

Efeitos de refrigerante a base de cola em comprimidos revestidos de metildopa

The effect of cola beverages on methyldopa coated tablets

Marilis Yoshie Hayashi Shimano¹, Luciana de Sousa Guilhermino¹, Guilherme Chung Caravante², Lucia Fioravanti de Castro¹, Priscila Longhin Bosquesi^{1,3}, Chung Man Chin^{1,3*}

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara, SP, Brasil, ²Universidade de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil, ³Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO (CEPAM), Faculdade de Medicina – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil

*Autor correspondente: CMC:chung@unilago.edu.br

RESUMO

A administração de medicamentos concomitantemente com líquidos que não seja a água, como chá, café, sucos ou refrigerantes é comum, pela população mundial leiga. Esta prática pode levar à interações medicamentosas com os componentes do líquido, levando à alterações físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Estudos demonstraram que bebidas à base de cola podem alterar a concentração plasmática de fármacos em pacientes, entretanto, entre os mecanismos propostos, o tempo de perda de revestimento e desintegração dos comprimidos, fatores que podem alterar a velocidade de absorção e consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco, não foram sugeridos. Assim, com o intuito de verificar esta possibilidade, este trabalho visa estudar o efeito do refrigerante de cola na perda do revestimento e velocidade de desintegração de comprimidos revestidos de metildopa. O experimento foi realizado comparando os medicamentos de referência, similar e genérico, no meio contendo Coca-Cola®, água com gás e água. Os resultados demonstraram que há diferenças significativas para todos os líquidos comparando-se com os de referência e genérico, independente de pH.

Palavras-chave: interações medicamentosas, Coca-cola®, metildopa, comprimido revestido, desintegração

ABSTRACT

The administration of drugs concomitantly with liquids other than water, such as tea, coffee, juices or soft drinks, is common by the lay population worldwide. This practice can lead to drug interactions with the liquid components, leading to physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. Studies have shown that cola drinks can change the plasma concentration of drugs in patients, however, among the proposed mechanisms, the time of loss of coating and disintegration of the tablets, factors that can change the rate of absorption and, consequently, the bioavailability of the drug, were not suggested. Thus, in order to verify this possibility, this work aims to study the effect of cola drinks on coating loss and disintegration rate of methyldopa coated tablets. The experiment was carried out comparing the reference drugs, similar and generic, in the medium containing Coca-Cola®, sparkling water and water. The results showed that there are significant differences for all liquids in similar drug compared to the reference and generic, regardless of pH.

Keywords: drug interaction, Coca-cola®, methyldopa, coated tablet, disintegration

INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa é um assunto complexo e representa um problema na administração de fármacos pois pode provocar alterações físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e pode ocorrer entre fármacos versus fármacos ou alimentos, fitoterápicos, drogas de abuso (incluindo álcool), bebidas como refrigerantes, entre outros ^[1].

Interações medicamentosas farmacocinéticas podem ocorrer quando um medicamento altera o perfil farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) de um segundo medicamento ^[2]. A maior parte dos fármacos é administrada por via oral para serem absorvidos pela mucosa gastrointestinal, e a maioria das interações que ocorre no intestino causa uma redução desta absorção, e não um aumento. A esse respeito, deve-se distinguir entre interações que diminuem a velocidade de absorção e as que modificam a quantidade total de fármaco absorvido ^[3].

A absorção do medicamento pode ser modificada por alterações da motilidade gastrointestinal induzidas por medicamentos. Como a maioria dos medicamentos é principalmente absorvida no intestino delgado, a diminuição ou o aumento da velocidade com que o medicamento atinge o trato gastrointestinal (TGI) pode diminuir ou

aumentar a velocidade (embora não afete normalmente a extensão) da absorção do medicamento ^[4,5]. A propantelina, por exemplo, retarda o esvaziamento gástrico e reduz a absorção do paracetamol, entretanto a metoclopramida exerce o efeito contrário. Embora isso aconteça, a quantidade total de fármaco absorvido não se vê alterada ^[6].

A passagem dos fármacos através da membrana por difusão simples e passiva depende da proporção existente da sua forma lipossolúvel. A absorção, portanto, depende do pKa do fármaco, sua lipossolubilidade, o pH do conteúdo intestinal e outros parâmetros relacionados com a forma farmacêutica do medicamento. A absorção de alguns medicamentos é bastante afetada por alterações de pH no TGI ^[7]. Ácidos fracos tornam-se mais facilmente presentes em uma forma não ionizada (lipossolúvel) num ambiente ácido. Em contraste, bases fracas são mais absorvíveis num ambiente mais básico. Adicionalmente, alguns medicamentos podem necessitar de um ambiente ácido ou básico para dissolverem e, conseqüentemente, para serem absorvidos ^[8].

Teoricamente, era de se esperar que as alterações do pH gástrico causado por fármacos como os antagonistas dos receptores H₂ da histamina afetassem notavelmente a absorção de outros fármacos, mas na prática este efeito não é predizível pois existem também outros mecanismos envolvidos, como

a quelação, a adsorção e as alterações da motilidade intestinal, que podem condicionar o que realmente ocorre. Contudo, os efeitos podem ser significativos em alguns casos. Os aumentos de pH devido a inibidores da bomba de próton, antagonistas dos receptores H₂ da histamina ou antiácidos podem reduzir consideravelmente a absorção do cetoconazol^[9].

A taxa de esvaziamento gástrico é o mais importante parâmetro que influencia a taxa de absorção de um fármaco no TGI. Visto que a maioria dos fármacos é absorvida no intestino delgado, a taxa com que cada fármaco se apresenta no intestino delgado é frequentemente o processo limitante da absorção. Muitos fatores podem influenciar a taxa de esvaziamento gástrico, incluindo o tipo e o volume de alimento ingerido, o estado emocional do paciente, a posição do corpo do paciente e a co-administração de fármacos.

A ingestão de líquidos não reduz significativamente a taxa de esvaziamento gástrico, pois primariamente é necessário um processo fisiológico mínimo antes de chegarem ao intestino delgado. Estudos sugerem, entretanto, que líquidos podem, de fato, reduzir a taxa de esvaziamento gástrico devido à função calórica que possuem. Essa teoria é baseada em dados obtidos em vários laboratórios que investigaram se o uso de refrigerantes ácidos, como Coca-Cola® ou *Grapefruit juice*, que devido ao pH podem promover um aumento na absorção de

fármacos (por exemplo, itraconazol e cetoconazol)^[10-14]. Entretanto, Carver e colaboradores realizaram um experimento diminuindo o pH gástrico usando ácido glutâmico e demonstraram que o T_{máx} do itraconazol não se alterou, sugerindo que o conteúdo calórico do líquido poderia ser um fator determinante na extensão da redução da taxa de esvaziamento gástrico^[10, 14].

A velocidade de dissolução de vários medicamentos na forma de comprimidos e cápsulas possui relação direta com a taxa total de absorção de fármacos, sendo um outro fator importante, o qual não foi considerado nos estudos de interações com refrigerantes. Apesar de que alimentos e líquidos calóricos reduzem a taxa de esvaziamento gástrico e através disso reduz a taxa de absorção de fármacos, o efeito de alimentos na taxa de dissolução de fármacos não está claro. Assim, o estudo da dissolução de medicamentos em líquidos gaseificados como água com gás e refrigerantes torna-se importante para a elucidação dos mecanismos da administração concomitante de medicamentos com refrigerantes tipo cola. Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi avaliar a influência de bebidas à base de cola no tempo da perda do revestimento, na desintegração e taxa de dissolução de comprimidos revestidos de metildopa ocorreu diferenças significativas com o medicamento similar.

MATERIAIS E MÉTODOS

O medicamento escolhido foi a metildopa. Foram adquiridos (comercialmente) comprimidos revestidos de 2 medicamentos genéricos (G1 e G2), medicamento similar (S) e o medicamento de referência Aldomet® (R) e os seguintes líquidos: água mineral Minalice® (A), água com gás Genuína Lindoya® (AG) e Coca-Cola® (CC).

Para a verificação do tempo de perda de revestimento prévio, foi adicionado ao comprimido 20 mL dos líquidos, mantidos à temperatura ambiente. Os tempos foram cronometrados considerando como perda do revestimento o ponto onde se tornava visível o núcleo do comprimido. Foram realizadas 10 repetições para cada medicamento.

Em seguida, para os comprimidos com diferenças do ensaio do cronômetro, foi realizado o teste de desintegração no equipamento Desintegrador Etica 30 rpm, Modelo 301 nº1240, com os mesmos medicamentos nos mesmos líquidos à temperatura de 37° C.

Com o intuito de avaliar a interferência dos líquidos descritos no valor do pH gástrico fez-se um estudo da variação de pH utilizando pHmetro Micronal B 474. Adicionou-se em um

béquer 5 mL de solução similar ao suco gástrico (HCl), preparado com 400 mg de NaCl em 7 mL de HCl e água destilada qsp (quantidade suficiente para) 200 mL (pH 1,03) e em intervalos de 5 minutos, adicionou-se 200 mL do líquido, sob agitação a 37° C, até totalizar um litro dos líquidos. A cada adição mediu-se novamente o pH. Após verificar a variação de pH repetiu-se a primeira etapa dos estudos (tempo de perda de revestimento) colocando os comprimidos em contato com uma mistura de 0,5 mL de solução HCl.

RESULTADOS

Os resultados apresentados na tabela 1 demonstram os valores de pH dos líquidos antes e após a perda do revestimento. No caso da água, todos os medicamentos reduziram o pH de 8,1 para 7,0. Para a água com gás (AG), o medicamento referência (R) e genéricos (G1 e G2), o pH foi alterado de 4,5 para 5,0, enquanto que o medicamento similar (S) aumentou para 8,0, mudando o caráter ácido para básico. No caso da Coca-Cola® as alterações foram a redução de 2,4 para 2,0 para R e aumentou para 3,0 para os outros medicamentos.

TABELA 1. Valores de pH antes e depois da perda de revestimento

Bebida	Antes*	Depois			
		R	S	G1	G2
Água	8,1	7,0	7,0	7,0	7,0
Água Gás	4,5	5,0	8,0	5,0	5,0
Coca-Cola®	2,4	2,0	3,0	3,0	3,0

*somente os líquidos, sem medicamento

A figura 1 apresenta o tempo (minutos) da perda de revestimento dos medicamentos de referência (A), similar (B), genérico G1 (C) e genérico G2 (D), em meio de água, água com gás e Coca-Cola®.

Os resultados obtidos demonstram que a perda de revestimento do medicamento de referência (A) foi de 1,40; 1,41 e 1,60 minutos em água, água com gás e Coca-Cola®, respectivamente.

O medicamento similar (B) apresentou os seguintes tempos de perda de revestimento: 34 minutos em água, 10 minutos em água com gás e 8 minutos em Coca-Cola®.

A perda de revestimento dos medicamentos genéricos G1 (C) foi de 0,81; 1,1 e 1,8 minutos em água, água com gás e Coca-Cola®, respectivamente e G2 (D) de 0,7 (água), 0,98 (água com gás e Coca-Cola®).

O ensaio de desintegração do comprimido, isto é, desintegração total do medicamento, demonstrou que o medicamento similar (S) apresentou um tempo significativamente maior que os outros medicamentos avaliados (Figura 2).

A tabela 2 e a figura 3 apresentam as variações de pH dos líquidos em meio de solução similar ao suco gástrico (HCl). Os resultados demonstram que o valor de pH da água e suco gástrico foi de 8,13 no tempo zero e após um minuto o valor reduziu para 2,88 e se manteve estável após 20 minutos (2,89). O valor de pH da água com gás e suco gástrico foi de 4,46 no tempo zero com redução para 2,93 após um minuto. Esse valor se manteve estável após 20 minutos. Na solução de Coca-Cola® e suco gástrico os valores de pH foram de 2,37; 2,22 e 2,08 nos tempos zero, um minuto e 20 minutos, respectivamente.

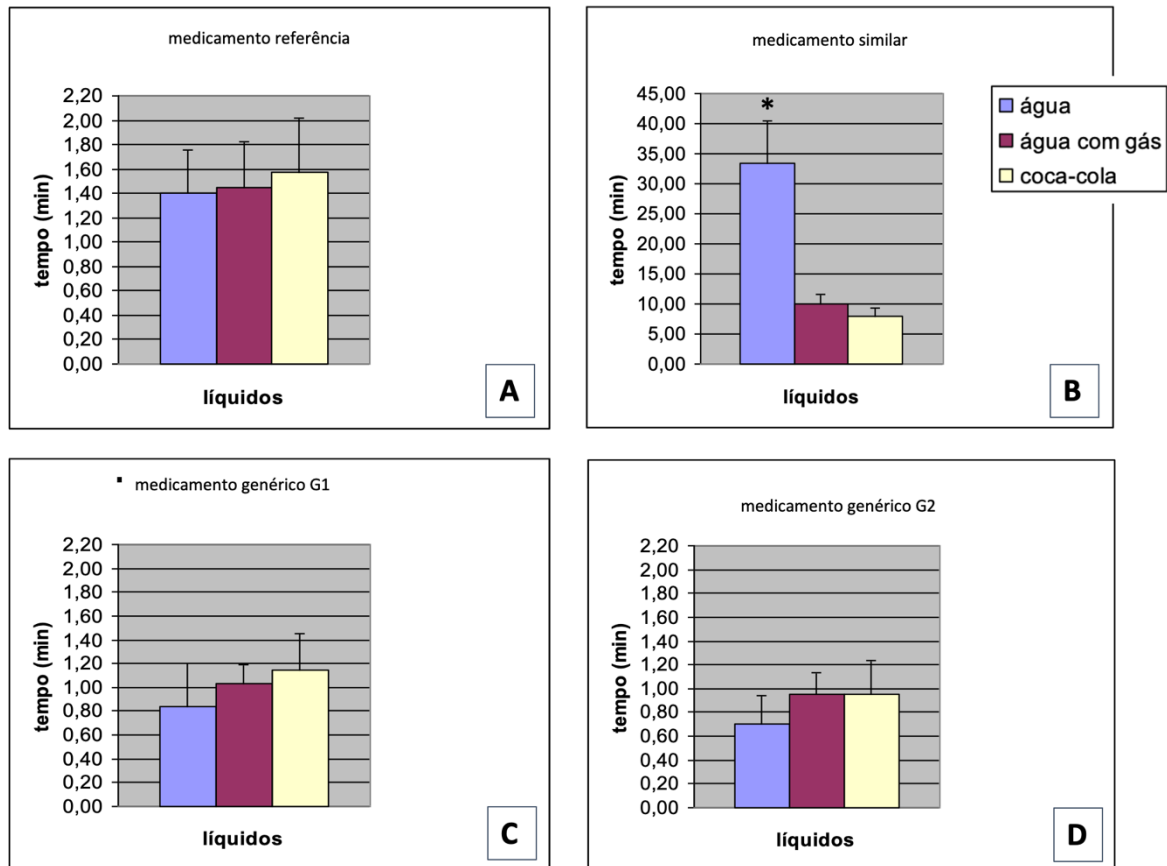


Figura 1. Tempo da perda de revestimento dos medicamentos de referência (A), similar (B), genérico G1 (C) e genérico G2 (D), em meio de água, água com gás e Coca-Cola®. *estatisticamente significativa $p < 0,005$ em relação à AG e CC

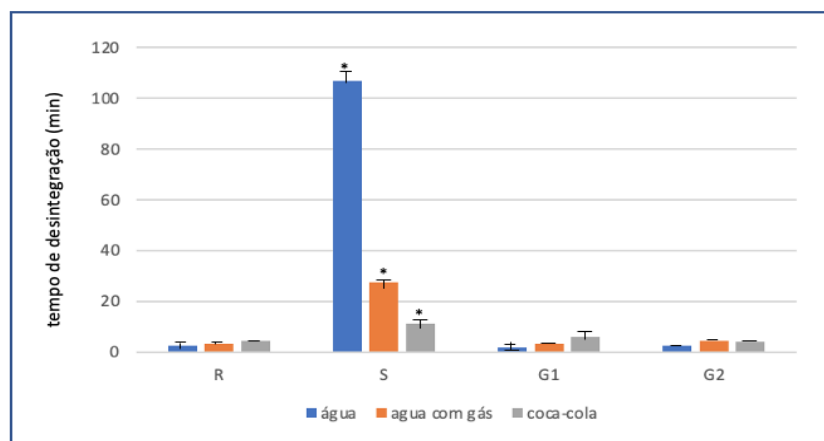
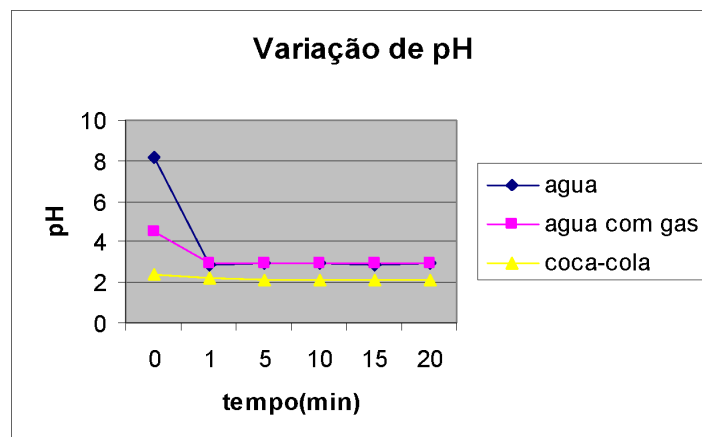


Figura 2. Tempo de desintegração dos comprimidos dos medicamentos de referência (R), similar (S), genérico G1 (G1) e genérico G2 (G2), em meio de água, água com gás e Coca-Cola®. *estatisticamente significativa $p < 0,005$ (em relação aos líquidos e aos medicamentos R, G1 e G2)

TABELA 2. Variação de pH dos líquidos em meio de solução de suco gástrico

suco gástrico (HCl) + água		suco gástrico (HCl) + água com gás		suco gástrico (HCl) + Coca-Cola®	
tempo(min.)	pH	tempo (min.)	pH	tempo(min.)	pH
0	8,13	0	4,46	0	2,37
1	2,88	1	2,93	1	2,22
5	2,89	5	2,93	5	2,13
10	2,89	10	2,93	10	2,09
15	2,88	15	2,94	15	2,11
20	2,89	20	2,93	20	2,08

**Figura 3.** Variação de pH dos líquidos em meio de solução de suco gástrico durante 20 minutos.

A figura 4 apresenta os resultados de tempo de desintegração dos medicamentos de referência (R) e similar (S) em meio dos líquidos água, água com gás e Coca-Cola® acrescidos de meio similar ao suco gástrico

(HCl). Os dados obtidos demonstraram que a perda de revestimento, no meio similar ao suco gástrico, ocorreu em 10,5, 16,8 e 3,95 minutos nos meios de A, AG e CC, respectivamente.

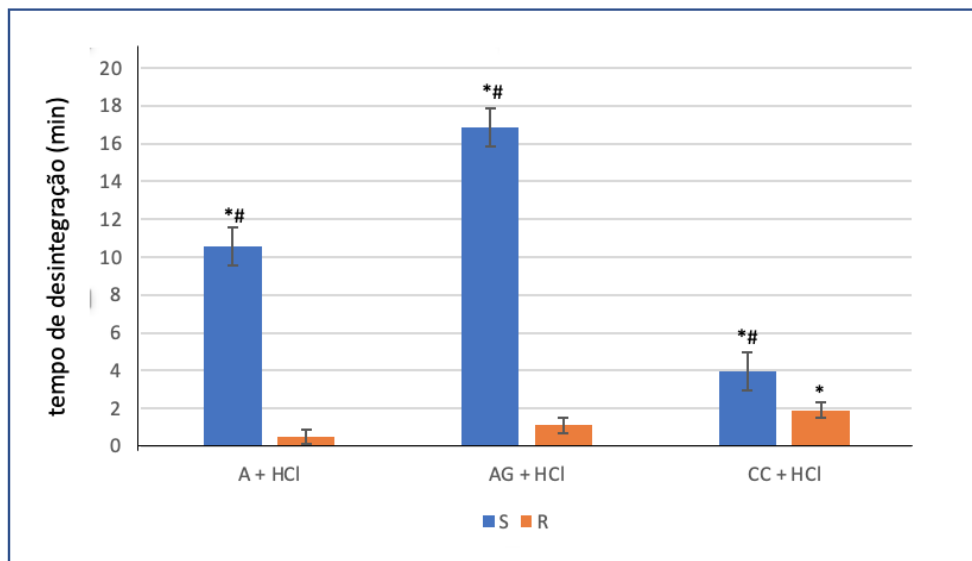


Figura 4. Tempo de desintegração dos comprimidos dos medicamentos de referência (R), similar (S), em meio dos líquidos água (A) água com gás (AG) e Coca-Cola® (CC) acrescidos de meio similar ao suco gástrico (HCl). Estatisticamente diferente entre *os líquidos e # comprimidos, $p < 0,005$.

DISCUSSÃO

O revestimento de medicamentos consiste no recobrimento do comprimido, a partir de açúcar (drágeas) ou polímeros (comprimidos revestidos), com o objetivo de proteger o fármaco contra os efeitos da umidade, luz, oxigênio, bem como por fatores estéticos e mascarar odores e sabores desagradáveis. Entretanto, os revestimentos podem, também, controlar a liberação dos fármacos em termos de tempo, ou mesmo proteger contra a ação ácida do estômago, para liberação apenas no intestino. Assim, alterar o comportamento do revestimento pode alterar a liberação do fármaco, alterando a biodisponibilidade ou estabilidade do fármaco (ex. fármacos sensíveis em pH ácido, de revestimento gastro

resistente, poderá degradar o fármaco caso o mesmo seja liberado no estômago) ^[15].

Observações prévias em nossos laboratórios, demonstraram que a Coca-Cola® poderia promover a perda de revestimento de diversos comprimidos. Assim, buscou-se realizar um experimento controlado para comprovar se a Coca-Cola® seria capaz de alterar esta propriedade e assim, alterar a biodisponibilidade e estabilidade do comprimido. Ressalta-se que foi escolhido um medicamento (comprimido revestido), comercializado por diversas empresas, tomando-se como padrão, o medicamento de referência, em água. A água com gás foi utilizada para determinação do efeito da presença de CO₂ na bebida, que poderia ser um viés experimental.

As bebidas contendo cola, como a Coca-Cola®, estão entre os refrigerantes mais comuns e consumidos no mundo [16]. Estas, possuem caráter ácido e contém, entre os componentes, a cafeína, propriedades que sugerem que estes dois fatores (pH e cafeína) podem promover interações com diferentes fármacos, que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos quando administrados concomitantemente [17, 18, 19].

Pesquisas demonstraram que bebidas à base de cola podem aumentar as concentrações séricas de fármacos como metotrexato [20, 21], clozapina [22], carbamazepina [23,24], fenitoína [25, 26], ibuprofeno [27], podendo levar à toxicidade. Outros fármacos, como erlotinibe [28, 29, 30] e diferentes azóis, incluindo itraconazol, posaconazol e cetoconazol também tiveram aumento dos níveis séricos [11, 12, 31]. Por outro lado, os níveis séricos de lítio e varfarina diminuíram e, conseqüentemente, reduziram a eficácia destes fármacos, quando administrados simultaneamente com bebidas à base de cola [19, 32, 33, 34].

Um estudo randomizado realizado com trinta e três indivíduos saudáveis comparou a biodisponibilidade de uma dose oral única de 200 mg de itraconazol quando administrada isoladamente ou após o tratamento com ranitidina, com e sem co-administração de bebida a base de cola. Os participantes pré-tratados com ranitidina deveriam ter um pH gástrico de pelo menos 6,0 antes de receber itraconazol. Uma análise dos dados da área sob

a curva (AUC) e da concentração plasmática máxima (Cmax) indicou que a biodisponibilidade do itraconazol foi significativamente reduzida quando o pH gástrico foi aumentado pelo pré-tratamento com ranitidina, mas mostrou que este efeito foi neutralizado pela co-administração de uma solução ácida (por exemplo, uma bebida à base de cola) que reduziu temporariamente o pH gástrico [12].

Foi utilizado o medicamento de referência como o padrão ouro, sendo o medicamento inovador, o primeiro a ser registrado na ANVISA, cuja eficácia, segurança e qualidade foram cientificamente comprovadas [35].

O medicamento de referência escolhido para esse estudo foi a metildopa (Aldomet®) e os medicamentos genéricos e similar foram também utilizados como efeito de comparação.

A perda de revestimento para R não mostrou alteração na perda de revestimento, nos líquidos estudados (Figura 1), bem como os medicamentos genéricos (G1 e G2). Porém, quanto ao medicamento S a perda do revestimento leva em torno de 34 minutos em água e diminui para 10 minutos na água com gás e Coca-Cola®. Mesmo com esta queda, ainda com valores bem superiores ao medicamento de referência e genéricos. O comprimido G2, em água, quando comparado aos valores de R com água, é significativamente diferente, mas com valores aceitáveis (diferenças < 5%). Assim, os medicamentos G1 e G2 estudados possuem o

mesmo tempo de perda do revestimento dos comprimidos que do medicamento R.

A análise de pH dos líquidos mostraram que os mesmos foram alterados na presença dos medicamentos.

Trabalhos apontam a alteração de pH como possível efeito da CC [29, 31, 34]. Porém, os resultados mostram que mesmo o pH do líquido (neste caso a água, pH 8,13), em contato com o líquido que simula o suco gástrico, mostrou que após um minuto, o pH diminui e se mantém estável em 2,89 por 20 minutos. Assim, o mesmo ocorre com a água com gás ou Coca-Cola®, o qual o pH de 4,46 reduz para 2,93 após 20 minutos e de 2,37 reduz para 2,08, respectivamente (Tabela 2, Figura 3)

Observando diferenças aparentemente significativas apenas entre os medicamentos referência e similar, os testes prosseguiram apenas com estes dois medicamentos. A presença de HCl altera os primeiros resultados, em que a perda do revestimento de S, em água, ultrapassou 40 minutos (Figura 4). Estes resultados demonstram que o medicamento S não possui as mesmas características que R. Quanto ao medicamento de referência, observou-se que em meio de CC + HCl aumentou o tempo de desintegração do medicamento, em comparação com A e AG, estatisticamente de forma significativa, porém, em torno de minutos (dois minutos), não seja um tempo significativo para o resultado final. Diferentemente do S, o tempo de desintegração

do comprimido aumentou com AG e diminuiu com CC, ambos de forma significativa.

CONCLUSÃO

A administração concomitante de medicamentos com diferentes líquidos podem alterar a biodisponibilidade do fármaco. Tratando-se de bebidas contendo cola, um dos fatores, além da presença de cafeína, seria o pH da bebida. Os resultados apontaram que a perda de revestimento dos comprimidos de metildopa comercial, somente o medicamento similar mostrou que a presença da Coca-Cola® e água com gás, o tempo de perda do revestimento reduziu de 35 minutos para 10 minutos, sugerindo que o gás presente nestas bebidas foi o responsável por este efeito, já que o pH final da AG e CC foram opostos, após a perda do revestimento. Esta hipótese, também pode ser observada, no estudo com solução similar ao suco gástrico, em que o pH final é o mesmo para todos os líquidos. Assim, o pH da CC não é fator que possa alterar a biodisponibilidade do fármaco, neste caso. Assim, para os comprimidos revestidos de metildopa, R, G1 e G2, a sua administração concomitante com os líquidos como AG ou CC, não altera o tempo de degradação do comprimido. A alteração da degradação ocorreu com o medicamento S, aproximando do perfil do medicamento referência. Entretanto, é importante ressaltar que existem diversos tipos de revestimentos e dessa forma,

os resultados desta pesquisa não são extensivos para outros medicamentos, mas demonstra, pelo medicamento S, que o revestimento utilizado na formulação pode alterar o tempo de degradação e consequentemente a biodisponibilidade do fármaco.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Chung MC, Bosquesi PL, Machado MGM, Santos JL, Vizioli ED. Interações Alimentos x Medicamentos. In: Atualidades em ciências de alimentos e nutrição para profissionais da saúde. De Martinis ECP, Teixeira GH de A (Eds) São Paulo: Livraria Varela; 2015. p193.
2. Min JS, Bae SK. Prediction of drug–drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Arch. Pharm. Res.* 2017; 40: 1356–1379. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0976-0>
3. Moura MRL, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev. Nutr.* 2002; 15(2):223-238.
4. U.S. Food and Drug Administration. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies; U.S. Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA, 2002; pp. 223–228
5. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, Allegaert K, Basit AW, Braeckmans M, Ceulemans J, Corsetti M, Griffin BT, Grimm M, Keszthelyi D, Koziolok M, Madla CM, Matthys C, McCoubrey LE, Mitra A, Reppas C, Stappaerts J, Steenackers N, Trevaskis NL, Vanuytsel T, Vertzoni M, Weitschies W, Wilson C, Augustijns P. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci.* 2021; 162:105812. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105812.
6. Nimmo J, Heading RC, Tothill P, Prescott LF. Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br Med J.* 1973;1(5853):587-9. doi: 10.1136/bmj.1.5853.587.
7. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong, CH, Shek KY, Zuo Z, Lam TN. A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017; 77:1833–1855.
8. Manallack DT, Prankerd RJ, Yuriev E, Oprea TI, Chalmers DK. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem Soc Rev.* 2013; 42(2):485-496. doi:10.1039/c2cs35348b
9. De Lima ANV, Neto Filho MDA. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2014; 5(3):45-49.
10. Carver P, Wellace L, Kauffman C. The effect of food and gastric pH on the oral bioavailability of itraconazole in HIV+ patients. Abstract presented at: 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18,1996; New Orleans, Louisiana, USA.
11. Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(8):1671-5. doi: 10.1128/AAC.39.8.1671.
12. Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(6):535-40. doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04332.x.
13. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997; 52(3):235-7. doi: 10.1007/s002280050280.
14. Holladay JW. Biopharmaceutics of Orally Ingested Products. In: Handbook of food-drug interactions. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ. (Eds.) CRC Press: Boca Raton; 2003. p. 32.
15. Prista NL, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia farmacêutica. 8.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.
16. Rodríguez Alonso P, Del Pozo de la Calle S, Valero Gaspar T, Ruiz Moreno E, Avila Torres JM, Varela-Moreiras G. Fifty years of beverages consumption trends in Spanish households. *Nutr Hosp* 2016;33:316.
17. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol e Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 1996;34:119e29.
18. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc* 1979;74:28e32.
19. Kralovec K, Fartacek R, Ploderl M, Fartacek C, Aichhorn W. Low serum lithium associated with immoderate use of Coca-Cola Zero. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:543e4.
20. Bauters T, Lammens T, Belin P, Benoit Y, Robays H, de Moerloose B. Delayed elimination of methotrexate by cola beverages in a pediatric acute lymphoblastic leukemia population. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1094e6.
21. Santucci R, Leveque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:762e4.

22. Al Hadithy A, Leeffers E, Bruggeman R. Clozapine levels might be affected by excessive cola consumption. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:717e9.
23. Malhotra S, Dixit RK, Garg SK. Effect of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24:31e3.
24. Karmakar S, Biswas S, Bera R, Mondal S, Kundu A, Ali MA, et al. Beverage induced enhanced bioavailability of carbamazepine and its consequent effect on antiepileptic activity and toxicity. *J Food Drug Anal* 2015;23:327e34.
25. Kondal A, Garg SK. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy rabbits. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003; 25:823e5.
26. Kulshrestha VK, Thomas M, Wadsworth J, Richens A. Interaction between phenytoin and antacids. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:177e9.
27. Kondal A, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. *Indian J Exp Biol* 2003;41:1322e4.
28. Retamero A, Conde-Estevéz D. Erlotinib and acid suppressive agents: is it worth to take a coke? *Ann Oncol*. 2017;28:192e3.
29. Van Leeuwen RWF, Peric R, Hussaarts KGAM, Kienhuis E, Ijzerman NS, De Bruijn P, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1309e14.
30. Planchard D. Can an acidic beverage reduce interactions between proton pump inhibitors and erlotinib? *J Clin Oncol* 2016;34:1292e4.
31. Walravens J, Brouwers J, Spriet I, Tack J, Annaert P, Augustijns P. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:725e34.
32. Clapauch SH, Benchimol-Barbosa PR. Warfarin resistance and caffeine containing beverages. *Int J Cardiol* 2012;156:e4e5.
33. Lakshmi R, Anitha S, N Anila K, R Roshni P. Warfarin resistance-mechanisms and management. *Int J Pharm Sci Res* 2012.
34. Nomani H, Moghadam AT, Emami SA, Mohammadpour AH, Johnston TP, Sahebkar A. Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin Nutr*. 2019 Dec;38(6):2545-2551. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.029.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Lei n.º 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei n.º 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.