

Interação medicamentosa com refrigerantes de cola. Uma revisão sistemática

Drug interaction with cola beverage. A systematic review

Guilherme Chung Caravante^{1*}, Vitória Carolina Kohlrausch¹, Ana Lúcia Chung Caravante²

¹Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Santa Maria, RS, Brasil. ²Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: guilhermehungc@gmail.com]

Data de submissão: 17 de dezembro de 2022

Data de aceite: 22 de dezembro de 2022

Data de publicação: 27 de dezembro de 2022

RESUMO

Refrigerantes contendo cola representam uma grande parcela das bebidas consumidas pela população em geral no mundo. Além disso, sabe-se que bebidas podem apresentar interações com medicamentos, principalmente se consumidos juntos. Pelo fato de tais refrigerantes apresentarem um pH baixo, além de componentes como açúcar e cafeína, eles podem interferir em mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, alterando a biodisponibilidade e ação de alguns fármacos. Dessa forma, o presente trabalho apresenta uma revisão sistemática de estudos em humanos, seguindo as diretrizes do PRISMA. Foi realizada busca em bancos de dados Pubmed, Medline, Scielo e Cochrane Library utilizando “cola”, “drink”, “interaction”, “beverage”, “drug”, “pharmacokinetics”, como descritores no período de 1980 a 2021. Nove estudos foram incluídos no trabalho, tendo sido avaliados quanto à qualidade pelos critérios Joanna Briggs Institute e risco de viés pela Cochrane Library. Os resultados encontrados sugerem que o refrigerante pode afetar os níveis plasmáticos alguns medicamentos como itraconazol, velpatasvir, erlotinibe, posaconazol e cetoconazol por aumentar a absorção e biodisponibilidade desses fármacos. Entretanto, todos os estudos possuem baixo número de pacientes o que pode afetar a qualidade dos resultados.

Palavras Chaves: Refrigerante; Cola; Interações medicamentosas; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Soft drinks containing cola represent a large portion of beverages consumed by the general population worldwide. In addition, it is known that beverages can interact with medications, especially if consumed together. Because such soft drinks have a low pH, in addition to components such as sugar and caffeine, they can interfere with pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms, altering the bioavailability and action of some drugs. Thus, this work present a systematic review, following the PRISMA guidelines, and searching in Pubmed, Medline, Scielo and Cochrane Library databases using “cola”, “drink”, “interaction”, “beverage”, “drug”, “pharmacokinetics”, as descriptors in the period from 1980 to 2021. Nine clinical studies were included in the work, having been evaluated for quality by the Joanna Briggs Institute criteria and risk of bias by the Cochrane Library. The results found that the beverage may affect the plasmatic levels of some drugs such as itraconazole, velpatasvir, erlotinib, posaconazole and ketoconazole by increasing the absorption and bioavailability of these drugs. However, all the studies have low number of patients that can affect the quality of the research.

Keywords: Beverage; Cola; Drug interactions; Systematic review.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IMs) representam uma categoria especial de reações adversas a medicamentos (RAM), em que o efeito de um fármaco altera o efeito de um segundo fármaco através de mecanismos farmacodinâmicos ou farmacocinéticos, promovendo ação sinérgica, antagônica ou potencializada provocando o aumento ou diminuição da concentração plasmática do fármaco e como consequência, alterações no efeito terapêutico com aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes^{1,2}.

As IMs podem ocorrer não somente com outros medicamentos, mas também com alimentos, poluentes, fitoterápicos, drogas de abuso². Devido à falta de informação, a população utiliza o auxílio de outras bebidas além da água para deglutição do medicamento.

Um exemplo de interação perigosa com medicamento e alimento é a administração concomitante com *grapefruit*, também chamado de pomelo ou toranja. O *grapefruit* é uma laranja do mediterrâneo e interfere no bloqueio do sistema de metabolismo, o citocromo P-450 3A4 intestinal, P-glicoproteína (P-gp) e transportadores de recaptação (por exemplo *organic anion-transporting polypeptides* [OATPs]) inibindo o metabolismo de cerca de 85 fármacos, provocando o aumento da concentração plasmática destes fármacos, gerando toxicidade e até potencialidade de uma fatalidade^{3,4,5}. Assim, o suco desta fruta é contraindicada para quem é usuário de medicamentos de uso crônico.

Outras bebidas como refrigerantes contendo

cola representam uma grande parcela das bebidas consumidas pela população em geral⁶. Pelo fato de tais refrigerantes apresentarem um pH baixo, além de componentes como açúcar e cafeína, essas bebidas podem interferir em mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, alterando a biodisponibilidade e ação de alguns fármacos⁷. Diferentes estudos *in vivo* com coelhos, mostraram que a administração concomitante do refrigerante com fármacos como fenitoína⁸ e ibuprofeno⁹ aumentaram a concentração plasmática dos mesmos, sendo observado o mesmo comportamento em alguns relatos de caso em pacientes que fizeram coadministração de fármacos como clozapina¹⁰, metotrexato^{11,12}, varfarina¹² com Coca-Cola®. Entretanto, foi relatado caso de diminuição de concentração de lítio¹³, corrigido após a retirada do refrigerante. Assim, este trabalho propõe uma revisão sistemática sobre o assunto, com o objetivo de auxiliar profissionais médicos na tomada de decisões e/ou pesquisadores no direcionamento de pesquisas clínicas futuras.

MATERIAL E MÉTODOS

A seguinte revisão sistemática seguiu as diretrizes propostas pela *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* - PRISMA. Foi realizado busca em bancos de dados (Pubmed, Medline, Scielo e Cochrane Library) utilizando “cola”, “drink”, “interaction”, “beverage”, “drug”, “pharmacokinetics”, como descritores, até novembro de 2022. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram pesquisas clínicas (randomizadas) e observacionais prospectivo ou

retrospectivo, com medicamentos e bebidas contendo cola. Os critérios de exclusão foram revisões, cartas ao editor, pesquisas em animais, pesquisas *in vitro*, estudo de casos e estudos clínicos em andamento ou finalizados, não publicados. A análise, busca e escolha dos trabalhos utilizados na revisão foi realizada por 2 avaliadores independentes (GCC e VCK) e por um terceiro avaliador (ALCC) para análise nos casos de dissonância. Ademais, os trabalhos foram avaliados quanto à qualidade de acordo com critérios propostos pela *Critical Appraisal Tools* da Joanna Briggs Institute (JBI), e quanto ao risco de viés por meio do *Risk-of-Bias Tool* da Cochrane Library. Estudos com qualidade

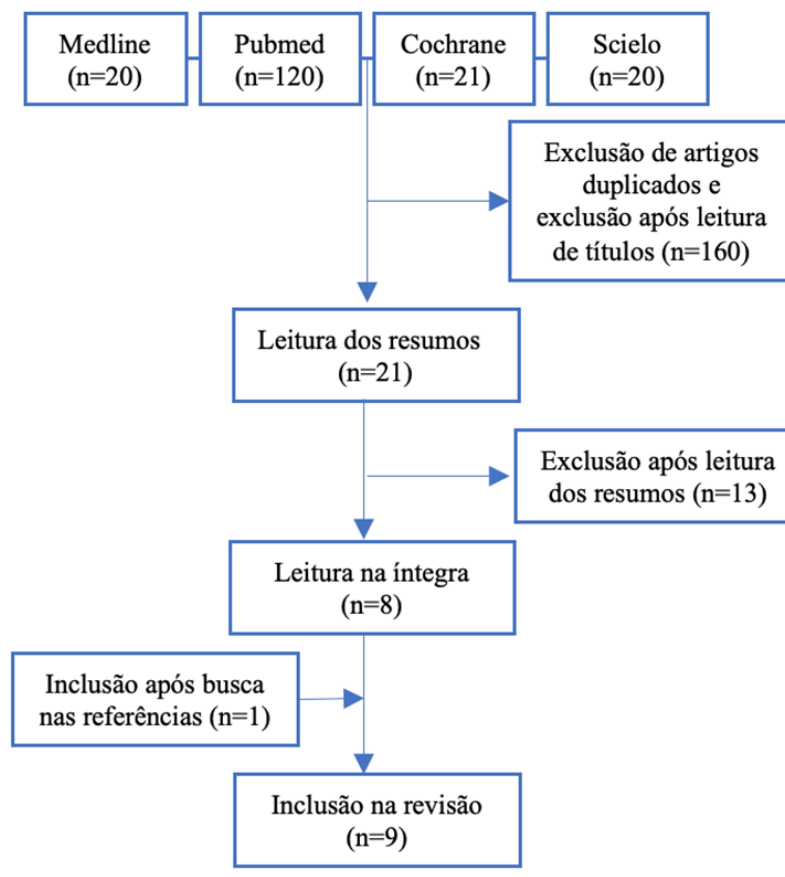
verde são aqueles que receberam score 8 ou acima na avaliação pelos critérios da JBI. Aqueles entre 6,5 e 7,5 receberam amarelo. Aqueles com score abaixo de 7 receberam vermelho. O risco de viés foi dividido entre aqueles sem risco, em verde, e aqueles com risco de viés, em vermelho.

RESULTADOS

Diante da pesquisa nos bancos de dados, a identificação, rastreamento e elegibilidade dos estudos encontrados estão apresentadas na figura 1.

O resultado da avaliação dos 9 estudos escolhidos está apresentado no quadro 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Quadro 1. Descrição e análise dos artigos selecionados

Estudo	Design do estudo	País (tamanho da amostra)	Faixa etária	Fatores de inclusão e exclusão	Medicamento estudado	Métodos	Resultados	Observações	Qualidade	Risco de vies
Van Seuren et al (2019)	Ensaio clínico randomizado cruzado (três vias)	Holanda (n=11)	22 a 55 anos (média 38 anos)	Inclusão: voluntários saudáveis entre 18 e 55 anos	Velipusvir	- Tratamento 1: Velipusvir somente - Tratamento 2: Velipusvir + omeprazol - Tratamento 3: Velipusvir + omeprazol + Coca-Cola	- Uso de Coca-Cola aumenta a absorção de Velipusvir sob uso de omeprazol		●	●
Van Leeuwen et al (2016)	Ensaio clínico randomizado cruzado (duas vias)	Holanda (n=28)	39 a 77 anos (média 63 anos)	Inclusão: pacientes com câncer de pulmão de células pequenas sujeitos a terapia com Erlotinibe	Erlotinibe	- Tratamento com Erlotinibe com água ou Coca-Cola - Tratamento de Erlotinibe e Omeprazol com água ou Coca-Cola	- O uso de Coca-Cola pode aumentar a biodisponibilidade de Erlotinibe	- Não é medido o pH intragástrico	●	●
Wahrens et al (2011)	Ensaio clínico autocorrelado	Bélgica (n=5)	21 a 35 anos (média 27 anos)	Inclusão: Pacientes masculinos e femininos entre 21 e 35 anos	Posaconazol	- Comparação entre posaconazol administrado com água, com Coca-Cola, com água seguida de esomeprazol; Com Coca-Cola seguido de esomeprazol - Análises de amostra de sangue, fluidos gástricos e fluidos intestinais	- Concentração de posaconazol no lúmen gástrico, e biodisponibilidade são maiores se ingerido com Coca-Cola		●	●
Wimberley et al (2001)	Ensaio retrospectivo observacional	Estados Unidos (n=29)	23 a 61 anos	Inclusão: Pacientes que se submeteram a transplante de pulmão Exclusão: Menores de 18 anos; Com fístula cística ou sob tratamento com bactericidas	Itraconazol e ciclosporina	- Grupo controle histórico - Grupo A: ciclosporina e Itraconazol somente - Grupo B: ciclosporina + Itraconazol + Coca-Cola + refeição	- Grupo B teve maiores concentrações séricas de Itraconazol - Grupo B tendeu a precisar de menores doses de ciclosporina	- Não é ensaio clínico - Resultados podem ser diferentes devido a refeição dada	NA	NA
Juratusanich et al (1997)	Ensaio clínico randomizado cruzado (duas vias)	Tailândia (n=8)	21 a 28 anos (média 23,4 anos)	Inclusão: voluntários masculinos Exclusão: obesos, fumantes e alcoólatras	Itraconazol	- Tratamento 1 (controle): 100mg de itraconazol com 325ml de água - Tratamento 2: 100mg de itraconazol com 325ml de Coca-Cola - Análise de amostras de sangue	- Uso de Coca-Cola aumenta biodisponibilidade de Itraconazol - Não faz a medida de pH gástrico		●	●
Lange et al (1997)	Ensaio Clínico Randomizado cruzado (duas vias)	Estados Unidos (n=19)	28 a 53 anos (média 37,8 anos)	Inclusão: Pacientes masculinos; Diagnósticos com SIDA; Idade entre 18 e 55 anos Exclusão: Histórico de doença hepática; expectativa de vida menor que 3 meses	Itraconazol	- Duas cápsulas de 100mg de Itraconazol com água ou com Coca-Cola nos dias 1 e 15 - Amostras de sangue e pH gástrico monitorados durante 72 horas	- Biodisponibilidade de Itraconazol em média 38% - O estudo sugere a administração de maior em pacientes com administração com Coca-Cola em pacientes HIV positivos pela maior biodisponibilidade da droga nessa forma de administração.		●	●
Lange et al (1997)	Ensaio clínico randomizado cruzado (três vias)	Estados Unidos (n=33)	18 a 45 anos	Inclusão: Homens de 20 a 45 anos sem anormalidades clínicas	Itraconazol	- Tratamento A: Itraconazol - Tratamento B: Itraconazol + ranitidina - Tratamento C: Itraconazol + ranitidina + Coca-Cola	- Absorção de Itraconazol é menor com Ranitidina, mas, se administrados com Coca-Cola, os resultados são bioequivalentes à administração somente de Itraconazol		●	●
Chin et al (1995)	Ensaio clínico randomizado cruzado (três vias)	Canadá (n=9)	22 a 41 anos	Inclusão: voluntários com idade entre 22 e 41 anos Exclusão: obesos e fumantes	Cetoconazol	- Monitoração de amostras de sangue e pH gástrico - Tratamento A (controle): 200mg de cetoconazol com água - B: 60mg de omeprazol + 200mg de cetoconazol com água - C: 60mg de omeprazol + 200mg de cetoconazol com Coca-Cola	- Diminuição da absorção de cetoconazol se administrado com omeprazol - Aumento da absorção de cetoconazol com Coca-Cola		●	●
Monte et al (1981)	Ensaio Clínico autocorrelado	Reino Unido (n=3)	24 a 30 anos	Inclusão: Homens trabalhadores do laboratório	Teofilina	- administração de 100mg de teofilina - intervenção: 6 garrafas de 350 ml de Pepsi-Diet por 9 dias - Avaliação de amostras de urina	- Não houve diferenças estatísticas entre controle e intervenção - É improvável que altas quantidades de cafeína induzam a uma diferença no metabolismo de teofilina		●	●

NA: Não se aplica

DISCUSSÃO

Dos nove artigos foram considerados elegíveis para o estudo, o itraconazol foi fármaco mais estudado, descrito em quatro trabalhos. Todos os estudos foram *open label*, pois há como diferenciar o refrigerante e água, além disso foi observado que os estudos foram realizados com baixo número de pacientes. Estes pontos poderiam ser considerados como um viés, entretanto foram contabilizados como ponto negativo na avaliação da qualidade da pesquisa. Assim, cinco manuscritos atingiram um score acima de 8 na soma dos quesitos de acordo com JBI, tendo sido considerado verde. A pesquisa mais antiga envolvendo fármaco e refrigerante foi conduzida por Monks e colaboradores (1981), avaliada como de baixa qualidade (muito provavelmente devido à época de sua execução), sendo o único que envolve fatores farmacodinâmicos da cafeína nos refrigerantes¹⁵.

Em todos os trabalhos envolvendo a administração oral concomitante com o fármaco itraconazol e o refrigerante Coca-Cola®, houve aumento da absorção e biodisponibilidade do fármaco com o refrigerante. Esse efeito, segundo os estudos, acontece devido ao aumento da solubilidade e tempo de permanência do fármaco no estômago provocado pelo refrigerante^{16,17,18,19}. Resultados semelhantes ocorreram em pesquisas com cetoconazol²⁰, posaconazol²¹, erlotinibe²² e velpatasvir²³.

A SIDA (AIDS, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) continua sendo um problema de Saúde Pública global, causando cerca de 40,1 milhões de mortes. Até o momento, não há cura para a doença, apesar dos

antirretrovirais existentes. Atualmente, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica controlável, aumentando a expectativa de vida²⁴. Estudos demonstraram que a diminuição da produção gástrica (hipocloridria) ocorre em situações como idade avançada e algumas doenças, como a SIDA. Estudos mostraram que esta condição pode diminuir a biodisponibilidade de antifungos imidazólicos como o cetoconazol²⁰.

O trabalho de Chin e colaboradores (1995) envolvendo cetoconazol, foi realizado com apenas nove pacientes, sendo observada concentrações plasmáticas mais elevadas quando do tratamento controle (cetoconazol + água) contra a menor concentração plasmática (presença de acloridria, cetoconazol + omeprazol, um inibidor de bomba protônica (IBP). Quando da tomada de Coca-Cola®, ao invés da água (em situação de acloridria) houve um aumento significativo em relação à acloridria, mas não atingindo os níveis controle. Os autores ressaltam neste estudo, a diminuição da eficácia do cetoconazol na presença de omeprazol²⁰.

Em 1997, Lange e colaboradores, estudaram a influência da Coca-Cola®, na absorção de itraconazol, em pacientes diagnosticados com SIDA. Os pesquisadores observaram, em média, um aumento de 38% na biodisponibilidade (AUC 0-24, área sobre a curva de concentração plasmática-tempo de 0-24 horas) e um aumento de 55% na concentração plasmática máxima (Cmax)¹⁸. Com o objetivo de comprovar o efeito do pH nesta absorção, o estudo foi ampliado, pelo mesmo grupo, adicionando-se um antagonista de receptor de H2 da histamina, a

ranitidina¹⁹. Os resultados demonstraram que a inibição dos receptores H₂, que provoca um aumento do pH gástrico, promoveu uma diminuição na concentração plasmática de itraconazol. Quando da administração de Coca-Cola® + ranitidina, os valores de concentração plasmática de itraconazol não foram significativamente diferentes da administração de itraconazol com água, sugerindo que a Coca-Cola® poderia ser administrada em pacientes em condições de hipocloridria¹⁹.

O trabalho de Walravens e colaboradores (2011) com o mesmo objetivo dos pesquisadores anteriores, estudaram a absorção de posaconazol (PZ) com inibidores de bomba protônica (esomeprazol) no protocolo com o objetivo de aumentar o pH gástrico [21]. Assim, foram estudados 4 grupos, sendo (a) água + PZ; (b) Coca-Cola®, + PZ; (c) água + esomeprazol + PZ e (d) Coca-Cola®, + esomeprazol + PZ. Os resultados demonstraram que o pH não possui influência na absorção do fármaco. Comparando o grupo com água e Coca-Cola®, nos pacientes que receberam o fármaco concomitante com o refrigerante houve aumento as concentrações gástrica e plasmática de posaconazol em +102%; $p < 0,001$ e +70%; $p < 0,05$, respectivamente²¹. O estudo sugere que o refrigerante aumenta a solubilidade do fármaco, pois a coadministração do inibidor de bomba protônica levou à um aumento de pH gástrico e diminuição na absorção gástrica e plasmática de posaconazol em 84% e 37%, respectivamente²¹.

Os estudos observacionais retrospectivos (EOR) possuem maior chance de vieses de seleção e informação, o qual levam aos fatores

de confusão²⁵. O estudo de Wimberley e colaboradores (2001) é um EOR que avaliou pacientes de 21 a 63 anos de idade que se submeteram a transplante de pulmão, o uso de itraconazol e ciclosporina, administrados com Coca-Cola® ou água. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu Coca-Cola® apresentou maior concentração plasmática de itraconazol e necessitou de doses menores de ciclosporina¹⁶. Importante observar neste estudo que os pesquisadores selecionaram pacientes com idades de 23 a 61, o que pode ser considerado um viés de seleção, tendo em vista que idosos possuem pH gástrico mais alto que os jovens. Como não há medida de pH gástrico dos pacientes no estudo e também a informação de uso de outros medicamentos, tempo do transplante, alimentação entre outros, reforça a presença de vieses da pesquisa.

O erlotinibe é um inibidor reversível de tirosina quinase (TKI) do receptor fator de crescimento epidérmico, de uso oral, eficaz no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), possuindo uma biodisponibilidade pobre e variável, o que resulta em significativa variabilidade intra e intersujeitos²². Em um estudo com vinte e oito pacientes, a coadministração do refrigerante com erlotinibe e esomeprazol aumentou a concentração plasmática de erlotinibe em 39% (intervalo de AUC₀₋₁₂ de -12% a 136%; $P = 0,004$), enquanto em pacientes não tratados com o IBP, a AUC₀₋₁₂ do erlotinibe foi de 9% (intervalo de AUC₀₋₁₂ de -10% a +30%; $P = 0,03$)^{22,23}.

A combinação de inibidores da polimerase NS5B sofosbuvir (SOF) e NS5A

velpatasvir (VEL) é utilizado uma vez ao dia, para o tratamento da infecção crônica causada pelo HCV (Hepatite C). Entretanto, cerca de até 40% dos pacientes necessitam de IBP durante o tratamento e foi observado que a solubilidade de VEL diminui drasticamente com o aumento do pH (3.6 mg/mL em pH 2 e <0.1 mg/mL em pH 4.5), o que afeta a biodisponibilidade do fármaco e consequentemente, o resultado terapêutico²⁸. Van Seyen e colaboradores (2019) demonstraram que a Coca-Cola® não modifica o pKa de SOF, mas aumenta a biodisponibilidade de VEL. Os autores sugerem o tratamento com a utilização do refrigerante²⁴.

Quanto aos mecanismos de ação do efeito da Coca-Cola® em aumentar a biodisponibilidade de alguns fármacos, poderia estar correlacionado à desintegração do medicamento. Entretanto, Shimano e colaboradores (2021), mostraram em estudo *in vitro*, diferenças estatísticas na desintegração de medicamentos contendo metildopa (similar, genérico e referência) na presença de bebidas contendo cola com água, mas não em pH controlado com sistema tampão, *in vitro*, simulando o meio gástrico. Assim, a presença do refrigerante não altera o pH estomacal, nem a desintegração dos mesmos medicamentos²⁹.

É possível, também a influência de outros componentes da bebida como o açúcar, observado em pesquisa *in vivo*, que diminui o metabolismo hepático e cerebral de barbitúricos em camundongos³⁰. Não há trabalhos que envolvem a coadministração de medicamentos com xaropes (constituintes da Coca-Cola®), sem a cafeína. Dessa forma, são necessários outros trabalhos para elucidação de tais mecanismos.

Além disso, os resultados de aumento na biodisponibilidade não devem ser generalizados pois os fármacos possuem diferentes propriedades físico-químicas.

É importante ressaltar que a eficácia dos IBPs não foi analisada ou levada em consideração em relação ao paciente na presença da Coca-Cola® quanto aos efeitos gastrintestinais, isto é, se a presença de Coca-Cola® diminui o pH gástrico, aumentado pelo IBP. Porém, na terapêutica, o uso de IBP é utilizado para inibir o excesso de ácido (isto é, para aumentar o pH) devido aos problemas gástricos. Assim, há um paradoxo nesta coadministração, sem a pesquisa para determinar os benefícios para o paciente, como a diminuição dos efeitos gástricos adversos, esses fatores devem ser levados em consideração nas próximas pesquisas.

De uma maneira geral, as pesquisas inclusas na revisão têm uma qualidade alta, e um baixo risco de viés. No entanto, apenas três ensaios clínicos foram encontrados após o ano 2000, demonstrando escassez de pesquisas e trabalhos publicados de sobre o assunto na atualidade.

CONCLUSÃO

Há evidências para se ponderar que refrigerantes de cola de fato interferem na ação de alguns medicamentos como itraconazol, velpatasvir, erlotinibe, posaconazol e cetoconazol, aumentando a absorção e biodisponibilidade desses fármacos. Além disso, há indícios que o pH do refrigerante e o açúcar da bebida podem interferir nesses processos, entretanto, esses mecanismos ainda precisam ser mais elucidados. Pesquisadores sugerem o uso

concomitante da Coca-Cola® para manutenção da concentração plasmática de alguns fármacos em situações específicas em que o uso do IBP promove a diminuição na biodisponibilidade do fármaco apesar da presença do açúcar no refrigerante, porém, mais pesquisas devem ser conduzidas para conclusões sobre o assunto. Em suma, em nossa avaliação crítica, o uso concomitante de IBP com Coca-Cola® deverá ser conduzido incluindo os benefícios do paciente quanto aos efeitos gastrintestinais.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit: frequency of DDIs in the ICU. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(4):430–437.
2. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109 (33-34):546-55. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546.
3. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal*. 2018; 26(2S):S61-S71. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.009.
4. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 2010;70(18):2373-407. doi: 10.2165/11585250-000000000-00000.
5. An G, Mukker J K, Derendorf H, Frye RF. Enzyme- and transporter-mediated beverage-drug interactions: An update on fruit juices and green tea. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55(12):1313-31. doi: 10.1002/jcph.563.
6. Alonso P R, la Calle S D P, Valero G T, Ruiz M E, Ávila T J M, Varela-Moreiras G. Fifty years of beverages consumption trends in Spanish households. *Nutr Hosp*. 2016; 33(Suppl 3):316. doi: 10.20960/nh.316.
7. Nomani H, Moghadam AT, Emami SA, Mohammadpour AH, Johnston TP, Sahebkar A. Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin Nutr*. 2019; 38(6):2545-2551. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.029. E
8. 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.
9. Kondal A, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. *Indian J Exp Biol* 2003 ;41:1322e4.
10. Al Hadithy A, Leeffers E, Bruggeman R. Clozapine levels might be affected by excessive cola consumption. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:717e9
11. Santucci R, Leveque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:762e4
12. 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.
13. Clapauch S H, Benchimol-Barbosa P R. Warfarin resistance and caffeine containing beverages. *Int J Cardiol* 2012; 156:e4e5.
14. 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.
15. Monks TJ, Lawrie CA, Caldwell J. The effect of increased caffeine intake on the metabolism and pharmacokinetics of theophylline in man.

- Biopharm Drug Dispos 1981; 2:31e7.
16. Wimberley SL, Haug 3rd MT, Shermock KM, Qu A, Maurer JR, Mehta AC, et al. Enhanced cyclosporine-itraconazole interaction with cola in lung transplant recipients. *Clin Transpl* 2001;15:116e22.
 17. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:235e7.
 18. Lange D, Pavao JH, Jacqmin P, Woestenborghs R, Ding C, Klausner M. The effect of coadministration of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Curr Ther Res Clin Exp* 1997; 58:202e12.
 19. 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; 37:535e40.
 20. Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *AAC (Antimicrob Agents Chemother)* 1995; 39: 1671e5.
 21. 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(11):725-34. doi: 10.2165/11592630-000000000-00000.
 22. van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG, 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 Apr 20;34(12):1309-14. doi: 10.1200/JCO.2015.65.2560..
 23. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, et al: Gastric acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015; 16:33-39.
 24. van Seyen M, Colbers A, Abbink EJ, Drenth JPH, Burger DM. Concomitant Intake of Coca-Cola to Manage the Drug-Drug Interaction Between Velpatasvir and Omeprazole Studied in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106(5):1093-1098. doi: 10.1002/cpt.1569.
 25. WHO. World Health Organization. HIV. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>, acesso em 01/12/2022.
 26. Camargo L, Aranha M, Silva R P M, Meneguetti, D U O. Research methodology topics: Cohort studies or prospective and retrospective cohort studies. *J Hum Growth* 2019; 29(3):433-436. doi: 10.7322/jhgd.v29.9543
 27. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. *Hepatology.* 2016; 64(6):1893-1899. doi: 10.1002/hep.28782.
 28. Mogalian E, German P, Kearney BP, Yang CY, Brainard D, Link J, McNally J, Han L, Ling J, Mathias A. Preclinical Pharmacokinetics and First-in-Human Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Velpatasvir, a Pangenotypic Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(5):e02084-16. doi: 10.1128/AAC.02084-16.
 29. Shimano, MYH, Guilhermino LSG, Caravante GC, Castro L F, Priscila Longhin Bosquesi, PL, Chin, CM. *ULAKES J Med.* 2021; 1 (2):135-146.
 30. Yau LS, Strother A, Buchholz J, Abu-el-Haj S. Glucose effect on drug action, metabolism, and pharmacokinetic parameters in mice. *Drug Nutr Interact.* 1987; 5(1):9-20.