

Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo

Factors related to prescriptions of antibiotics in a public pharmacy in the Western region of the city of São Paulo

Paola Nicolini¹
Jorge Willian Leandro Nascimento¹
Karin Vicente Greco²
Fabianna Gatti de Menezes¹

Abstract *The use of antibiotics in the treatment of established infections for inhibiting or abolishing the growth of microorganism is very common. The risks related to their use include side effects, drug resistance and potential drug-drug interactions. A structured questionnaire was applied to patients in order to collect information about their understanding of the treatment and of how to use the antibiotic. As to the profile of the patients, 38.3% are younger than 18 years and most are females. One third does not understand the diagnosis or prescribed dosage and most of the patients had consulted with the general practitioner. Prescriptions of generic drugs continue rare, probably due to the physicians' resistance to prescribe this kind of medication. About 8% of prescriptions involved drug-drug interactions. Many treatments are compromised due to the lack of information provided to the patient or to drug-drug interactions. The efficiency of a treatment depends on all health professionals involved, who need to be adequately trained for providing effective pharmacy care.*

Key words *Antibiotic, Pharmacy care, Drug-drug interaction*

Resumo *Os antibióticos são comumente utilizados para melhorar uma infecção estabelecida e possuem a finalidade de eliminar ou impedir o crescimento bacteriano. Os riscos mais importantes relacionados ao seu uso são: reações adversas, resistência bacteriana e possíveis interações medicamentosas. Foram realizadas entrevistas com os pacientes para observar o entendimento dos mesmos sobre o uso do antibiótico e tratamento. 38,3% dos pacientes são menores de 18 anos e a maioria é do sexo feminino. Um terço não compreende diagnóstico ou posologia e a maioria consultou-se com um clínico geral. Ainda há resistência na prescrição do nome genérico. Cerca de 8% das receitas continham interação medicamentosa. Grande parte dos tratamentos pode estar comprometida pelo não entendimento do paciente ou presença de interação medicamentosa. A eficácia do tratamento depende de todos os profissionais de saúde, sendo necessário treinamento a esses profissionais tanto para conhecimento próprio quanto para atenção farmacêutica.*

Palavras-chave *Antibiótico, Atenção farmacêutica, Interação medicamentosa*

¹Departamento de Saúde, Centro Universitário Nove de Julho. Av. Dr. Adolfo Pinto 109, Barra Funda. 01156-050 São Paulo SP. paola_nicolini@yahoo.com.br

²Departamento de Fisiopatologia Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde¹, as infecções causam 25% das mortes em todo o mundo e 45% nos países menos desenvolvidos.

A administração de antibióticos dá-se com a finalidade de eliminar ou impedir o crescimento de um agente infeccioso sem danos ao hospedeiro. Essa ação pode ocorrer através de vários mecanismos: a) interferência na síntese da parede celular do microorganismo, comprometendo os peptidoglicanos estruturais, por exemplo, penicilinas, cefalosporinas, a vancomicina e a bacitracina, b) comprometimento na síntese de proteínas bacterianas: os aminoglicosídeos, as tetraciclina, a eritromicina, entre outros e c) inibição da síntese de ácidos nucléicos: o metronidazol, as quinolonas, a rifampicina, as sulfonamidas e trimetoprima².

Mais de 50% das prescrições de antimicrobianos se mostram inapropriadas, dois terços dos antimicrobianos são usados sem prescrição médica em muitos países, 50% dos consumidores compram o medicamento para um dia de tratamento e 90% compram-no para um período aproximado de três dias³. Os antimicrobianos correspondem a aproximadamente 12% de todas as prescrições ambulatoriais⁴, sugerindo um gasto aproximado de 15 bilhões de dólares ao ano com esses medicamentos.

O uso desenfreado de antibióticos sem uma cuidadosa avaliação das suas indicações apropriadas pode levar ao crescimento de cepas resistentes, ou seja, acarretar numa mutação seletiva.

Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de antibióticos; também são limitados os dados sobre o uso desses agentes em hospitais. Por exemplo, um estudo realizado em hospital universitário de Porto Alegre (Rio Grande do Sul) relatou que quando existem novas alternativas terapêuticas disponibilizadas em hospitais, o uso de antibióticos antigos decresce⁵. Segundo Bricks⁶, é preciso desenvolver novos métodos de diagnóstico das doenças infecciosas, bem como educar médicos e leigos sobre o uso criterioso desses medicamentos.

A resistência tem sido especialmente estudada para tratamentos pediátricos e doenças infecciosas em geral⁷ e nos hospitais tem sido tratada com mais cuidado uma vez que o uso de antibióticos é amplo e pode desencadear infecções severas e cruzadas⁸.

Além da resistência aos antimicrobianos, a presença de reações adversas constitui outro pro-

blema grave de saúde pública, causando hospitalização, aumento do tempo de internação e podendo até levar a óbito. Os antibióticos participam de uma das classes de medicamentos mais consumidas e se destacam pela maior incidência de reações adversas; tais reações poderiam ser evitadas através de programas de farmacovigilância⁸.

Entre os exemplos de reações adversas comuns ao uso de antibióticos, temos: diarreia⁹; arritmia relacionada ao uso de macrolídeos e fluoroquinolonas¹⁰; mielossupressão por trimetoprima; as tetraciclina podem agravar insuficiência renal e produzir diarreia; aminoglicosídeos são ototóxicos e nefrotóxicos, entre outras².

Além das reações adversas, outro fator relevante na análise crítica das prescrições são as interações medicamentosas, por exemplo, tetraciclina potencializa o efeito de varfarina e ao ser administrada com leite ou derivados forma quelatos com cátions divalentes como o cálcio¹¹. Já o uso concomitante de antimicrobianos e contraceptivos orais pode resultar em perda de eficácia contraceptiva e, conseqüentemente, uma gravidez inesperada¹².

Para tentar minimizar todos esses problemas que estão relacionados ao uso inadequado de antibiótico, uma das medidas seria esclarecer dúvidas do paciente e garantir que este tenha a total compreensão da administração adequada e segura. A eficiência das ações de assistência farmacêutica está seriamente comprometida pelos baixos níveis de compreensão dos pacientes e pela dificuldade de acesso. O acesso a medicamentos e seus serviços é indispensável às ações de saúde e um direito do cidadão segundo a política de medicamentos e a legislação brasileira. A prática da atenção farmacêutica auxilia no entendimento do tratamento pelo paciente¹³.

No caso de antibióticos, o paciente deve ter o conhecimento da duração do tratamento e do intervalo entre as administrações, garantindo que haja adesão completa ao tratamento, para que não haja diminuição da concentração plasmática, ou ainda ocorra ineficácia do fármaco e surgimento de resistência bacteriana². Em estudo recente realizado com base nos indicadores de uso de medicamentos da Organização Mundial da Saúde, foi observado que a assistência prestada ao paciente é insuficiente; sendo assim, estudos qualitativos são necessários para uma avaliação dos diversos fatores envolvidos em dispensação de medicamentos¹⁴.

Considerando que a prevalência das infecções e o conseqüente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de pres-

crição, relacionadas à incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico, podendo acarretar em aumento dos problemas relacionados ao uso de medicamentos, e que o desconhecimento pelo paciente pode inviabilizar o tratamento, o objetivo deste estudo é analisar prescrições de receitas contendo antibióticos e que tenham sido emitidas pelo Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo quanto aos padrões de uso e possíveis interações medicamentosas.

Materiais e métodos

Foi aplicado questionário previamente elaborado sobre o uso de antibióticos em uma unidade de farmácia pública, da região Oeste de São Paulo, SP. Os pacientes com prescrição foram entrevistados após autorização dos mesmos, sob a supervisão do farmacêutico responsável pela unidade. Quanto aos dados relacionados a pacientes menores de 18 anos, a entrevista foi realizada com o responsável.

Na entrevista, foram avaliadas as variáveis: faixa etária, prescritor (especialidade médica), número de medicamentos prescritos, conhecimento do paciente com relação à doença e à posologia, número de prescrições com nome genérico e possíveis interações medicamentosas a partir das prescrições apresentadas pelos pacientes.

A análise dos resultados foi realizada através do programa EpiInfo.

Resultados

No estudo, foram entrevistados 149 pacientes, sendo que 57 (38,3%) possuem idade até 18 anos, 27 (18,1%) têm idade entre 19 e 30 anos, 32 (21,5%) estão entre 31 e 50 anos e 33 (22,1%) possuem idade acima de 50 anos (Figura 1). Cerca de 54,4% desses pacientes são do sexo feminino e 45,6%, do sexo masculino.

Foi observado na Tabela 1 que em aproximadamente 30% dos casos o tratamento com antibiótico pode estar comprometido, pois parte dos pacientes desconhece o diagnóstico da sua doença (10,74%), outros não entendem a poso-

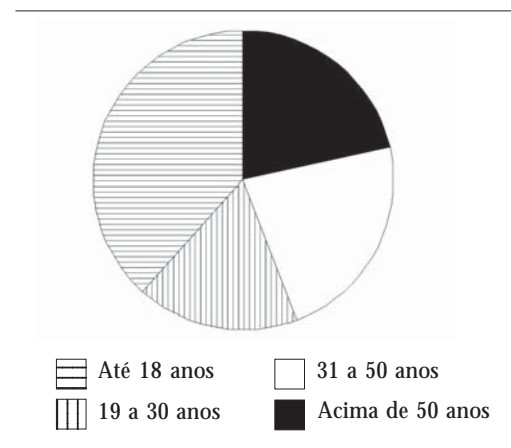


Figura 1. Distribuição das faixas etárias dos pacientes entrevistados com prescrição de antimicrobianos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.

Tabela 1. Descrição do entendimento do tratamento pelo paciente (diagnóstico e posologia) de acordo com sexo e idade, prescrições obtidas em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.

		Não entende diagnóstico	Não entende posologia	Não entende ambos
Mulheres	até 18 anos	4,54%	18,18%	-
	19 a 30 anos	16,00%	8,00%	13,33%
	31 a 50 anos	17,39%	13,04%	-
	acima de 50 anos	20,00%	25,00%	10,00%
Homens	até 18 anos	5,71%	17,14%	-
	19 a 30 anos	8,33%	25,00%	-
	31 a 50 anos	-	33,00%	-
	acima de 50 anos	30,77%	23,00%	7,69%

logia do antibiótico (15,44%) e uma pequena parcela desconhece tanto o diagnóstico quanto a posologia (3,36%).

A população acima de 50 anos, tanto homens quanto mulheres, constitui parte da amostra que menos entende do diagnóstico e da posologia prescrita na receita.

Complementando o perfil do provável tratamento comprometido, foi verificado que a maior parcela dos pacientes que desconhece o diagnóstico fez consulta em clínica geral (Figura 2).

Analisando-se a prescrição dos antimicrobianos pelo nome do princípio ativo, pode-se observar que quanto mais medicamentos são prescritos por receita, maior é a porcentagem de receitas que não são prescritas pelo nome genérico (Tabela 2). No caso das receitas com apenas um medicamento prescrito, todas continham o nome genérico (100,0%); porém, quando havia três medicamentos na receita, a prescrição por nome genérico diminuía para 60,9%, sendo que este número diminuía ainda mais (50,0%) quando o total de medicamentos em uma só receita atingia a seis medicamentos.

Pediatria e ortopedia são as especialidades

médicas com maior número de prescrições com nome comercial de medicamentos, sendo odontologia e ginecologia as áreas que menos prescrevem por nome comercial (Tabela 2).

Com relação às classes de antimicrobianos, as mais prescritas na rede pública foram as penicilinas (51,7%), seguidas das cefalosporinas (39,6%), sendo as menos prescritas, os aminoglicosídeos (Figura 3).

Comparando-se os medicamentos prescritos na mesma receita, observou-se que em aproximadamente 8% dos casos houve presença de interações medicamentosas e em duas receitas ocorreu mais de uma interação. Destas interações, cerca de 57,1% são classificadas como interação de baixa gravidade (diclofenaco com ácido acetilsalicílico e furosemida com ácido acetilsalicílico) e cerca de 42,9% são consideradas de gravidade moderada (norfloxacino com diclofenaco, ciprofloxacino com diclofenaco e ranitidina com anlodipino), não sendo observadas interações de alta gravidade.

Foi verificado também que houve uma interação (16,67%) intencional e sinérgica, a saber, claritromicina e omeprazol.

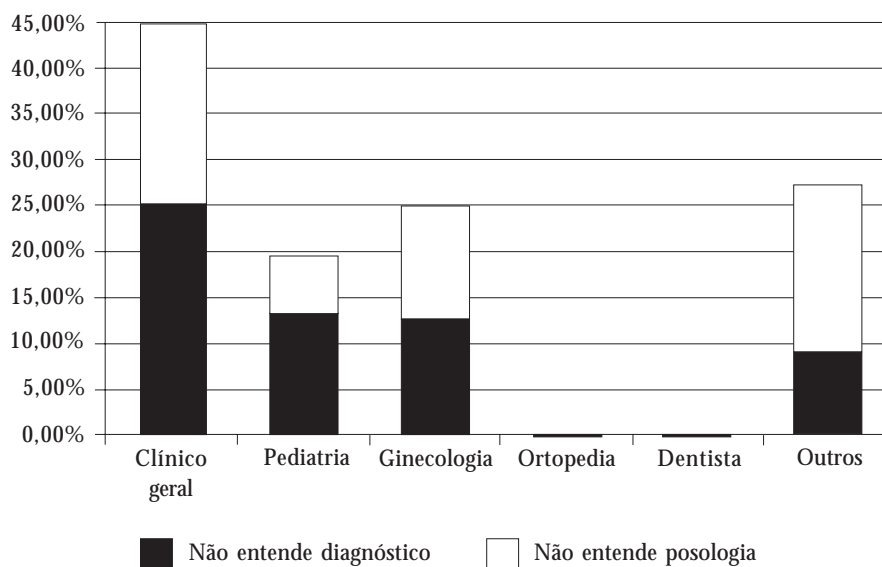


Figura 2. Relação entre o entendimento da receita por pacientes (indicação e posologia) e a especialidade médica ou odontológica responsável pela prescrição, em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.

Tabela 2. Descrição da relação entre especialidades médicas, odontológicas e prescrição por nome genérico ou não.

Prescritor	Medicamento em nome genérico	
	Sim	Não
Clínico geral	53	14
% do especialista	79,1	20,9
% do total	47,75	35,9
Traumatologista/Ortopedista	3	3
% do especialista	50	50
% do total	2,7	7,69
Dentista	5	1
% do especialista	83,33	16,67
% do total	4,5	2,56
Pediatra	32	14
% do especialista	69,56	30,44
% do total	28,83	35,91
Pneumologista	2	0
% do especialista	100	-
% do total	1,81	-
Ginecologista	5	1
% do especialista	83,33	16,67
% do total	4,5	2,56
Outros	11	6
% do especialista	64,7	35,3
% do total	9,91	15,36
Total	111	39
	74,49	25,51
	100	100

Discussão

O estudo mostrou que a antibioticoterapia pode estar comprometida pela falta de entendimento de diagnósticos, posologia ou ambos. Estudos anteriores mostraram que muitos pacientes têm dificuldade no entendimento do tratamento, pois alguns prescritores não lhes falam a respeito do diagnóstico, não informam sobre quais drogas serão utilizadas e seus efeitos adversos, não deixam claro como utilizar os medicamentos e, na maioria das vezes, as prescrições são ilegíveis¹⁵, além do fato de não haver uma assistência farmacêutica que proporcione as informações necessárias para a completa adesão do paciente e faça um acompanhamento farmacoterapêutico destas prescrições.

Foi observado que a maioria dos pacientes que não entendia o tratamento tinha sido atendida por um clínico geral, o que nos mostra a dificuldade de um bom atendimento primário.

Na prática clínica, muitos tratamentos são comprometidos por uma série de fatores, entre eles, o pouco tempo para se realizar a consulta e a falta de conhecimento e educação continuada dos médicos e de toda equipe de saúde. Mudanças de hábitos dos profissionais poderiam melhorar essa situação, porém a dificuldade existe, assim como é evidenciada em diversas pesquisas e publicações¹⁶.

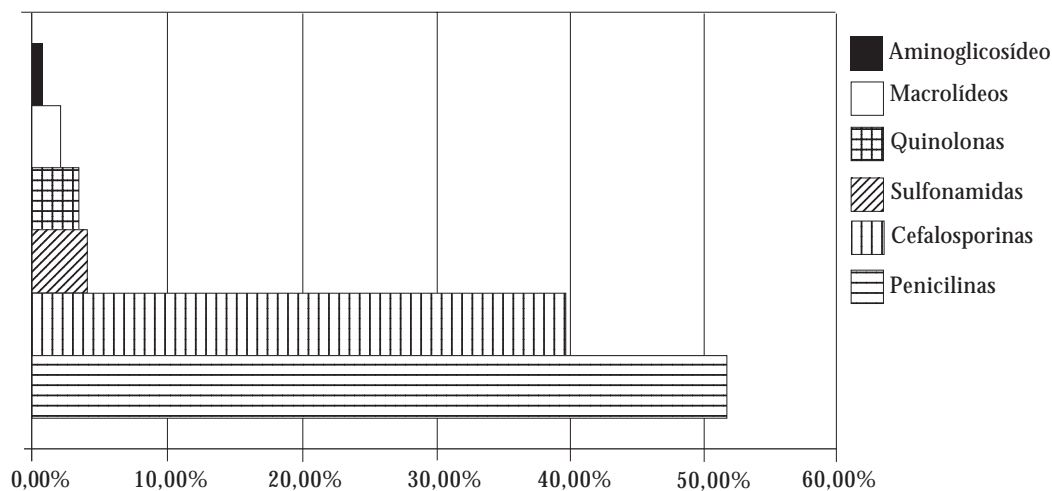


Figura 3. Descrição da porcentagem das principais classes farmacológicas de antimicrobianos presentes nas prescrições de pacientes atendidos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.

Todas as dificuldades dos médicos em conjunto com a falta de entendimento dos pacientes explicam as elevadas taxas de resistência bacteriana¹⁶; porém, a escolha do antibiótico correto também pode influenciar. Durante a Conferência Européia sobre Uso de Antimicrobianos, em 2001, David Byrne assegurou que o problema da resistência microbiana não vai ser contornado pelo contínuo desenvolvimento de novos fármacos, mas pela urgente preocupação com a imediata redução do uso desnecessário e inapropriado dos antimicrobianos¹⁷.

De acordo com este estudo, a penicilina foi a classe farmacológica mais prescrita, assim como em outros estudos anteriores também^{16,18,19}. O consumo predominante de penicilina faz parte das atuais recomendações da política de uso de antibióticos em atenção primária²⁰, pois reduz significativamente os custos com a saúde. Em estudo realizado na Itália, o uso correto da penicilina é muito eficiente¹⁸, mas o problema está no uso excessivo ou desnecessário de penicilinas²⁰, que contribui para o aumento da resistência bacteriana²¹.

A segunda classe farmacológica mais utilizada foram as cefalosporinas, diferentemente de outros estudos realizados, no qual as prescrições de cefalosporina de primeira geração nem foram mencionadas^{16,19,20}. O alto consumo de cefalosporinas deve ser motivo de preocupação, pois também causa resistência bacteriana, sendo que as cefalosporinas de primeira geração são menos preocupantes do que o uso das de segunda ou até de terceira e quarta gerações²⁰.

A prescrição pelo nome genérico nos serviços de saúde públicos do Brasil é obrigatória. De acordo com nosso estudo, ainda há grande resistência dos médicos em prescrever pelo nome comercial, pois cerca de 25% ainda o fazem. Comparando com outro estudo, realizado em Brasília, essa proporção foi semelhante: somente cerca de 73% dos médicos prescreviam os medicamentos pelo nome genérico.

Essa questão pode trazer mais problemas quanto ao acesso ao tratamento, pois se os medicamentos não são prescritos pelo nome genérico, não podem ser distribuídos gratuitamente para a população¹³, contribuindo para o fracasso da terapêutica.

Algumas interações medicamentosas foram constatadas nas receitas avaliadas, o que certamente pode diminuir a eficácia do tratamento, além de provavelmente causar riscos à saúde. Das interações de gravidade moderada observadas, podemos salientar o uso de ciprofloxacino e norfloxacino com diclofenaco. O uso concomitante

de antiinflamatórios não-esteroidais com fluoroquinolonas aumenta o risco de estimulação do sistema nervoso central e de convulsões^{22, 23}.

Outra interação de gravidade moderada verificada foi entre ranitidina e anlodipino, pois a ranitidina inibe o metabolismo do anlodipino pelo organismo²⁴.

A interação desejável observada foi a da claritromicina com omeprazol no uso ao combate de *Helicobacter pylori*. A claritromicina pode prolongar a concentração plasmática do omeprazol e este pode aumentar a absorção da claritromicina no estômago. A administração da claritromicina com omeprazol pode ser mais efetiva na erradicação de *Helicobacter pylori* do que na administração da claritromicina sozinha²⁵.

Conclusão

Através dos dados obtidos no estudo, pode-se concluir que a maioria das pessoas que procuram a farmácia pública para adquirir medicamentos antimicrobianos é do sexo feminino e com idade abaixo de 18 anos, ou seja, seus responsáveis é que fazem a aquisição.

Cerca de um terço das pessoas que usam antibióticos não compreendem suficientemente o tratamento para seu seguimento e, em sua maioria, são indivíduos maiores de 50 anos.

Pode-se observar também que, além do não entendimento da posologia ou do diagnóstico, boa parcela dos pacientes não foi assistida por um médico especialista, mostrando prováveis deficiências no atendimento primário à saúde.

As prescrições foram efetuadas com o nome do princípio ativo, porém ainda há resistência quanto ao uso de genéricos.

As penicilinas e cefalosporinas são as classes farmacológicas mais prescritas pelo sistema público de saúde, por serem financeiramente mais viáveis.

A presença de interações entre medicamentos prescritos na mesma receita foi evidenciada, o que se torna preocupante e mostra que os prescritores e demais profissionais da saúde ainda não estão atentos à temática das interações medicamentosas. Além desse ponto, cabe lembrar que os pacientes não foram questionados quanto à automedicação, outro fator que poderia estar influenciando na eficácia do antimicrobiano.

A falta de conhecimento sobre tratamento pelo paciente compromete a obtenção de resultados para melhora do quadro clínico. Enquanto os pacientes não forem devidamente informados

sobre todos os passos do tratamento, do diagnóstico até o seu término, comprometendo a adesão, cada vez mais doenças serão reincidentes e resistências bacterianas serão mais presentes.

A correta escolha do antibiótico e a explicação devida ao paciente são responsabilidade dos prescritores e demais profissionais da saúde. O farmacêutico é profissional capacitado para avaliar as prescrições, propor o uso racional de medicamentos e praticar a atenção farmacêutica, proporcionando informação e orientação imparcial sobre a utilização dos mesmos. Profissional esse que deve orientar a população não só quanto aos medicamentos prescritos, mas também os medicamentos de venda livre. Sendo assim, tanto ele quanto os demais profissionais dos centros de saúde primária devem ser treinados para dar a devida informação sobre as doenças e tratamentos e para diminuir a utilização inadequada de antimicrobianos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Colaboradores

P Nicolini é responsável pela coleta de dados e redação do artigo. JWL Nascimento e KV Greco são responsáveis pela revisão e FG de Menezes é responsável pela redação e revisão do artigo.

Referências

1. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Anti-infective drug resistance surveillance and containment. [acessado 2001 Mai 21]. Disponível em: <http://www.who.int/emc/amr.html>
2. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
3. Holloway Y. WHO activities to contain antimicrobial resistance and promote Drug and Therapeutic Committees. Geneva: World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy; 2003. [palestra]
4. Mccaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the Unites States. *JAMA* 1995; 273:214-219.
5. Castro MS, Pilger D, Ferreira, MBC, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário. *Rev. Saúde Pública* 2002; 36:553-558.
6. Bricks LF. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *J Pediatr* 2003; 79:107-114.
7. Dowell SF. Antimicrobial resistance: is it really that bad? *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 99-104.
8. Louro E. *Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados no setor de clínica médica do Hospital Universitário de Maringá – PR* [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2004.
9. Lembcke B, Kist M, Lentze MJ, Bruns MJ, Gesche J, Herrmann M, Gyr N. Antibiotic-associated diarrhea: therapeutic aspects and practical guidelines - an interdisciplinary approach to a common problem. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92: 809-816.
10. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, Leoni O. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia with antibacterial. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:31-40.
11. Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Vol. 1. São Paulo: Atheneu; 1999.
12. Correa EMC, Andrade ED, Ranali J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. *Rev Odontol Univ São Paulo* 1998; 12:237-240.
13. Naves JOS, Silver LD. Avaliação da assistência farmacêutica na atenção primária no Distrito Federal. *Rev. Saúde Pública* 2005; 39:223-230.
14. Santos V, Nitrini SMOO. Indicadores do uso de medicamentos prescritos e de assistência ao paciente de serviço de saúde. *Rev. Saúde Pública* 2004; 38:819-834.
15. Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:211-216.
16. Pedrera V, Schwarz H, Torre MP, Gil-Guillen V, Orozco D, Canelles JM. Análisis del consumo de antibioticos en la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:385-389.
17. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? *Uso Racional de Medicamentos* 2004; 1(4):1-6.
18. Arone F, Morrone LA, Bagetta D, Florio L, Lista MR, Bagetta G. Rational use of antibiotics in acute uncomplicated cystitis: a pharmacoepidemiological study. *J Chemother* 2005; 17:184-188.
19. Palcevski G, Ahel V, Vlahovic-Palcevski V, Ratchina S, Rosovic-Bazijanac V, Averchenkova L. Antibiotic use profile at pediatric clinics in two transitional countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:181-185.
20. Medina FJM, Gracia AS, Mora RM, López JS. Consumo de antibioticos (1993-1996) en la atención primaria de un área sanitaria con una tasa elevada de resistencias bacterianas. *Aten. Primaria* 1998; 21:451-457.
21. Prieto J, Calvo A, Gomez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:7-12.
22. Davey PG. Overview of drug interactions with the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:97-107.
23. Shrivastava MP, Makde SD, Paranjpe BD. Interaction of ciprofloxacin with diclofenac and paracetamol in relation to its epileptogenic effect. *Indian J Physiol Pharmacol* 1997; 41:164-166.
24. Baciewicz AM, Baciewicz FA Jr. Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am Heart J* 1989; 118:144-154.
25. Calabresi L, Pazzuconi F, Ferrara S, Di Paolo A, Tacca MD, Sirtori C. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. *Pharmacol Res* 2004; 49:493-499.

Artigo apresentado em 29/08/2006

Aprovado em 13/12/2006

Versão final apresentada em 13/12/2006