Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;30(3):285-289
ISSN 1808-4532

Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo

Santos, H.C.[1]; Ribeiro, R.R.[1]; Ferrarini, M.[2]; Fernandes, J.P.S.[1,2*]

[1]Universidade Camilo Castelo Branco (Unicastelo), São Paulo, SP, Brasil
[2]Universidade do Grande ABC (UniABC), Santo André, SP, Brasil.

Recebido 15/04/2009 / Aceito 18/01/2010

RESUMO

Interação medicamentosa é o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento por outros agentes. Dentre os fatores que resultam nas interações medicamentosas destacam-se a automedicação e a prática da polifarmácia. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de interações medicamentosas que ocorrem com fármacos que atuam no sistema nervoso central, suas possíveis consequências, bem como os motivos que propiciam tal situação. Foi realizado um estudo observacional transversal de 60 indivíduos da zona leste de São Paulo que utilizam medicamentos psicotrópicos, maiores de 21 anos e de ambos os sexos, por meio de um questionário entre junho e agosto de 2008. Os principais psicotrópicos utilizados pelos indivíduos foram benzodiazepínicos e antidepressivos (54 indivíduos), sendo que estes fármacos apresentam alto índice de interações medicamentosas. Cerca de 77% utilizam outros medicamentos em paralelo ao tratamento com psicotrópicos, sendo que destes apenas 35% o fazem com supervisão médica e 27% dos indivíduos utilizaram bebidas alcoólicas concomitantemente. As principais interações encontradas envolveram antidepressivos com benzodiazepínicos, antiulcerogênicos, anticonvulsivantes e álcool. Conclui-se que a automedicação e o uso inadequado de medicamentos são fatores que podem propiciar a ocorrência das interações medicamentosas encontradas, algumas com consequências graves.

Palavras-chave: Interações de medicamentos. Interações alimento-droga. Psicotrópicos. Assistência farmacêutica.

INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento por outro medicamento, alimentos, bebidas ou ainda por alguns agentes químicos ambientais (Oga et al., 2002; Miyasaka & Atallah, 2003). O resultado de tais reações pode ser prejudicial se a interação provoca aumento na toxicidade do fármaco afetado (Almeida et al., 1999). A presença de um grande número de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento das diversas patologias tem contribuído para a ampliação dos riscos de interações medicamentosas entre as pessoas que ingerem mais de um tipo de medicamento (Oga et al., 2002).

Dentre os fatores que resultam nas interações medicamentosas destacam-se a automedicação e a prática da polifarmácia, comuns entre os idosos e portadores de doenças crônicas, pois fazem uso de mais de um medicamento simultaneamente por longo período (Flores & Mengue, 2005). A ocorrência de interações medicamentosas e suas implicações clínicas despertam particular interesse nas áreas da neuro e psicofarmacologia, pois a prática da polifarmácia é muito freqüente nestas áreas, justificada pela dificuldade de diagnóstico das patologias que as envolvem (Oga et al., 2002; Miyasaka & Atallah, 2003). Portanto, é imprescindível o exercício da atenção farmacêutica no momento da dispensação de medicamentos (Bisson, 2007), principalmente de fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC), chamados psicotrópicos, já que a dispensação correta, com análise criteriosa dos fármacos que serão utilizados, podem prevenir possíveis interações danosas ao paciente.

A atenção farmacêutica é um modelo de prática desenvolvida no contexto de assistência farmacêutica que compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças e na promoção e recuperação da saúde (Ivama et al., 2002; Bisson, 2007). A atenção farmacêutica pode prevenir e identificar interações medicamentosas com consequências muitas vezes perigosas (Bachmann et al., 2006), constituindo parte essencial de um conjunto de ações dos profissionais de saúde definida como farmacoepidemiologia.

O objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento de possíveis interações medicamentosas que ocorrem com fármacos que atuam no SNC, suas possíveis consequências, bem como os motivos que propiciam tal situação.

Autor correspondente: João Paulo dos Santos Fernandes - Universidade do Grande ABC - Av. Industrial, 3330 – Bairro Campestre - CEP.09080-511 Santo André,SP,Brasil - Telefone: (11) 4991-9800 - e-mail:jpsfer@usp.br

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional de corte transversal através da coleta de dados por meio de um questionário composto por 12 questões abertas e fechadas, que buscaram avaliar medicamentos utilizados e possíveis substâncias (álcool, drogas e tabaco) que podem causar interações medicamentosas com fármacos que agem no SNC, além de outros dados (sexo, idade e nível de instrução). Tal questionário foi preenchido por 60 indivíduos de vários bairros da zona leste da cidade de São Paulo, no período de junho a agosto de 2008, em tratamento com medicamentos que atuam no SNC, sem restrição quanto ao sexo e maiores de 21 anos. A população de estudo foi assim escolhida devido ao acesso que têm ao serviço de atenção farmacêutica da Universidade Camilo Castelo Branco. Os sujeitos da pesquisa tiveram devida explicação dos objetivos do trabalho e deram consentimento através da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

O trabalho foi conduzido dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Camilo Castelo Branco sob protocolo de número 2041-2231/08.

RESULTADOS

Os sujeitos da pesquisa eram compostos em sua maioria por mulheres (80%). Dentre os indivíduos, 23% tinham entre 21 e 30 anos de idade, 20% entre 31 e 40 anos, 2% entre 41 e 50 anos, e 3% entre 51 e 60 anos de idade. A maioria (53%) eram indivíduos com mais de 60 anos de idade. Tal achado é importante pois idosos apresentam alterações decorrentes da senilidade (metabolismo e excreção, principalmente) que podem aumentar a possibilidade de interações medicamentosas (Oga et al., 2002; Bachmann et al., 2006).

Na amostra 43% dos indivíduos possuía grau de instrução com ensino médio completo, 20% tinham nível superior e 30% dos indivíduos apresentaram instrução de nível fundamental. Alguns indivíduos não possuíam qualquer nível de escolaridade (7%).

Os resultados obtidos com relação às principais classes de psicotrópicos utilizadas podem ser visualizadas na figura 1, sendo que 48% dos indivíduos pesquisados fazem tratamento com psicotrópicos por mais de 2 anos, e 77% já utilizaram estes fármacos concomitantemente com outros fármacos, sendo que destes, 35% procuraram a supervisão de um médico. As necessidades de utilização de outros medicamentos por esses indivíduos foram dores (57%), problemas gastrintestinais (19%), febre e quadros infecciosos (8%) e problemas cardiovasculares (11%). As classes de medicamentos utilizadas podem ser observadas na figura 2.

Obteve-se que 27% dos indivíduos relataram utilizar psicotrópicos em associação com bebidas alcoólicas, sendo que destes, 26% o fizeram diversas vezes. Uma discussão dos resultados e das possíveis interações encontradas é feita a seguir.

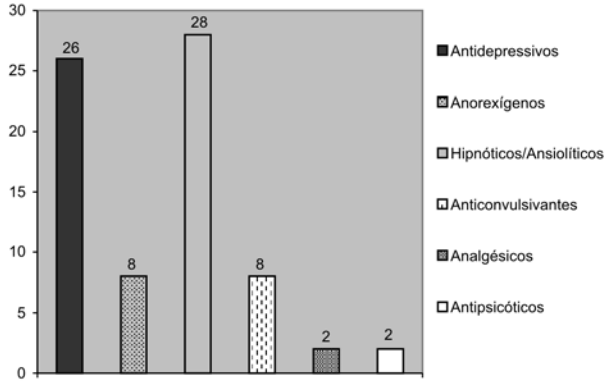

Figura 1: classes de psicotrópicos utilizadas por pacientes da região pesquisada, segundo classificação farmacoterapêutica principal.

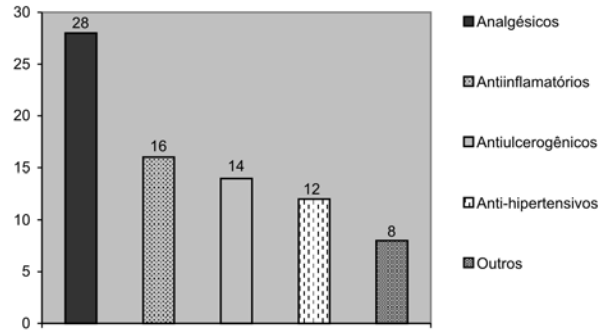

Figura 2: classes farmacológicas utilizadas pelos pacientes da região pesquisada em paralelo ao tratamento com psicotrópicos, segundo classificação farmacoterapêutica principal.

DISCUSSÃO

As classes de fármacos mais utilizadas pelos indivíduos pesquisados estão representadas na figura 1. Os antidepressivos utilizados constituiam-se por 18 inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e 8 tricíclicos. Entre os anorexígenos, 6 prescrições de sibutramina e 2 de anfepramona. Os hipnóticos/ansiolíticos encontrados foram todos benzodiazepínicos. Os anticonvulsivantes encontrados foram carbamazepina (3), fenitoína (2) e fenobarbital (2) e valproato (1). Como analgésicos, os opióides codeína e tramadol, e os antipsicóticos observados foram risperidona e haloperidol.

Pode-se observar que os benzodiazepínicos e os antidepressivos constam como os fármacos mais utilizados pelos pacientes, sendo 54 pacientes os usuários de tais compostos. A identificação das classes de fármacos utilizadas é fundamental, pois alguns grupos farmacológicos apresentam maior índice de interações medicamentosas possíveis, principalmente os benzodiazepínicos, anticonvulsivantes e antidepressivos (Bachmann et al., 2006; Spina & de Leon, 2007; Spina et al., 2008). Indivíduos que utilizam tais medicamentos devem receber acompanhamento farmacoterapêutico caso haja necessidade de utilizar qualquer outro medicamento, inclusive medicamentos de venda livre e alguns alimentos. Um exemplo clássico é a interação de antidepressivos inibidores da monoamina-oxidase (MAO) com alimentos

contendo tiramina, como queijos, vinhos e outros (Rapaport, 2007). A tiramina é uma amina simpatomimética que é rapidamente inativada no intestino pela MAO, que quando inibida pelos antidepressivos como fenelzina e moclobemida, possibilita o surgimento de crises hipertensivas pelo efeito vasoconstritor da tiramina (Brunton et al., 2007). Certamente essa importante interação levou à substituição de inibidores da MAO por outros antidepressivos mais eficientes e com menor índice de interações possíveis, como ISRS. Nesse estudo, não se observou pacientes em tratamento com inibidores da MAO.

A maioria dos entrevistados (48%) fazem tratamento com psicotrópicos por mais de 2 anos. Tratamentos de longa duração expõem mais o paciente a possíveis interações de importância clínica (Perucca et al., 1994), pois no decorrer do tratamento podem aparecer diversas condições clínicas que exigem a utilização de medicamentos, e estes devem ser criteriosamente analisados quando prescritos e dispensados. Muitos medicamentos de venda livre apresentam anti-histamínicos como princípios ativos, fármacos conhecidos pela sua atividade sedativa. A interação de tais compostos com outros sedativos, como benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, podem ocasionar sedação excessiva (Brunton et al., 2007).

Dentre os indivíduos entrevistados, 13 estavam fazendo uso concomitante de benzodiazepínicos com antidepressivos, associação muito encontrada em formulações para o tratamento da obesidade (Nappo et al., 1994). Essas interações envolveram amitriptilina e diazepam, e fluoxetina e diazepam. Alguns relatos na literatura mostram que a interação entre a amitriptilina ou fluoxetina e o diazepam pode provocar aumento nas concentrações séricas do benzodiazepínico, levando à a prejuízos psicomotores e na atenção (Marcolin et al., 2004). Isto porque o diazepam é substrato da isoenzima do citocromo P450 (CYP) 2C19, e muitos antidepressivos inibem esta isoforma, como é o caso dos fármacos anteriormente citados (Sproule et al., 1997; Bachmann et al., 2006). Esta interação parece mais significativa com o uso contínuo do antidepressivo. Portanto, é recomendável que o diazepam seja substituído por outro benzodiazepínico metabolizado por outras isoenzimas, como oxazepam ou temazepam (Bachmann et al., 2006). Os anticonvulsivantes são outra classe de fármacos que também apresentam alto risco de interações medicamentosas (Bachmann et al., 2006; Sandson et al., 2006), porém a frequência de uso foi menor.

Foi questionado aos entrevistados se estes faziam ou fazem uso de algum outro medicamento além do psicotrópico. Observou-se que 77% dos indivíduos responderam que fazem uso de outros medicamentos paralelamente ao tratamento com psicotrópicos. Destes, apenas 35% relataram utilizar esses medicamentos sob supervisão médica. Um dos entrevistados que informou fazer uso de um benzodiazepínico por cerca de 18 anos para tratamento de insônia, relatou ainda que usa mais cinco outros medicamentos de classes farmacológicas variadas, sendo que em sua maioria estes medicamentos não foram prescritos por um médico e nem utilizados com supervisão.

Os medicamentos utilizados por esses indivíduos foram agrupados em classes farmacológicas, citadas na figura 2. Pode-se observar que os analgésicos e antiinflamatórios são os principais grupos farmacológicos utilizados pelos pacientes em paralelo com psicotrópicos, mas também foram citados antiulcerogênicos e agentes cardiovasculares diversos. Em menor número, foram citados anticoagulantes, antilipidêmicos, antimicrobianos e outros compostos variados (enquadrados como "outros"). Alguns dos grupos farmacológicos citados pelos indivíduos apresentam potencial para interações com psicotrópicos, como os antiinflamatórios e anticoagulantes orais (que apresentam alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas); os antiulcerogênicos (cimetidina e omeprazol apresentam propriedades inibidoras enzimáticas, principalmente da CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6) (Bachmann et al., 2006). Os anticonvulsivantes são psicotrópicos que em sua maioria apresentam alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e podem competir com outros fármacos com a mesma propriedade. Tal fenômeno é conhecido como deslocamento protéico, e pode causar aumento da fração livre do anticonvulsivante, levando à toxicidade perigosa (Sandson et al., 2006). Além disso, muitos benzodiazepínicos e antidepressivos são substratos da CYP3A4 e CYP2D6, podendo causar toxicidade se associados com antiulcerogênicos (Andre et al., 2000).

Os pacientes que utilizaram outros medicamentos além do psicotrópico relataram principalmente um aumento na sonolência após a associação. Esse efeito foi descrito por indivíduos que fazem uso de antidepressivos associados a relaxantes musculares como a orfenadrina e o carisoprodol, presentes em formulações de venda livre destinadas a dores musculares. A orfenadrina e o carisoprodol são anticolinérgicos de ação central, e por isso causam sedação como efeito colateral (Brunton et al, 2007). A associação com antidepressivos também sedativos, pode causar sonolência exacerbada, que possivelmente compromete a função motora e atenção do indivíduo acometido (Sweetman, 2007).

Apesar de alguns entrevistados afirmarem não terem notado nenhuma reação perceptível após a associação, outras potenciais interações puderam ser identificadas. Uma delas foi a interação da fluoxetina com beta-bloqueadores (como propranolol, metoprolol e pindolol), que aumenta potencialmente o risco de toxicidade cardíaca, pois a fluoxetina é inibidora da CYP2D6, envolvida no metabolismo de muitos beta-bloqueadores (Bachmann et al., 2006). Em alguns casos relatados na literatura, esta associação levou à bradiarritmias e bloqueio atrioventricular total (Drake & Gordon, 1994). Para evitar tal complicação, é necessário monitorizar a terapia e preferencialmente utilizar beta-bloqueadores que não são substratos da CYP2D6. Outra interação encontrada foi entre risperidona e ranitidina. Esta interação pode ocasionar toxicidade pelo antipsicótico, pois a ranitidina causa inibição da CYP2D6, principal isoforma envolvida no metabolismo da risperidona (Bachmann et al., 2006; Spina & de Leon, 2007). Também foi identificada interação entre diazepam e omeprazol, já que este último é um potente inibidor enzimático da CYP2C19, envolvida no metabolismo de alguns benzodiazepínicos, aumentando desta forma a concentração sérica do sedativo e sua consequente toxicidade (Andre et al., 2000), e entre carbamazepina e paracetamol, já que a carbamazepina é um indutor enzimático das isoenzimas CYP e urinina 5'-difosfato

glicuronosil transferase (UDPGTase), acelerando a formação de metabólitos tóxicos do paracetamol (Miners et al., 1984; Marcolin et al., 2004). Em alguns casos descritos na literatura, tal interação ocasionou hepatotoxicidade grave pelo paracetamol mesmo com doses baixas (Young & Mazure, 1998).

Dos pacientes que fazem uso de outros medicamentos paralelamente ao tratamento com psicotrópicos, 65% relataram fazê-lo sem supervisão médica. O fato de que outros medicamentos são utilizados em paralelo com psicotrópicos, é agravado pelo fato de que a maioria dos indivíduos afirma que o médico não tem conhecimento de tal associação. A automedicação praticada pelos entrevistados é um fator agravante para o tratamento, pois as possíveis interações medicamentosas podem ocasionar redução da eficácia do tratamento com psicotrópicos, ou ainda possibilitar reações adversas graves (Bortolon et al., 2008), já que muitos dos fármacos utilizados pelos entrevistados possuem baixo índice terapêutico (Brunton et al., 2007).

Os agentes psicotrópicos devem ser sempre evitados com o uso concomitante de bebidas alcoólicas, já que o etanol é um depressor do SNC (Brunton et al., 2007). A interação do etanol com outros depressores, como barbitúricos e benzodiazepínicos, pode ocasionar depressão central importante, aumentando a possibilidade de depressão respiratória, falência cardiovascular, hipotermia e coma (Tanaka, 2002; Brunton et al., 2007). Os benzodiazepínicos, embora sejam fármacos conhecidos por sua segurança clínica, pode interagir com o etanol com efeitos potencializados e não apenas aditivos (Matilla, 1990; Tanaka & Misawa, 1998; Tanaka, 2002). Além disso, o etanol causa importantes modificações sobre o metabolismo de outros fármacos, podendo levar à ineficácia de terapias medicamentosas (Bachmann, 2006; Brunton et al., 2007).

Muitos dos entrevistados (27%) relataram terem feito uso de bebidas alcoólicas juntamente com psicotrópicos, e destes, 26% afirmaram tê-lo realizado diversas vezes. Os entrevistados que informaram ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento, relataram que os efeitos do álcool foram exacerbados e que "ficaram bêbados mais rápido e com doses menores". Sonolência e dores de cabeça também foram relatadas como efeito da associação do psicotrópico com o álcool. Foram identificadas associações do etanol com benzodiazepínicos, antidepressivos e anorexígenos (Tanaka & Misawa, 1998). Em pessoas em tratamento com antidepressivos ou anorexígenos derivados da anfetamina, o etanol prejudica acentuadamente a capacidade motora e alerta (Hernández-López et al., 2002; Brunton et al., 2007).

Os resultados mostram que a automedicação é uma prática cada vez mais freqüente e sem o conhecimento de profissionais competentes. Na maioria das vezes, estes indivíduos não sabem dos riscos a que se submetem (Bortolon et al., 2008). O fato se agrava ainda quando se trata da associação com medicamentos psicotrópicos, compostos que por si só oferecem perigo, mais ainda quando associados à outras substâncias (Miyasaka & Atallah, 2003; Marcolin et al., 2004; Bachmann et al, 2006). Conclui-se então que indivíduos da população estudada estão, seja por consequência da automedicação, seja pelo uso inadequado dos medicamentos, sujeitos à interações medicamentosas, com grandes possibilidades de danos causados pela mesma, já que algumas têm consequências graves. Desta forma, o exercício da atenção farmacêutica, entre outras intervenções, pode minimizar tais ocorrências, já que o farmacêutico é o último contato que o paciente tem antes da administração do medicamento (Miyasaka & Atallah, 2003; Bisson, 2007).

ABSTRACT

Possible drug interactions with psychotropics found in patients in East São Paulo

A drug interaction is the interference in the effect of a drug by another substance. Outstanding among the factors that result in drug interactions are self-medication and the practice of polypharmacy. The aim of this work was to conduct a survey of drug interactions that occur with drugs that act on the central nervous system, their possible consequences and the reasons for their occurrence. An observational cross-sectional study was performed on 60 subjects from East Sao Paulo who take psychotropic drugs (over 21 years old and of both genders), by means of a questionnaire applied from June to August 2008. The main drugs taken by those interviewed were benzodiazepines and antidepressants (54 subjects), which are drugs that have high rates of drug interactions. About 77% took other drugs, in parallel with the psychotropic drug treatment, of which only 35% were under medical supervision, and 27% of subjects drank alcohol while taking psychotropic drugs. The main interactions found involved antidepressants with benzodiazepines, antiulcerogenics, anticonvulsants and alcohol. We concluded that self-medication and inadequate drug usage are factors that favor the occurrence of the drug interactions found, some of them with dangerous consequences.

Keywords: Drug interactions. Food-drug interactions. Psychotropic drugs. Pharmaceutical care.

REFERÊNCIAS

Almeida OP, Ratto L, Garrido R, Tamai S. Fatores preditores e conseqüências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. Rev Bras Psiquiatr. 1999; 21(3):152-7.

Andre M, Fialip J, Zenut M, Aumaitre O, Eschalier A. Mental confusion from interaction of a proton-pump inhibitor with benzodiazepines: 3 cases. Therapie 2000; 55(2):319-20.

Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Interações medicamentosas. Barueri: Manole; 2006.

Bisson MP. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. 2a ed. Barueri: Manole; 2007.

Bortolon PC, Medeiros EFF, Naves JOS, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. Ciênc Saúde Coletiva 2008; 13(4):1219-26.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Eds. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11 ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007.

Drake WM, Gordon GD. Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. Lancet 1994; 343(8894):425-6.

Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do Sul do Brasil. Rev Saúde Pública 2005; 39(6):924-9.

Hernández-López C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J, Torrens M, Cami J, de La Torre R. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 300(1):236-44.

Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. Brasília: Organização Panamericana de Saúde; 2002.

Marcolin MA, Cantarelli MG, Garcia Junior M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas . Rev Psiquiatr Clín. 2004; 31(2):70-81.

Matilla MJ. Alcohol and drug interactions. Ann Med. 1990; 22(5):363-9.

Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen's metabolic pathways. Clin Pharmacol Ther. 1984; 35(4):480-6.

Miyasaka LS, Atallah AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressant and other drugs. Rev Saúde Pública 2003; 37(2):212-5.

Nappo SA, Oliveira EM, Morosini S. A prescrição por médicos brasileiros de fórmulas magistrais para emagrecer: uma duvidosa prática para a saúde dos pacientes. Arq Bras Med. 1994; 68(1):15-20.

Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. São Paulo: Atheneu; 2002.

Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S, et al. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1994; 56(5):471-6.

Rapaport MH. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. J Clin Psychiatry 2007; 68 (Suppl 8):42-6.

Sandson NB, Marcucci C, Bourke DL, Smith-Lamacchia R. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. Am J Psychiatry 2006; 163(11):1891-6.

Spina E, Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007; 100(1):4-22.

Spina E, Santoro V, D'arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clin Ther. 2008; 30(7):1206-27.

Sproule BA, Naranjo CA, Brenmer KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. Clin Pharmacokinet. 1997; 33(6):454-71.

Sweetman SC. Ed. Martindale: the complete drug reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.

Tanaka E, Misawa S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants – an update. J Clin Pharm Ther. 1998; 23(5):331-6.

Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(1):69-75.

Young CR, Mazure CM. Fulminant hepatic failure from acetaminophen in an anorexic patient treated with carbamazepine. J Clin Psychiatry 1998; 59(11):622.