nos hospitais os índices são alarmantes, pois os horários entre as administrações de medicamentos e refeições servidas dificilmente passam por uma supervisão. Enquanto alguns fármacos são dependentes dessa interação para agir da melhor forma, outros deveriam ter no mínimo um intervalo de uma hora para obter um bom desempenho. Alguns exemplos são citados como:

- Rifampicina: necessita de um intervalo de 2h antes ou 3h após as refeições para não retardar o esvaziamento gástrico e diminuir absorção assim como a ampicilina, que necessita de um intervalo de 1h antes ou 2h após.
- Ciprofloxacina e tetraciclina: precisam de um intervalo de 2h antes ou 3h depois, caso contrário diminuem a absorção por complexação de cátions divalentes em alimentos como leite, iogurte e outros ricos em Fe, Mg, Ca.
- Isoniazida: necessita ser administrada com estômago vazio para evitar aumento de pH gástrico e diminuição de solubilidade e absorção.

Além dos alimentos, as interações com álcool e os danos causados por este, também mostram altos índices. Em alguns casos pode acarretar na diminuição ou na falha do efeito terapêutico (Quadro 1). Em contrapartida, também pode agravar a situação do paciente, sendo classificada em 5 escalas de gravidade, onde 1 é a mais perigosa com consequente decréscimo.

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

Quadro 1. Efeitos colaterais em decorrência das interações medicamento-álcool.

Fonte: Lança (2014).

O artigo de Lança (2014) relata detalhadamente algumas dessas interações. Cerca de 24% de aumento em efeitos adversos provém dessas reações. Um antibiótico muito utilizado principalmente em ambulatorios, sujeito a esses riscos é o metronidazol, classificado como interação de gravidade três (moderada- potencialmente grave), responsável por efeitos indesejados como náuseas, cólicas, cefaleias e rubor. A eritromicina tem seu efeito comprometido por retardar o esvaziamento gástrico (via oral), e aumentar os níveis alcoólicos no sangue pela administração endovenosa (Quadro 2).

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

Quadro 2. Classificação da gravidade das interações com álcool.

Fonte: Lança (2014).

Interações entre antibióticos e outros fármacos:

A classe antimicrobiana é extremamente ampla e complexa, importante para as considerações em interações medicamentosas, já que está presente na maioria das prescrições, principalmente hospitalares, por estabelecer o controle microbiano no organismo e evitar infecções de leves a perigosas. Mediante aos conceitos de Zanini; Oga e Carvalho (2002) sobre as associações desta classe, encontram-se os principais antibióticos mais comumente utilizados, e seus riscos e benefícios (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002). Dependendo dos receptores e sítios de ligação, os fármacos podem ter respostas diferentes das que teriam sozinhos, assim como mostram algumas associações:

Penicilinas juntamente com gentamicina possuem relação sinérgica benéfica de alta eficácia para endocardites. Diferentemente da associação de gentamicina com cloranfenicol que causa diminuição de eficácia de uma ou ambas as drogas. Com eritromicina a síntese proteica é inibida interferindo na ação; diminuem efeito de anticoncepcionais; aumenta a toxicidade de metotrexato; com lítio aumenta a quantidade de sódio no sangue; com diuréticos há um aumento de potássio na circulação; com clavulanato associação benéfica para melhor efeito terapêutico.

- Anfotericina B, clindamicina, ciclosporina interagindo com aminoglicosídeos são nefrotóxicas; anfotericina B também potencializa o efeito do aciclovir.
- Betalactâmicos interagem com trimetropina de forma sinérgica.
- Cefalosporinas com penicilinas geram antagonismo com furosemda nefrotoxicidade.
- Ciprofloxacino com antiácidos (Mg/Al/Ca) num intervalo de quatro horas diminui a absorção.
- Clindamicina com anti-inflamatórios, riscos de efeitos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC); com eritromicina disputam pelo sítio de ligação; com relaxantes musculares potencializa e prolonga o efeito.
- Cloranfenicol associado a tetraciclina e penicilinas gera antagonismo; com barbitúricos potencializa o efeito destes, e diminui o próprio efeito; com anticoagulantes aumenta o risco de hemorragias; com fenitoína e paracetamol gera toxicidade.
- Eritromicina com carbamazepina gera toxicidade; com lincomicina causa antagonismo;
- Levofloxacina com haloperidol gera efeito aditivo e causa arritmia; com insulina R, pode gerar hipo ou hiperglicemia.
- Metronidazol junto a anticoagulantes aumentam os índices de hemorragia; com a clindamicina gera sinergismo.

- Norfloxacin com antiácidos (Mg/Al) diminui a absorção.
- Neomicina potencializa o efeito de anticoagulantes; diminui a absorção de vitamina B12.
- Sulfametoxazol + trimetopina com amiodarona, claritromicina, amitriptilina, fluconazol gera cardiotoxicidade e arritmia, com efeito aditivo.
- Tetraciclina com antiácidos prejudicam absorção; decai o efeito de anticoncepcionais orais; ferro danifica a absorção intestinal; com barbitúricos gera sobrecarga hepática.
- Tobramicina aumenta concentração de miconazole (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

Os antibióticos, por causa da sua alta potência, também interferem com os anticoncepcionais orais, inibindo completa ou parcialmente o efeito destes. A consequente destruição da microbiota intestinal causada por antimicrobianos age diretamente no metabolismo dos anticoncepcionais que perdem a liberação de estrogênio decorrente de enzimas. Portanto, é necessária outra forma de prevenção contraceptiva durante o tratamento (AMADO; CARNIEL; RESTINI, 2011).

Principais interações com antibióticos em hospitais:

De acordo com os estudos apresentados na tese de Moura (2010), nos hospitais, devido à grande quantidade de associações nos tratamentos de pacientes que passam alguns dias internados, os efeitos colaterais e falhas terapêuticas provenientes das interações são um dos maiores problemas enfrentados, podendo chegar a 70% dos eventos. Geralmente por falta de conhecimento e orientação da equipe.

Complementando tal assunto, os principais antibióticos utilizados em grande escala hospitalar, além dos já citados acima, foram listados no Guia prático das interações medicamentosas de Oliveira (2009). Alguns com uso exclusivo em hospitais como:

- Cefazolina com varfarina (grau moderado) aumenta risco de hemorragias.
- Imipenem + cilastatina interage com ácido valpróico (grau maior) diminuindo a ação do efeito anticonvulsivante do ácido valpróico; com ganciclovir (grau maior) gera convulsão; associado a ciclosporina (grau moderado) causa neurotoxicidade.
- Linezolida com antidepressivos, metildopa, carbidopa é contraindicado por exercer função potencializadora, com risco de síndrome serotoninérgica; com rifampicina (grau moderado) diminui eficácia.
- Meropenem e ácido valpróico (grau maior) diminui eficácia quanto a convulsões.
- Oxacilina reage a contraceptivos diminuindo a eficácia hormonal.

- Piperacilina + tazobactam com bloqueadores neuromusculares (grau maior) podem causar paralisia e depressão respiratória; associado a metotrexato aumenta toxicidade.
- Vancomicina com gentamicina (grau maior) e amicacina (moderado) gera nefrotoxicidade; interage com metformina aumentando hipoglicemia; com varfarina podem ocorrer sangramentos; com cefuroxima ocorre nefrotoxicidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, a partir desse levantamento de informações, que as interações com antibióticos são de extrema importância, ou seja, tem um impacto significativo na eficácia e na segurança do tratamento, exigindo análises sobre comorbidades pré-existentes, uso de medicamentos e outras substâncias anteriores antes de iniciar o tratamento desejado ou garantir a sua continuidade.

Os pontos negativos dessas interações medicamentosas, na maioria das vezes, superam os pontos positivos por diminuir a absorção tanto de nutrientes como de fármacos, acarretando na inibição do efeito e gerar um mau desempenho funcional no organismo. Em contrapartida, essas interações podem aumentar a absorção, potencializando efeitos previstos ou adversos, resultando em toxicidade e piora do quadro clínico com mais tempo de internação, mais problemas de saúde e custos que poderiam ser evitados.

Isso ressalta a preocupação na utilização destes fármacos, que dependem de uma série de conhecimentos e adequações desde a prescrição até a administração, passando por vários profissionais capacitados e orientados para então dispensar e administrar da forma mais segura possível, conhecendo os riscos iminentes e, assim, transmitir todas as informações necessárias para a garantir a eficácia do tratamento, sendo que o paciente também deve exercer seu papel e seguir corretamente os cuidados passados a ele.

Muitos efeitos adversos acontecem como se fossem parte natural do processo da farmacocinética, quando, na verdade, deveriam ser entendidos como resultado de uma interação e não simples consequência.

Neste ponto se evidencia a necessidade da farmácia clínica especializada nos hospitais, para junto com os médicos e enfermeiros poder desempenhar mais especificamente a função de monitorar o quadro completo do paciente e a melhor terapêutica a seguir. Assim como em drogarias na hora da dispensação, orientando o cliente a seguir as recomendações para seu bem-estar e minimizar as possíveis reações adversas aos medicamentos. Contudo, depende de os estabelecimentos disponibilizarem mais treinamentos, informações de fácil acesso e programas educativos.

REFERÊNCIAS

AMADO, Letícia; CARNIEL, Talita; RESTINI, Carolina. Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionando à prática de automedicação. **ENCICLOPEDIA BIOSFERA**, v. 7, n. 13, 2011.

ARAÚJO, C.B. B.et al. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobiano em hospitais. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 1, p. 17-29, 2020.

FARINA, L.O.; POLETTO, G. Interações entre antibióticos e nutrientes: uma revisão com enfoque à saúde. **Visão acadêmica**. Curitiba, Jan/Jun 2010, p 91-97.

FONSECA, A.L. da. **Interações Medicamentosas**. 4. ed., Rio de Janeiro: EPUB, 2008.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo, 2002, p 59-87.

HANSTEN, P.D.; HORN, JR. **Drug interactions monographs**. Vancouver, Applied Therapeutics Inc, 1996.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS–FTN**, v. 1, p. 1-4, 2005.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M.A. **Fundamentos da metodologia científica**. São Paulo, 2003, p 44-70.

LANÇA, Teresa Martins Nobre. **Interações medicamentos–Álcool com relevância clínica no ambulatório**. 2014. Dissertação de Mestrado. Egas Moniz School of Health & Science (Portugal).

LEITE, J. M. da S., et al. Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 177-195, 2020.

LEITE, J.M .da S., et al. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos no setor de infectologia de um hospital universitário. In: **Anais do II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. 2017.

LOMBARDO, Márcia; ESERIAN, Jaqueline Kalleian. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. **Fármacos**, v. 26, n. 1, p 188-192, 2014.

MOURA, C.S. **Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção**. Belo Horizonte- MG, 2010, p16-64.

MOURA, Mirian Ribeiro Leite; REYES, Felix Guillermo Reyes. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista de nutrição**, v. 15, p. 223-238, 2002.

NEVES, C.; COLET, C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 2, p. 65-71, 2015.

OGA, S.; BASILE, A.C.; CARVALHO, M. F. **Medicamentos e suas interações**. Atheneu. São Paulo, 1994.

OGA, S; BASILE C., A; CARVALHO, M. F. **Interações Medicamentosas**. Editora Atheneu, São Paulo, 2002.

OLIVEIRA, H. C. Guia prático das interações medicamentosas dos principais antibióticos e antifúngicos utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller. **Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM)**, Cuiabá-Mato Grosso, 2009.

ZANINI, A.C.; OGA, S. Farmacologia Aplicada. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994.