

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM PRODUTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA EM POLIMEDICAÇÃO

Trabalho submetido por

Rémy Blandin

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM PRODUTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA EM POLIMEDICAÇÃO

Trabalho submetido por

Rémy Blandin

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2025

Agradecimentos

A realização desta monografia não teria sido possível sem o apoio de várias pessoas, às quais desejo expressar a minha profunda gratidão.

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, Professor Pedro Manuel da Costa Gomes Brandão, pela sua disponibilidade, pelos seus conselhos e pela sua exigência científica. O seu acompanhamento foi essencial para a construção e a conclusão deste trabalho.

Agradeço também à minha família, pelo seu apoio constante, pela compreensão e pelo incentivo ao longo de todo o meu percurso.

Aos meus amigos Killian, Étienne, Gatien, Thomas e Lison, que conheci aquando da minha chegada a Portugal e com quem concluí os meus estudos, bem como a Maxime, Christophe e Moussa, que encontrei ao longo deste caminho, expressei toda a minha gratidão e desejo-vos o melhor para o vosso futuro.

Mas, acima de tudo, quero agradecer ao Senhor Jesus Cristo, sem o qual nada disto teria sido possível. Ele foi, é e será para sempre presente nos momentos difíceis e nos momentos de alegria.

«Porque, se vivemos, vivemos para o Senhor; e, se morremos, morremos para o Senhor. Assim, quer vivamos, quer morramos, pertencemos ao Senhor.»
Romanos 14:8

Resumo

O envelhecimento populacional na Europa, e em particular em Portugal, contribui para uma elevada prevalência de doenças crónicas e para o aumento da polimedicação em idosos. Paralelamente, a automedicação com medicamentos de venda livre, suplementos alimentares e fitoterapia está a crescer, muitas vezes sem supervisão médica.

Esta realidade potencia o risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes, podendo conduzir a efeitos adversos graves, hospitalizações evitáveis e diminuição da adesão terapêutica.

Esta monografia analisa as práticas de polimedicação e automedicação em Portugal, descreve os principais produtos não sujeitos a receita médica envolvidos em interações, como o paracetamol, ibuprofeno, *Ginkgo biloba*, hipericão, valeriana e suplementos de cálcio, magnésio e vitamina K, e discute os mecanismos farmacológicos implicados.

Foram identificados riscos acrescidos em populações idosas, com destaque para interações que afetam a coagulação, a função renal e a eficácia terapêutica de medicamentos prescritos. O trabalho enfatiza o papel essencial do farmacêutico na prevenção e deteção de interações, bem como a necessidade de reforçar a literacia em saúde dos doentes. Conclui-se que estratégias educativas, regulação mais rigorosa e acompanhamento farmacêutico ativo são fundamentais para reduzir os riscos associados ao uso concomitante de múltiplos produtos e otimizar a segurança terapêutica.

Palavras-chave: Polimedicação; Automedicação; Interações medicamentosas; Fitoterapia; Suplementos alimentares; Segurança do doente.

Abstract

Population ageing in Portugal and across Europe has led to a growing prevalence of chronic diseases and widespread polypharmacy among older adults. At the same time, the increasing use of self-medication—including over-the-counter drugs, dietary supplements, and herbal products—often occurs without medical supervision.

This situation significantly increases the risk of clinically relevant drug interactions, which can result in adverse drug reactions, avoidable hospitalizations, and reduced therapeutic adherence.

This thesis explores medication practices among Portuguese older adults, describes the main non-prescription products implicated in interactions—such as paracetamol, ibuprofen, *Ginkgo biloba*, St. John's wort, valerian, and calcium, magnesium and vitamin K supplements—and examines the underlying pharmacological mechanisms. Higher risks were observed in elderly populations, particularly interactions affecting coagulation, renal function, and the efficacy of prescribed treatments. The work highlights the crucial role of pharmacists in preventing and detecting interactions, as well as the importance of strengthening patients' health literacy. It concludes that educational strategies, stricter regulation, and proactive pharmaceutical follow-up are essential to minimize the risks associated with the combined use of multiple products and to improve therapeutic safety.

Keywords : Polypharmacy; Self-medication; Drug interactions; Herbal medicine; Dietary supplements; Patient safety.

Índice

1. Polimedicação e automedicação em idosos.....	3
1.1. Envelhecimento da população.....	3
1.1.1. Envelhecimento na Europa e em Portugal.....	3
1.1.2. Doenças crónicas mais prevalentes em idosos.....	6
1.1.3. Alterações fisiológicas do envelhecimento.....	7
1.2. A polimedicação e a automedicação.....	11
1.2.1. Prevalência, determinantes e riscos da polimedicação.....	11
1.2.2. Adesão terapêutica e riscos de interações medicamentosas nos idosos.....	15
1.3. Produtos não sujeitos a receita médica.....	16
1.3.1. Uso de analgésicos como Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	...
...	16
1.3.2. Suplementos alimentares e interações clínicas relevantes.....	17
1.3.3. Fitoterapia, polimedicação e papel do farmacêutico.....	19
2. Produtos não sujeitos a receita médica e interações em polimedicação.....	21
2.1. Fitoterapia e plantas medicinais: interações e perigos.....	21
2.1.1. <i>Hypericum perforatum</i>	21
2.1.2. <i>Ginkgo biloba</i>	23
2.1.3. <i>Echinacea purpurea</i>	24
2.1.4. <i>Panax ginseng</i>	25
2.1.5. <i>Valeriana officinalis</i>	26
2.2. Suplementos alimentares e vitaminas.....	28
2.2.1. Vitamina K.....	28
2.2.2. Magnésio.....	31
2.2.3. Cálcio.....	31
2.2.4. Ácidos gordos ómega-3.....	32
2.3. Medicamentos de venda livre.....	33
2.3.1. Paracetamol.....	34
2.3.2. Acido acetilsalicílico.....	35
2.3.3. Ibuprofeno e outros AINE.....	36

2.3.4. Inibidores da Bomba de Protões.....	37
2.3.5. Anti-histamínicos H1.....	39
2.3.6. Laxantes.....	40
3. Estratégias de resolução para minimizar as interações medicamentosas em polimedicação.....	42
3.1. Reforço do papel do farmacêutico na prevenção das interações.....	42
3.1.1. Avaliação terapêutica e deteção de interações potenciais.....	42
3.1.2. Educação do doente e promoção da literacia em saúde.....	43
3.1.3. Intervenção clínica e coordenação interprofissional.....	43
3.2. Educação e literacia em saúde do idoso.....	45
3.2.1. Literacia em saúde e perceção do risco pelos doentes.....	45
3.2.2. Ferramentas de educação e estratégias de sensibilização.....	46
3.2.3. Barreiras socioculturais e desinformação.....	47
3.3. Regulação e controlo dos produtos não sujeitos a receita médica	47
3.3.1. Enquadramento regulamentar em Portugal e França.....	47
3.3.2. Limitações atuais na rastreabilidade e segurança.....	49
3.3.3. Exemplos críticos e necessidade de harmonização europeia.....	50
Conclusão.....	53
Bibliografia.....	55

Índice das figuras

Figura 1. Distribuição global da população por grandes grupos etários. Adaptado de United Nations, World Population Ageing 2019.....	3
Figura 2. Índice sintético de fecundidade (N.º), UE27, 2022.....	6
Figura 3. Densidade populacional em Portugal (habitantes/km ²).....	8
Figura 4. Índice HAQ por idade e sexo em adultos mais velhos em Portugal. Adaptado de Santos et al., 2020.....	10
Figura 5. Função de falha de Kaplan–Meier da polimedicação incidente, por idade e por número de medicamentos na linha de base. Adaptado de Morin et al.....	13
Figura 6. Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	22
Figura 7. Folha de <i>Ginkgo biloba</i>	23
Figura 8. Flor de <i>Equinácea</i>	24
Figura 9. Raiz de <i>Ginseng</i>	25
Figura 10. <i>Valeriana officinalis</i>	26
Figura 11. Mecanismo de ação da vitamina D e K2 na osteoporose. Adaptado de Schwalfenberg e Genuis	29
Figura 12. Correlação entre INR e riscos tromboembólicos e hemorrágicos. Adaptado de Hirsh et al.....	30
Figura 13. Mecanismo fisiopatológico da hipermagnesemia associada à insuficiência renal aguda Adaptado de Nishikawa et al.....	31
Figura 14. Metabolismo do paracetamol e formação do NAPQI responsável pela toxicidade hepática. Adaptado de Frossard & Morel.....	34
Figura 15. Inibição irreversível da COX-1 plaquetária pela aspirina acetilação da serina 529 e bloqueio do acesso do ácido araquidônico ao sítio catalítico. Adaptado de PharmWiki, Tulane University.....	36
Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier a mostrar a incidência cumulativa de AVC isquémico segundo os grupos clopidogrel isolado, clopidogrel + omeprazol e clopidogrel + pantoprazol. Adaptado de Chang et al.....	38
Figura 17. Nível 1 – Seja prudente; Nível 2 Seja muito prudente; Nível 3 Atenção, perigo: não conduzir. Adaptado de Ministère de l’Intérieur (França).....	46
Figura 18. Produtos implicados na notificação de efeitos indesejáveis em França suplementos alimentares, bebidas energéticas, alimentos enriquecidos, alimentos	

destinados a regimes alimentares específicos e outros. Adaptado de ANSES Agência Nacional de Segurança Sanitária Francesa.....	48
Figura 19. Repartição do mercado de suplementos alimentares em França em 2013, por circuitos de distribuição (farmácias, venda directa / e-commerce, lojas especializadas, grandes superfícies e parafarmácias). Adaptado de ANSES.....	51

Lista de abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não esteroide.

ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

ARA2 – Antagonista dos recetores da angiotensina 2.

AUC – Área sob a curva.

AVC – Acidente vascular cerebral.

C_{max} – Concentração plasmática máxima.

COX – Ciclo-oxigenase.

CYP – Citocromo P450.

DHA – Ácido docosa-hexaenóico.

DOAC – Anticoagulante oral direto.

EPA – Ácido eicosapentaenóico.

HAQ – Health Assessment Questionnaire.

IBP – Inibidor da bomba de prótons.

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

INE – Instituto Nacional de Estatística.

INR – Razão normalizada internacional.

ISRS – Inibidor seletivo da recaptção da serotonina.

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica.

NAPQI – *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina.

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

PAF – Fator de ativação plaquetária.

SNC – Sistema nervoso central.

t_{1/2} – Meia-vida.

TFG – Taxa de filtração glomerular.

T_{max} – Tempo até C_{max}.

VKOR – Vitamina K epóxido redutase.

Introdução

O envelhecimento demográfico é atualmente um dos fenómenos mais significativos das sociedades modernas [1]. Em Portugal, tal como em muitos outros países europeus, a proporção de pessoas idosas tem vindo a aumentar, consequência da melhoria da esperança média de vida e da diminuição das taxas de natalidade [2]. Este contexto traduz-se numa maior prevalência de doenças crónicas, como a hipertensão arterial, a diabetes ou as doenças cardiovasculares, que frequentemente requerem tratamentos farmacológicos de longa duração [3].

Neste cenário, a polimedicação tornou-se uma realidade frequente entre a população idosa [4]. Embora muitas vezes justificada pela necessidade de tratar simultaneamente várias patologias, a polimedicação acarreta riscos importantes quando não é adequadamente monitorizada, nomeadamente o aumento de reações adversas, a diminuição da adesão ao tratamento e a maior complexidade dos esquemas terapêuticos [5].

Paralelamente, observa-se um aumento da automedicação, favorecida pelo fácil acesso a medicamentos não sujeitos a receita médica, a suplementos alimentares e a produtos de fitoterapia [6]. No caso dos idosos, esta prática pode estar relacionada com a presença de múltiplas doenças crónicas e com a necessidade de gerir sintomas de forma contínua [7]. Contudo, na ausência de acompanhamento profissional, a automedicação pode contribuir para o aparecimento de interações clinicamente relevantes quando estes produtos são utilizados em conjunto com terapêuticas crónicas [8].

A combinação de polimedicação e automedicação constitui, assim, um importante desafio de saúde pública [9]. Pode comprometer a eficácia de determinados tratamentos, desencadear efeitos adversos graves ou provocar desequilíbrios terapêuticos [10]. Esta problemática é particularmente preocupante entre os idosos, população mais vulnerável devido às alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento e à elevada frequência de multimorbilidades [11].

Em Portugal, a distribuição da população e o acesso aos serviços de saúde variam significativamente entre regiões, como demonstrado pelos dados de densidade populacional [12]. Este contexto pode favorecer comportamentos de automedicação, incluindo o recurso frequente a analgésicos e anti-inflamatórios de venda livre para o alívio de sintomas.

Serão igualmente analisadas as potenciais interações com suplementos alimentares, tais como vitaminas, minerais e produtos de origem vegetal, cuja utilização tem vindo a

aumentar [13]. O objetivo é identificar situações clínicas de risco, ilustrar os seus possíveis impactos no equilíbrio terapêutico e reforçar a importância de uma avaliação cuidadosa dos hábitos de automedicação [14].

Por fim, considerando que o envelhecimento é marcado por trajetórias de multimorbilidade e maior complexidade terapêutica [15], esta monografia destacará a importância do farmacêutico na prevenção e gestão das interações medicamentosas. Graças à sua formação especializada, acessibilidade e integração no percurso de cuidados, o farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada para identificar situações de polimedicação de risco, realizar reconciliação terapêutica, promover o uso racional do medicamento e apoiar a adesão ao tratamento [16]. Desempenha ainda um papel central na educação para a saúde, na promoção de uma autonomia terapêutica segura e na articulação com outros profissionais de saúde, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e para uma utilização mais segura dos medicamentos na população idosa [17].

1. Polimedicação e automedicação em idosos

1.1. Envelhecimento da população e situação geográfica

1.1.1. Envelhecimento na Europa e em Portugal

O envelhecimento demográfico marca profundamente as sociedades contemporâneas e redefine as prioridades dos sistemas de saúde em todo o mundo, um fenómeno cujas implicações se fazem sentir com particular acuidade em Portugal, onde as transformações da estrutura populacional revelam desafios cruciais para a gestão medicamentosa. À escala mundial, o número de pessoas com 80 anos ou mais quase triplicou entre 1990 e 2019, passando de 54 milhões para 143 milhões; deverá triplicar novamente entre 2019 e 2050, atingindo 426 milhões. A título de comparação, a população mundial em 1990 era de 5,3 mil milhões de habitantes e passou para 7,77 mil milhões em 2019. Ou seja, um aumento de 44% da população mundial e de 164,8% da população com 80 anos ou mais. Este gráfico do *World Population Ageing* de 2019 mostra a perspetiva de evolução da distribuição da idade da população mundial por grupos. As projeções apontam para um aumento das pessoas com mais de 65 anos e uma diminuição de todos os outros grupos populacionais [1].

Envelhecimento da População Mundial 2019

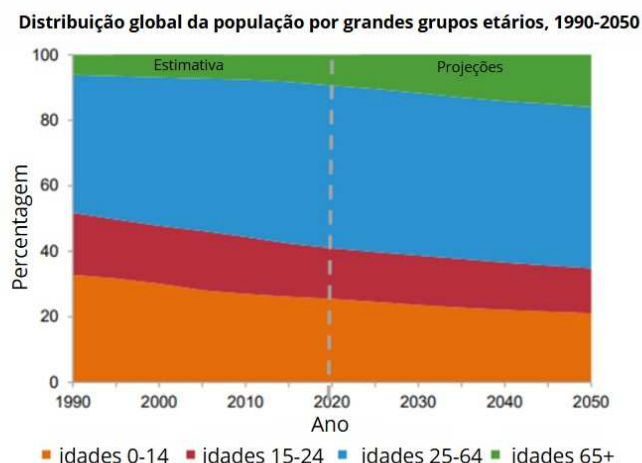


Figura 1. Distribuição global da população por grandes grupos etários
Adaptado de United Nations, World Population Ageing 2019 [1]

Um aumento que reflete uma transição demográfica global para sociedades envelhecidas, sustentada por uma esperança de vida em constante crescimento e por uma natalidade em declínio em muitos países, graças ao aumento do nível de vida, da educação e à democratização dos meios de contraceção [1]. Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística, em 2021 a população era estimada em cerca de 10,34 milhões de habitantes, face a 10,56 milhões em 2011, refletindo uma ligeira diminuição ao longo da década. No mesmo período, o índice de envelhecimento aumentou de 128 para 181,3 evidenciando o acentuar do envelhecimento demográfico no país [2]. Esta evolução demográfica em Portugal é o resultado de uma queda contínua da fecundidade, que desceu para 1,44 filhos por mulher em 2023, abaixo do limiar de renovação das gerações (2,1), e de uma esperança de vida que atinge agora 81 anos em média, colocando Portugal entre os países europeus mais marcados pelo envelhecimento, um fenómeno agravado pela emigração das gerações mais jovens para outros países da União Europeia, como a Alemanha ou a França, em busca de oportunidades económicas, o que agrava ainda mais o envelhecimento da população [2]. Em 2019 cerca de 20,3 % da população da União Europeia tinha 65 ou mais anos, representando 90,5 milhões de pessoas. As projeções indicam que esta proporção poderá atingir 29,4 % até 2050, refletindo o impacto duradouro da baixa fecundidade e do aumento da esperança de vida nas dinâmicas demográficas europeias [3].

Índice sintético de fecundidade (N.º), UE27, 2022



Figura 2. Índice sintético de fecundidade (N.º), UE27, 2022 [2].

A pressão em termos de necessidades de saúde, nomeadamente medicamentosa, acentua-se ao longo das décadas, acompanhando o aumento das patologias crónicas nos grupos de idosos que podem necessitar de múltiplas intervenções terapêuticas, originando desafios tanto para os profissionais de saúde como para os próprios doentes. Biologicamente, o envelhecimento é um processo complexo, caracterizado por uma acumulação progressiva de danos celulares e moleculares que, com o tempo, altera as capacidades físicas e cognitivas e aumenta a suscetibilidade às doenças. A consequente redistribuição etária com redução relativa da população jovem e crescimento do grupo com 65 e mais anos reflete-se em índices de envelhecimento e de dependência dos idosos cada vez mais elevados. Estes padrões demográficos ajudam a enquadrar os desafios colocados aos sistemas de saúde e de proteção social num contexto de população crescentemente envelhecida [2].

1.1.2. Doenças crónicas mais prevalentes em idosos

Em Portugal, a hipertensão afeta cerca de 79% dos indivíduos com mais de 64 anos, uma prevalência muito elevada que exige frequentemente a combinação de fármacos anti-hipertensores, como os inibidores da enzima de conversão, os betabloqueadores ou os

diuréticos tiazídicos, para manter a pressão arterial sob controlo [4]. Além disso, em termos de diabetes, Portugal situava-se em 2021 em 4.º lugar entre os países europeus, com uma prevalência de 9,1% nos 20-79 anos, exigindo uma gestão rigorosa com antidiabéticos orais como a metformina ou com injeções de insulina para evitar complicações graves, tais como a retinopatia diabética, a nefropatia ou as neuropatias periféricas que comprometem a qualidade de vida [5]. A artrose, doença articular mais comum, é uma das principais causas de incapacidade crónica e um problema importante de saúde pública. O número de artroplastias da anca tem aumentado consistentemente nos países da organização para a cooperação e desenvolvimento económico (OCDE), refletindo o impacto crescente da osteoartrose na mobilidade e qualidade de vida. Este aumento costuma ser acompanhado pelo uso de analgésicos como paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) para alívio da dor articular [6]. Estas patologias, raramente isoladas, acumulam-se frequentemente no mesmo indivíduo, o que se traduz num consumo medicamentoso frequentemente superior a cinco classes distintas. A prevalência da polimedicação nos idosos atinge cerca de 40%, chegando a valores elevado em Portugal, o que reflete a complexidade terapêutica associada a esta faixa etária [7].

1.1.3. Alterações fisiológicas do envelhecimento

Com o avançar da idade, ocorrem alterações fisiológicas naturais que afetam a forma como o organismo absorve, distribui, metaboliza e elimina os medicamentos. Estas modificações têm impacto direto na eficácia e segurança dos tratamentos, sobretudo em doentes polimedicados. Esta intensidade medicamentosa é ainda potenciada por alterações fisiológicas relacionadas com a idade, nomeadamente uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular de cerca de 8 mL/min/1,73 m² por década após os 40 anos, fenómeno que aumenta os riscos de acumulação e de efeitos indesejáveis se as posologias não forem cuidadosamente ajustadas, particularmente para moléculas como os antibióticos (ex. amoxicilina), os AINE ou as benzodiazepinas, cuja eliminação depende fortemente da função renal [8]. Estudos farmacocinéticos mostram que a diminuição da função renal, associada à redução do metabolismo hepático (citocromo P450), altera a farmacocinética dos medicamentos nos idosos, aumentando as concentrações plasmáticas e prolongando a sua duração de ação [9]. A multimorbilidade cardiovascular constitui

uma problemática particularmente marcada nos idosos, com implicações diretas na mortalidade e na complexidade dos tratamentos [10].

Além disso, a massa muscular diminui com a idade, enquanto a proporção de gordura corporal aumenta, modificando a distribuição dos medicamentos lipossolúveis como as benzodiazepinas ou certos antidepressivos. Estas mudanças podem provocar uma sedação prolongada ou efeitos secundários neuropsiquiátricos, sublinhando a importância de adaptar as prescrições aos idosos [9].

Em Portugal, estas questões são amplificadas por uma distribuição demográfica desigual. Um mapa de 2019 do INE confirma a forte concentração demográfica nas regiões metropolitanas de Lisboa e Porto. Algumas regiões rurais apresentam menor acessibilidade a serviços de saúde, o que pode dificultar a realização de consultas médicas regulares quando comparado com áreas urbanas concluindo que esta desigualdade de acesso agrava os problemas de saúde, favorecendo uma dependência acrescida dos tratamentos medicamentosos para compensar a falta de acompanhamento regular e aumentando os riscos ligados a uma automedicação mal enquadrada em regiões onde as farmácias se tornam frequentemente o primeiro ponto de contacto com o sistema de saúde [2][11].

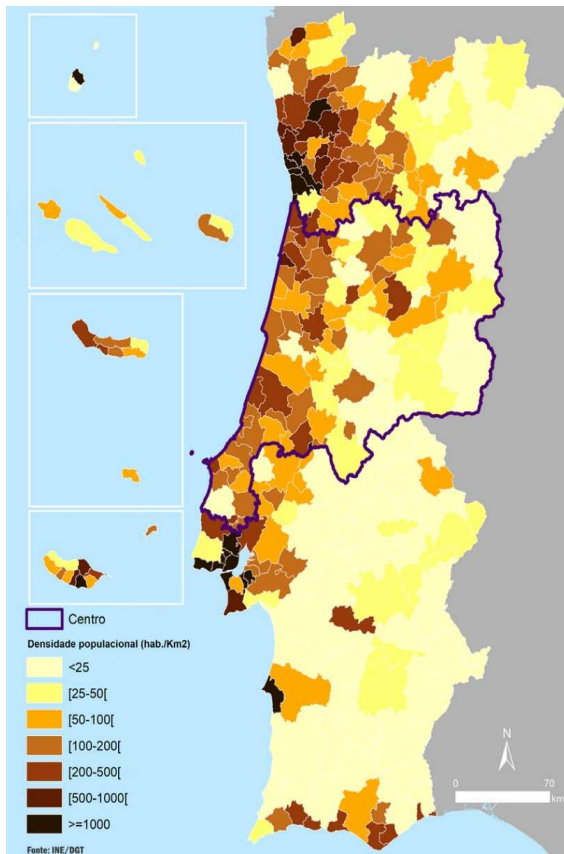


Figura 3. Densidade populacional em Portugal (habitantes/km²) [12]

Os determinantes sociais desempenham igualmente um papel crucial nesta dinâmica, acrescentando uma camada de complexidade à gestão dos idosos e influenciando diretamente o seu recurso aos medicamentos. Um baixo rendimento está associado a uma diminuição significativa da esperança de vida saudável, demonstrando que esta correlação reflete diferenças marcadas no acesso a recursos, a cuidados de qualidade e a uma alimentação equilibrada, o que conduz frequentemente a um agravamento das patologias crónicas como a diabetes ou a hipertensão e a uma sobreconsumo medicamentoso para colmatar estas lacunas, nomeadamente nas populações rurais ou desfavorecidas [13]. Estas desigualdades sociais traduzem-se igualmente numa fragilidade acrescida dos idosos. Em Portugal, um estudo realizado em unidades de convalescença mostrou que mais de metade dos idosos apresentava fragilidade, associada a maior idade, menor desempenho funcional e dependência nas atividades diárias, sendo esta condição significativamente mais frequente nas mulheres [14]. Pelo contrário, níveis mais elevados de escolaridade estão associados a melhores resultados de saúde e a uma maior capacidade de autogestão, o que pode contribuir para uma utilização mais adequada dos medicamentos e para uma comunicação mais eficaz com os profissionais de saúde [13]. Um fator que pode atenuar alguns riscos ligados a uma toma medicamentosa excessiva, sobretudo porque esta competência é particularmente crucial para os idosos polimedicados que gerem vários tratamentos e têm de navegar num sistema de saúde por vezes opaco.

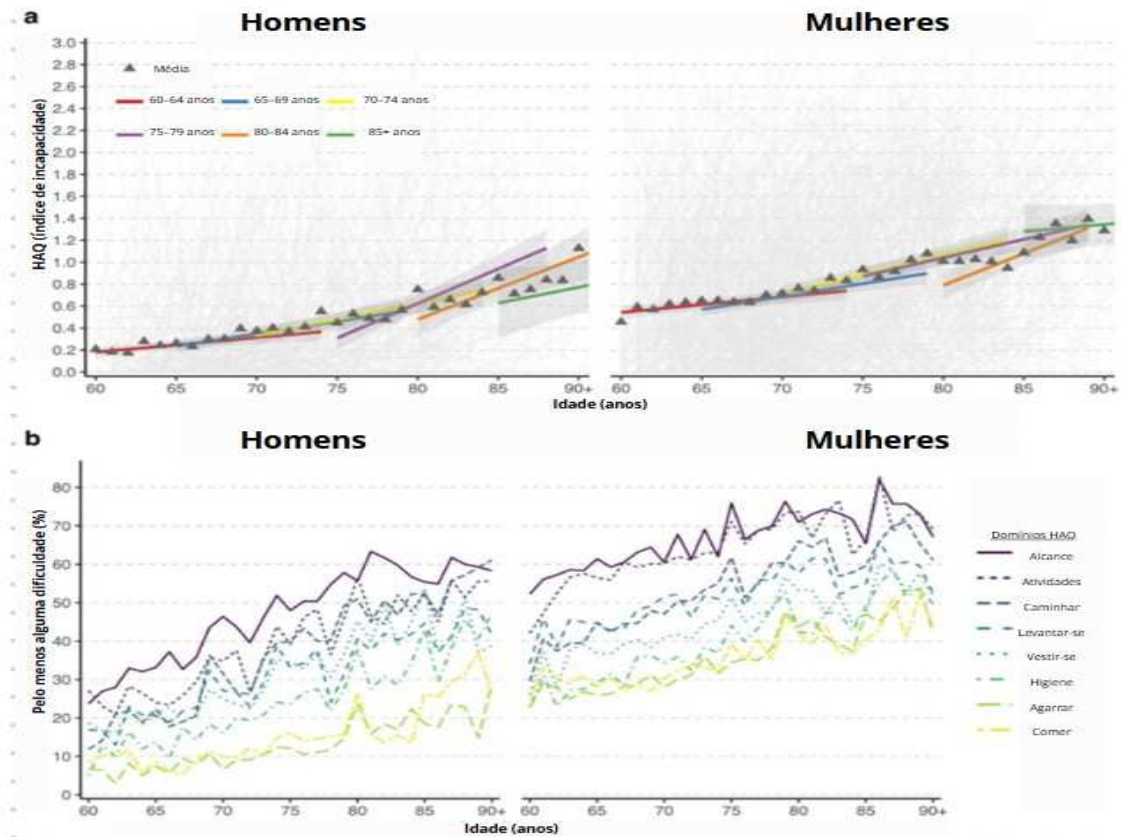


Figura 4. Índice HAQ por idade e sexo em adultos mais velhos em Portugal

Adaptado de Santos et al., 2020 [15]

Este gráfico avalia a função física em Portugal através da versão europeia e portuguesa do health assessment questionnaire (HAQ), que avalia a dificuldade em realizar 20 atividades quotidianas comuns durante a semana anterior numa população definida. Quanto mais a idade avança, mais difíceis se tornam as atividades físicas e/ou quotidianas. Observa-se igualmente que as mulheres têm mais dificuldades na mesma faixa etária do que os homens. As mulheres vivem em média mais tempo do que os homens, atingindo 83 anos contra 78 anos em Portugal, mas passam mais anos em má saúde, com uma prevalência acrescida de doenças crónicas como a artrose, a osteoporose ou a depressão. Um estudo recente identificou que, entre adultos mais velhos, as mulheres apresentam mais limitações no funcionamento físico do que os homens, com scores médios de 81,4 vs 86,7. Esta diferença manteve-se mesmo após os autores ajustarem os resultados para fatores como idade, presença de doenças crónicas e estado de saúde geral, o que sugere que, na população estudada, o sexo feminino apresentou maior vulnerabilidade funcional, possivelmente relacionada com fatores biológicos, sociais ou económicos [16]. Estas disparidades influenciam diretamente os comportamentos face aos medicamentos, sendo as mulheres, por exemplo, mais suscetíveis de recorrer a analgésicos para gerir sintomas

de dor crónica, frequentemente num contexto de multimorbilidade. Segundo um estudo recente, elas relatam mais efeitos indesejáveis graves ligados a estes medicamentos, o que pode refletir um uso acrescido sem supervisão médica suficiente, nomeadamente nas zonas rurais onde o acesso aos cuidados continua limitado. Esta situação aumenta os riscos de interações medicamentosas, particularmente quando combinam analgésicos e outras substâncias como suplementos alimentares, acentuando os desafios de saúde num contexto de acompanhamento irregular [17].

Assim, o envelhecimento demográfico leva a um quadro em que a multimorbilidade se torna a norma e não a exceção, transformando as necessidades medicamentosas num desafio maior para os sistemas de saúde e preparando o terreno para práticas como a polimedicação e a automedicação, que emergem como respostas a estas pressões mas também como potenciais fontes de complicações se não forem geridas com cuidado.

1.2. A polimedicação e a automedicação

1.2.1. Prevalência, determinantes e riscos da polimedicação

A polimedicação, definida como o uso simultâneo de múltiplos medicamentos, geralmente cinco ou mais, constitui um desafio central na gestão dos cuidados de saúde [18][7]. A prevalência de polimedicação em idosos não é uniforme e depende do limiar estabelecido para o número de fármacos. Quando se considera o critério ≥ 5 medicamentos, os estudos indicam valores que podem variar aproximadamente entre 30% e 70% uma variabilidade ligada às definições e contextos estudados [7][19]. Esta variabilidade explica-se pelas diferenças nos níveis de multimorbilidade e nos contextos de cuidados, nomeadamente no acesso aos serviços de saúde e nas práticas de prescrição [7][19]. O estudo conclui que esta prevalência reflete simultaneamente uma necessidade terapêutica ligada à cronicidade das patologias como as doenças cardiovasculares ou a diabetes e um risco se não for gerida com rigor, em particular entre as populações idosas onde as prescrições se acumulam muitas vezes sem reavaliação sistemática, aumentando as probabilidades de efeitos indesejáveis entre medicamentos prescritos ou entre estes e medicamentos não sujeitos a receita [19]. Esta situação decorre diretamente da coexistência frequente de várias patologias, dado que muitos indivíduos com mais de 65 anos apresentam pelo menos duas condições crónicas, fenómeno que multiplica as

prescrições e complexifica a sua coordenação, tornando os doentes vulneráveis a erros ou complicações. Esta multimorbilidade está associada a um aumento exponencial das necessidades medicamentosas à medida que a idade avança, com picos acima dos 80 anos. Entre os mecanismos que agravam este quadro, a cascata de prescrição distingue-se como um processo particularmente preocupante, em que um efeito indesejável de um medicamento é interpretado como uma nova patologia, levando à introdução de um tratamento adicional que pode, por sua vez, gerar outros problemas, criando assim uma espiral de prescrições com consequências potencialmente graves para a saúde dos doentes [20].

Um artigo de revisão sistemática destacou o papel das intervenções farmacêuticas na redução dos riscos associados à polimedicação. Estratégias como a revisão regular da terapêutica e a reconciliação medicamentosa permitem identificar prescrições inapropriadas, reduzir duplicações e melhorar a segurança do uso de medicamentos em idosos [21].

A pandemia de COVID-19 teve igualmente um impacto relevante nas práticas de prescrição, nomeadamente no aumento do uso de psicotrópicos. Uma revisão sistemática recente relatou um crescimento da utilização destes fármacos em idosos, sobretudo na gestão de perturbações do comportamento associadas à demência, evidenciando a vulnerabilidade desta população às mudanças organizacionais do sistema de saúde [22].

Por outro lado, os dados nacionais publicados pelo INFARMED mostram que os medicamentos de venda livre representam uma parte significativa do mercado farmacêutico. Estes números ilustram o peso crescente da automedicação entre os idosos e reforçam a importância de um acompanhamento profissional destas práticas [23].

Em conjunto, estes estudos demonstram que a polimedicação em idosos não resulta apenas do aumento de doenças crónicas ou da esperança de vida. Ela é influenciada também por fatores organizacionais (como a reconciliação medicamentosa e a revisão terapêutica), por acontecimentos externos, como a pandemia de COVID-19, que alterou padrões de prescrição, e ainda por comportamentos individuais, nomeadamente a automedicação e o acesso facilitado a medicamentos não sujeitos a receita médica. Assim, a compreensão da polimedicação exige uma abordagem integrada que considere, simultaneamente, o estado clínico do idoso, a organização dos cuidados de saúde e os comportamentos de consumo de medicamentos.

Os dois gráficos abaixo, extraídos de um estudo longitudinal sueco realizado em mais de 1,7 milhões de pessoas com 65 anos ou mais, ilustram perfeitamente a dinâmica e os fatores de risco da polimedicação ao longo do tempo. A figura 5A mostra que a probabilidade de desenvolver polimedicação aumenta claramente com a idade, atingindo quase 75% nos indivíduos com 95 anos ou mais após três anos de seguimento. A figura 5B sublinha, por sua vez, a influência do número inicial de medicamentos quanto mais medicamentos um doente toma no início, maior a probabilidade de entrar em situação de polimedicação de forma rápida. Estes resultados confirmam que a idade avançada e o consumo inicial de medicamentos são determinantes maiores da evolução para polimedicação, em ligação direta com a multimorbilidade evocada anteriormente. Mostram ainda o risco de uma espiral medicamentosa ou cascata de prescrição nos idosos, reforçando a urgência de uma avaliação regular e rigorosa dos tratamentos.

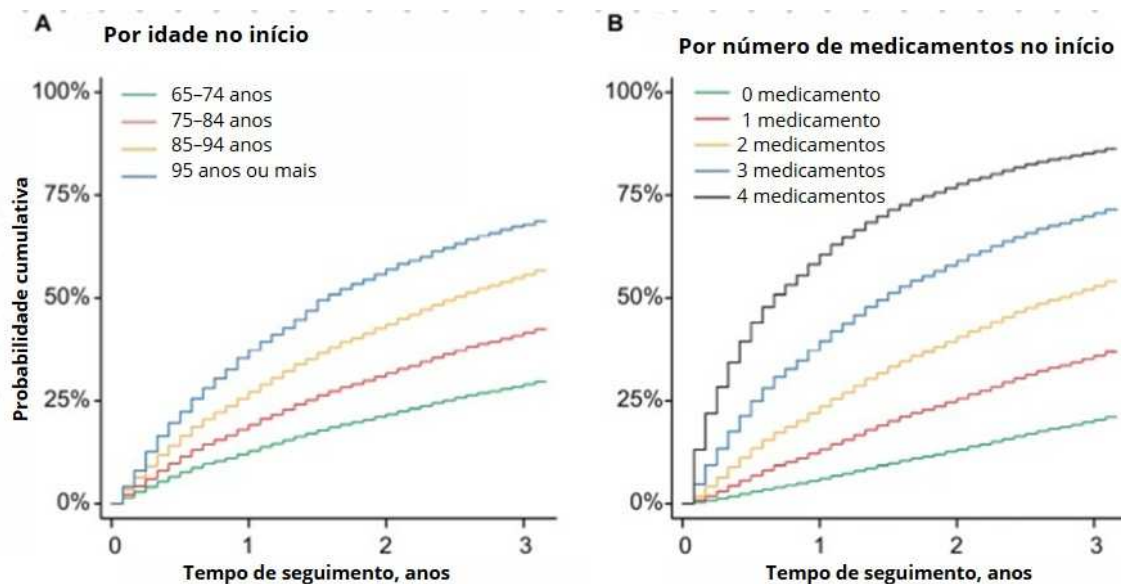


Figura 5. Função de falha de Kaplan–Meier da polimedicação incidente, por idade e por número de medicamentos na linha de base. Adaptado de Morin et al. [24].

Um idoso com osteoartrose utiliza AINE (por prescrição médica ou automedicação) para controlo da dor. O uso prolongado pode provocar gastropatia por inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX-1), levando muitas vezes à introdução de um inibidor da bomba de prótons (IBP), como o omeprazol. Esta intervenção ilustra uma cascata de prescrição, frequentemente observada em idosos polimedicados. Contudo, este IBP pode provocar hipomagnesemia ou má absorção de vitamina B12, por vezes corrigida com suplementos que podem interferir com outros tratamentos, como os antidiabéticos orais ou os anti-

hipertensores, aumentando os riscos de hipoglicemia ou hipercalemia. Este tipo de cascata de prescrição ilustra um mecanismo em que um efeito indesejável de um medicamento é tratado com outro, gerando potencialmente novas complicações. Os AINE são reconhecidos como iniciadores frequentes de tais fenómenos, nomeadamente através de efeitos gastrointestinais que exigem uma intervenção medicamentosa adicional, amplificando os riscos de interações e de sobrecarga para as funções renal e/ou hepática, particularmente preocupante nos idosos cujas capacidades de depuração diminuem com a idade. Outro exemplo frequente envolve as estatinas, prescritas para a hipercolesterolemia. As mialgias associadas, que afetam uma parte considerável dos utilizadores, podem levar à introdução de um analgésico como o paracetamol ou um AINE. Esta adição pode interagir com anti-hipertensores como os inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), reduzindo a sua eficácia e aumentando a pressão arterial, ou com diuréticos, provocando desidratação ou insuficiência renal aguda, sobretudo em idosos desidratados ou desnutridos. Estes encadeamentos sublinham como um tratamento inicial pode desencadear uma cascata de prescrições com consequências graves.

Este esquema simples ilustra perfeitamente como uma cascata de prescrição pode instalar-se facilmente. É, por isso, fundamental que os profissionais de saúde atuem para limitar esta problemática. Assim, no contexto português, cabe especialmente ao farmacêutico e ao médico de família identificar precocemente estas situações e evitar a progressão da cascata prescritiva.

1.2.2. Adesão terapêutica e riscos de interações medicamentosas nos idosos

As cascatas de prescrição não se limitam a multiplicar os tratamentos. Tornam também mais complexa a gestão da terapêutica para os doentes, que têm de lidar com horários complexos e instruções frequentemente difíceis de seguir, o que aumenta o risco de não adesão. Um estudo qualitativo realizado em Portugal junto de idosos com doenças crónicas mostrou que muitos ajustam ou interrompem os tratamentos por iniciativa própria, ultrapassados pela complexidade dos esquemas terapêuticos. Os participantes descreveram dificuldades em integrar as prescrições no quotidiano, em particular quando os regimes implicam várias tomas ou exigem vigilância face às interações. Estes

obstáculos, frequentemente agravados por défices de memória ou pela ausência de apoio, contribuem para uma não adesão que compromete o controlo das doenças crónicas e aumenta o risco de efeitos indesejáveis [25]. Estas dificuldades reforçam a necessidade de adaptar as formulações medicamentosas às características dos pacientes. Por exemplo, um estudo realizado em farmácias comunitárias portuguesas analisou a automedicação com os AINE, como o ibuprofeno, e constatou que muitos utentes recorrem a estes medicamentos sem prescrição médica. Verificou-se ainda que a escolha está frequentemente associada à conveniência da forma farmacêutica, o que sugere que formulações mais práticas e adaptadas ao idoso poderiam reduzir erros de utilização e potenciais riscos nesta população [26].

A automedicação, entendida como o uso de medicamentos ou suplementos sem prescrição médica, assume uma importância crescente em Portugal, particularmente entre os idosos. O uso simultâneo de medicamentos de prescrição e suplementos alimentares é uma prática comum nesta faixa etária, frequentemente motivada pela perceção de segurança destes produtos. Diversos estudos referem que a ausência de acompanhamento profissional e a elevada prevalência de produtos como a vitamina K, o cálcio, o magnésio e os ácidos gordos ómega-3 podem aumentar o risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes, especialmente em doentes sob terapêutica crónica. Este contexto reforça a necessidade de vigilância farmacêutica e de educação dos doentes quanto ao uso concomitante de fármacos e suplementos [27]. Esta confiança nos medicamentos sem receita contrasta, no entanto, com as recomendações internacionais que insistem na prudência face à sua utilização. A Organização Mundial da Saúde recorda, através das suas linhas orientadoras sobre o tratamento farmacológico da dor persistente, que mesmo os analgésicos mais comuns devem ser prescritos e usados com discernimento, de modo a limitar os riscos associados a um consumo inadequado [28].

Nesta continuidade, é pertinente salientar que a literatura internacional alerta igualmente para os limites da automedicação quando esta não é devidamente enquadrada. Em complemento, vários trabalhos evidenciam a importância da vigilância das práticas de automedicação e do uso de produtos naturais entre os idosos. Uma revisão sistemática destacou que o uso de plantas medicinais e produtos à base de ervas em simultâneo com medicamentos prescritos é uma prática comum e potencialmente danosa. Há interações clinicamente relevantes, especialmente com anticoagulantes, antidepressivos e imunossuppressores, salientando que muitos doentes não informam o médico sobre o uso

destes produtos, o que aumenta o risco de reações adversas, como será detalhado na Secção 2 deste trabalho [29]. Além disso, que 12,94 % das prescrições com *Ginkgo biloba* apresentavam interações medicamentosas, e que 4,15 % dos pacientes reportaram manifestações hemorrágicas clínicas. Isso reforça que as interações entre suplementos e fármacos são uma fonte subestimada de efeitos adversos, especialmente em pacientes polimedicados [30]. Por fim, uma revisão sistemática confirmou que a fitoterapia embora percebida como natural e inofensiva pode induzir interações clinicamente significativas, nomeadamente com anticoagulantes e anti-hipertensores, o que justifica uma vigilância acrescida por parte dos profissionais de saúde [31].

1.3. Produtos não sujeitos a receita médica

1.3.1. Uso de analgésicos como Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os MNSRM em particular os analgésicos como o paracetamol e os AINE são amplamente utilizados pelos idosos para o alívio rápido de sintomas como dor, febre ou inflamação. Esta prática é favorecida pela fácil acessibilidade nas farmácias, pelo baixo custo e pela percepção de segurança destes fármacos [23][26]. Contudo, no contexto da polimedicação, característica desta faixa etária, a automedicação com analgésicos assume relevância clínica particular, uma vez que pode alterar esquemas terapêuticos existentes, mascarar sinais de doenças subjacentes ou agravar eventos adversos [23][35].

Em Portugal, a utilização de paracetamol e ibuprofeno é frequente entre os idosos e muitas vezes ocorre sem supervisão médica, sendo motivada por hábitos culturais ou pela dificuldade de acesso a consultas, sobretudo em regiões rurais. Estudos mostram que a disponibilidade destes medicamentos associa-se a um aumento de casos de uso inadequado, como toma prolongada, duplicação terapêutica (mesmo fármaco prescrito + automedicado) ou dosagens superiores às recomendadas [32]. Estas situações são especialmente preocupantes em indivíduos com múltiplas patologias crónicas, fragilidade nutricional, baixo peso corporal ou função hepática/renal comprometida, nos quais os efeitos adversos podem surgir mesmo dentro das doses consideradas terapêuticas [32]. A coexistência de analgésicos MNSRM com terapêuticas crónicas prescritas, nomeadamente anti-hipertensores, anticoagulantes ou antidiabéticos, aumenta o risco de

interações e potencia fenômenos de cascata de prescrição, nos quais um efeito adverso de um medicamento leva à introdução de outro fármaco para tratar esse efeito, aumentando a complexidade terapêutica [19][20]. Por exemplo, a utilização prolongada de AINE em automedicação pode agravar o controlo da hipertensão ou provocar queixas gastrointestinais, conduzindo à introdução de um inibidor da bomba de prótons, perpetuando a polimedicação [35].

A literatura reforça, ainda, que a automedicação com analgésicos não deve ser analisada isoladamente, mas integrada num quadro mais amplo de gestão da dor crónica, multimorbilidade e envelhecimento populacional. O ensaio antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) demonstrou a elevada prevalência de hipertensão nos idosos e a importância de terapêuticas anti-hipertensoras eficazes [33]; contudo, o uso paralelo de AINE pode comprometer estes benefícios terapêuticos se não for adequadamente monitorizado.

Assim, no idoso polimedicado, a utilização de analgésicos de venda livre exige vigilância acrescida, reconciliação terapêutica regular e envolvimento ativo do farmacêutico, de modo a garantir que o tratamento da dor não compromete a segurança global da terapêutica.

1.3.2. Suplementos alimentares e interações clínicas relevantes

O recurso a suplementos alimentares é altamente prevalente entre os idosos portugueses, integrando-se muitas vezes em práticas de automedicação e de autogestão da saúde. Produtos contendo vitamina K, cálcio, magnésio, ácidos gordos ómega-3 ou complexos multivitamínicos são frequentemente utilizados com o objetivo de reforçar o organismo, prevenir défices nutricionais ou atrasar o envelhecimento funcional [27]. No entanto, no contexto da polimedicação em que muitos idosos tomam cinco ou mais fármacos prescritos de forma crónica o uso simultâneo de suplementos pode introduzir riscos relevantes para a segurança terapêutica.

A literatura evidencia que até 40 % dos idosos consome suplementos alimentares de forma regular, muitas vezes sem comunicar esse facto ao médico ou farmacêutico [27]. Esta ausência de registo dificulta a reconciliação terapêutica e a monitorização de interações, sobretudo em doentes medicados com anticoagulantes, anti-hipertensores, diuréticos ou antidiabéticos. A vitamina K, por exemplo, pode interferir com terapêuticas

anticoagulantes como a varfarina, alterando o controlo do razão normalizada internacional (INR) e comprometendo a eficácia do tratamento [27][36]. Embora esta interação seja aprofundada na Parte 2, importa salientar aqui que o risco se agrava quando há automedicação não supervisionada e múltiplos prescritores envolvidos.

O magnésio constitui outro suplemento amplamente consumido, sobretudo para alívio de câibras, fadiga ou insónia. Apesar de ser considerado natural e inofensivo, a sua utilização em doentes polimedicados requer cautela. Em indivíduos a tomar diuréticos ou com função renal diminuída, situações muito comuns no idoso, a suplementação pode contribuir para desequilíbrios eletrolíticos e comprometer a eficácia ou segurança de terapêuticas cardiovasculares [27][37]. Tais situações, quando não monitorizadas, podem originar novos sintomas, exames adicionais ou introdução de novos medicamentos, perpetuando a polimedicação.

Assim, a automedicação com suplementos não deve ser considerada separadamente da terapêutica medicamentosa global. Pelo contrário, deve ser incluída na revisão sistemática do tratamento, com registo, avaliação de riscos e orientação profissional. O envolvimento ativo do farmacêutico e a melhoria da literacia em saúde são estratégias essenciais para reduzir o uso inadvertido de suplementos e prevenir interações potencialmente graves.

1.3.3. Fitoterapia, polimedicação e papel do farmacêutico

A utilização de produtos de fitoterapia constitui uma prática enraizada entre os idosos, fortemente associada à perceção de que plantas medicinais são alternativas naturais e, portanto, mais seguras do que os medicamentos de síntese [27]. Em Portugal, esta tradição cultural, aliada à facilidade de acesso e à ausência de necessidade de prescrição médica, favorece o consumo recorrente de produtos como hipericão, *Ginkgo biloba*, equinácea, ginseng ou **valeriana** muitas vezes sem supervisão profissional [27][29].

Contudo, num contexto de polimedicação, a utilização destas substâncias assume particular relevância clínica. Os idosos são frequentemente portadores de múltiplas doenças crónicas (hipertensão, fibrilhação auricular, diabetes, insuficiência cardíaca) e seguem terapêuticas prolongadas com anti-hipertensores, anticoagulantes, diuréticos, antidepressivos ou hipolipemiantes. A combinação de plantas medicinais com estes fármacos pode alterar a eficácia terapêutica, potenciar efeitos adversos ou originar novos

sintomas que conduzem à introdução de mais medicamentos perpetuando a espiral da polimedicação [24][39].

O exemplo do *Ginkgo biloba*, amplamente utilizado para melhorar a memória e a circulação, demonstra bem este fenómeno apesar da sua popularidade, o seu consumo associado a terapêuticas antitrombóticas exige vigilância pela possibilidade de interferir com a coagulação [27][30]. De igual modo, plantas como o hipericão (*Hypericum perforatum*) podem comprometer o controlo farmacológico de doenças crónicas ao afetar o metabolismo hepático de diversos medicamentos, o que será aprofundado na Parte 2 [29][38].

A complexidade aumenta quando se considera que muitos idosos combinam fitoterapia com suplementos alimentares (magnésio, ómega-3, vitamina K) e medicamentos prescritos, frequentemente sem informar o médico ou farmacêutico [27][40]. Estudos demonstram que níveis reduzidos de literacia em saúde contribuem para o uso inadequado de produtos naturais, para a não leitura de folhetos informativos e para a subvalorização das interações medicamentosas [40].

Neste cenário, o farmacêutico comunitário assume um papel central. Pela sua proximidade ao doente, é frequentemente o primeiro profissional a reconhecer situações de automedicação inadequada. Através de reconciliação terapêutica, identificação de interações potenciais, aconselhamento e educação para a literacia medicamentosa, o farmacêutico consegue reduzir significativamente riscos associados ao uso paralelo de medicamentos prescritos, suplementos e fitoterápicos. Estudos nacionais revelam que cerca de 73 % das situações de uso inapropriado de MNSRM e produtos naturais em idosos foram corrigidas após intervenção farmacêutica, demonstrando o impacto clínico e económico destas ações [41].

Assim, a fitoterapia, longe de ser uma prática inofensiva, deve ser integrada de forma crítica na avaliação terapêutica global do idoso polimedicado. A monitorização profissional, a comunicação entre doentes e cuidadores de saúde e a educação para o uso racional destes produtos são essenciais para prevenir interações, reduzir eventos adversos e promover um envelhecimento medicamente seguro.

2. Produtos não sujeitos a receita médica e riscos de interações

2.1. Fitoterapia e plantas medicinais: interações e perigos

A utilização da fitoterapia conhece uma democratização significativa em todo o mundo. As plantas são percecionadas como uma alternativa mais natural e saudável ao uso de medicamentos. No entanto, uma grande parte da população não mede os perigos de um mau uso a utilização tópica é vista como algo menos perigoso do que a via oral, o que, em caso de uso incorreto, não está isento de riscos.

Do ponto de vista da segurança, existem exemplos documentados de plantas medicinais cujo uso concomitante com terapêuticas convencionais exige prudência. Em particular, em idosos com doenças crónicas e regimes de polimedicação, a utilização de produtos de fitoterapia pode potenciar interações clinicamente relevantes com medicamentos prescritos ou MNSRM [38]. Esta situação é agravada pela elevada prevalência destas patologias, como a hipertensão, e pela perceção de segurança associada aos produtos naturais [2][27]. Esta tendência, favorecida pela disponibilidade acrescida dos produtos em farmácia, gera complicações em termos de interações medicamentosas, sobretudo num contexto de polimedicação em que os idosos representam 20% da população portuguesa e são mais vulneráveis [2].

Neste contexto serão analisadas cinco plantas que se distinguem das restantes pela sua implicação em interações medicamentosas o hipericão, o *Ginkgo biloba*, a equinácea, o ginseng e a valeriana. Estas plantas foram escolhidas pelos efeitos procurados, pelo uso pronunciado e pelas interações presentes com medicamentos de uso crónico amplamente utilizados.

2.1.1. *Hypericum perforatum*



Figura 6. Erva de São João (*Hypericum perforatum*) [42]

O hipericão (erva de São João) é amplamente utilizado pelas suas propriedades antidepressivas, ansiolíticas e sedativas, sendo frequentemente percecionado como alternativa mais segura aos fármacos de prescrição. Os seus principais constituintes, hiperforina e hipericina, explicam o efeito antidepressivo por inibição da recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina. Porém, estes mesmos compostos atuam como potentes indutores enzimáticos, criando um terreno fértil para interações medicamentosas clinicamente relevantes. Em particular, o hipericão induz fortemente o CYP3A4 (e vias de transporte associadas), a indução acelera a depuração de múltiplos medicamentos, reduzindo concentrações plasmáticas e comprometendo a eficácia terapêutica. De forma consistente, documentam reduções clinicamente significativas da exposição a terapêuticas crónicas, uma alteração do controlo lipídico sob estatinas, com risco cardiovascular acrescido em doentes com perfil lipídico desfavorável [29]; diminuição da biodisponibilidade do inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), com agravamento do risco de recaída depressiva. Em paralelo, registos de utilização real apontam impacto noutros grupos terapêuticos, incluindo os IECA, com controlo tensional potencialmente instável quando coadministrados.

Embora diferentes estudos abordem o hipericão sob perspetivas distintas farmacocinética [29], farmacovigilância [43], automedicação e polimedicação nos idosos [23][27] todos convergem num ponto essencial que o risco não decorre apenas da planta, mas do contexto em que é utilizada. A variabilidade das preparações comerciais e a falta de padronização explicam porque certos estudos reportam efeitos mais significativos do que outros [29][43]. Assim, os dados sugerem que o hipericão só se torna verdadeiramente problemático quando integrado em perfis de utilização típicos dos idosos polimedicados,

ou seja, quando a indução enzimática ocorre sobre terapêuticas essenciais e não é detetada devido à ausência de acompanhamento médico [23][39][43].

2.1.2. *Ginkgo biloba*



Figura 7. Folha de *Ginkgo biloba* [44]

O *Ginkgo biloba* é uma das plantas medicinais mais utilizadas, procurada pelos efeitos percebidos na memória, concentração e circulação periférica (p.ex., síndrome das pernas pesadas). Os principais constituintes flavonoides (quercetinas, caempferóis) e lactonas terpênicas (ginkgólidos A, B, C e bilobalida) sustentam as propriedades farmacológicas mas também explicam interações com terapêuticas prescritas. Em particular, o Ginkgo modula a função plaquetária, com inibição parcial da COX-1 e interferência na via do fator de ativação plaquetária (PAF), potenciando o efeito dos antiagregantes (aspirina, clopidogrel) e anticoagulantes (varfarina, antagonistas da vitamina K), o que eleva o risco de hemorragia. Uma análise recente demonstrou que o uso concomitante de *Ginkgo biloba* com fármacos antiplaquetários ou anticoagulantes está associado a um aumento significativo do risco de hemorragia, sendo documentadas interações em cerca de 13% das prescrições analisadas e episódios hemorrágicos clínicos em mais de 4% dos doentes [30]. Estes resultados reforçam a necessidade de monitorização cuidadosa e de aconselhamento médico e farmacêutico durante o uso deste suplemento em doentes sob terapêutica antitrombótica. Evidência mais recente clarificou os mecanismos subjacentes, reforçando a inibição da agregação plaquetária via COX-1 e quantificando o impacto clínico dos doentes em Ginkgo + aspirina tiveram hemorragias ligeiras (equimoses, epistaxes) [45]. Em contexto de polimedicação, estes dados

justificam triagem ativa de uso de Ginkgo, avaliação do risco hemorrágico, educação do doente e, quando apropriado, ajuste/evicção de combinações com antiplaquetários/anticoagulantes [2][30][45].

2.1.3. *Echinacea purpurea*



Figura 8. Flor de *Equinácea* [46]

A equinácea é correntemente utilizada em fitoterapia para estimular as defesas imunológicas, em particular nas infecções respiratórias ou sazonais. Os principais compostos ativos incluem polissacáridos, alcanidas e derivados do ácido caféico (como o ácido chicórico), que atuam em diversos aspetos da resposta imunitária inata e adaptativa. Embora geralmente bem tolerada, a equinácea levanta problemas significativos em doentes imunodeprimidos, nomeadamente transplantados ou portadores de doenças autoimunes, devido à sua atividade imunostimulante não específica. A equinácea atua sobre as citocinas pró-inflamatórias e os linfócitos T, alterando assim o equilíbrio imunitário. Embora o transplante renal e outros transplantes sejam mais frequentes em populações idosas ou com múltiplas comorbilidades, o uso de equinácea neste contexto é particularmente preocupante. Para além de poder modular o sistema imunitário e contrariar o efeito de imunossuppressores como a ciclosporina, aumentando o risco de rejeição do órgão, alguns estudos descrevem uma interferência com o CYP3A4. No entanto, neste caso, a inibição enzimática levaria ao aumento das concentrações plasmáticas do fármaco [31]. Assim, o verdadeiro risco clínico reside sobretudo no efeito

imunoestimulante da equinácea em doentes polimedicados e imunossuprimidos. Estudos *in vitro* mostram que compostos derivados da equinácea, como o equinacósido, podem inibir isoenzimas chave como CYP3A4, CYP2C19 ou CYP1A2, sugerindo um risco teórico de modulação da eficácia de medicamentos como a prednisona em contextos de polimedicação [47]. A equinácea evidencia um risco mais subtil não compromete apenas a farmacocinética dos fármacos, mas questiona diretamente a lógica da imunossupressão. Os relatos clínicos sugerem que o perigo maior não está na concentração plasmática dos fármacos, mas sim naquilo que não se quantifica facilmente a reversão parcial do estado imunossuprimido induzido terapêuticamente. O que torna este cenário particularmente preocupante é a invisibilidade do risco.

2.1.4. *Panax ginseng*



Figura 9. Raiz de *Ginseng* [48]

O ginseng é amplamente utilizado em fitoterapia, sobretudo na forma de *Panax ginseng* (ginseng asiático), presente na maioria dos suplementos alimentares vendidos em Portugal pelas suas propriedades adaptogénicas e no combate à fadiga. No entanto, parte dos estudos existentes sobre interações com anticoagulantes utiliza outras espécies do género *Panax*, o que exige discernimento na interpretação dos resultados.

Num ensaio clínico randomizado e controlado, a administração de *Panax quinquefolius* (American ginseng) 1 g duas vezes por dia durante 14 dias reduziu significativamente o INR, o pico plasmático e a area sob a curva (AUC) da varfarina, comparativamente ao placebo [49]. Estes dados sugerem uma atenuação do efeito anticoagulante, justificando monitorização do INR sempre que o ginseng é iniciado ou suspenso.

Já estudos experimentais com *Panax notoginseng* demonstraram que certos ginsenosídeos podem aumentar a expressão de NR1I3 e a atividade do CYP2C9, acelerando o metabolismo da varfarina e reduzindo as suas concentrações plasmáticas [50]. Embora estes resultados não possam ser automaticamente extrapolados para *Panax ginseng*,

evidenciam que diferentes espécies do género *Panax* partilham ginsenosídeos bioativos, mas em proporções variáveis, o que condiciona diferenças na interação medicamentosa. Assim, em doentes idosos polimedicados sob varfarina, a utilização de ginseng independentemente da espécie deve ser acompanhada por monitorização do INR e avaliação do risco-benefício.

2.1.5. *Valeriana officinalis*



Figura 10. *Valeriana officinalis* [51]

A valeriana é utilizada pelas suas propriedades sedativas, ansiolíticas e hipnóticas, e é comum em automedicação. O seu potencial de interações farmacodinâmicas com outros depressores do SNC (p. ex., benzodiazepinas) justifica prudência clínica. Em humanos, a administração noturna de valeriana, 1000 mg/dia durante 14 dias exerceu efeitos mínimos sobre a atividade do CYP3A4 e nenhum efeito detetável sobre o CYP2D6, sem alterações clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos do alprazolam, incluindo AUC, meia-vida ($t_{1/2}$) e tempo até Cmax (Tmax). Observou-se apenas uma ligeira tendência para aumento do pico de concentração plasmática (Cmax), sem repercussão clínica significativa, sugerindo ausência de interação farmacocinética relevante [52]. Num

estudo de fenotipagem com midazolam fármaco utilizado como sonda para avaliar a atividade do CYP3A4 verificou-se que a administração de valeriana durante 28 dias em voluntários saudáveis não alterou de forma significativa a atividade desta enzima metabolizadora. Isto sugere que a valeriana não interfere de modo relevante com o metabolismo hepático de fármacos dependentes do CYP3A4, ao contrário de outras plantas, como a goldenseal (*Hydrastis canadensis*), que demonstraram um efeito inibitório marcado [53]. Assim, o principal risco associado à valeriana relaciona-se sobretudo com o seu efeito aditivo de sedação e sonolência quando utilizada em simultâneo com benzodiazepinas, anti-histamínicos sedativos, opióides ou álcool, mais do que com qualquer interferência clinicamente relevante ao nível do CYP3A4. Até ao momento, não existem evidências robustas que associem especificamente o uso de **valeriana** a um aumento do risco de quedas em idosos [54].

É fundamental salientar que o modo de consumo das plantas citadas não atenua os riscos mencionados. Quer a planta seja tomada sob a forma de comprimidos, cápsulas, infusões ou extratos líquidos (tisanas ou tinturas), a exposição sistémica permanece suficiente para induzir as enzimas hepáticas. A mudança da forma galénica não reduz, portanto, nem a potência indutora enzimática nem o risco de interações. De facto, certas formas líquidas ou óleos concentrados podem provocar uma biodisponibilidade ainda mais rápida, agravando os efeitos farmacocinéticos.

Na fitoterapia, os sinais de farmacovigilância nacionais para hipericão acompanham o risco já documentado de indução enzimática [29][43]. Para o ginkgo, os números internacionais ($\approx 13\%$ de prescrições com interação; $>4\%$ de eventos hemorrágicos) sustentam que, no contexto português com elevada carga de terapêuticas antitrombóticas em idosos a vigilância deve ser, se algo, ligeiramente reforçada para combinações com antiplaquetários/anticoagulantes [30][33][45]. Para **valeriana**, mantém-se a conclusão de que não há evidência robusta de aumento específico de quedas, o que é consistente com o que se observa fora de Portugal [54]. Finalmente, a capacidade de mitigação reportada em estudos nacionais ($\sim 73\%$ de correções após intervenção farmacêutica) sugere que o controlo do risco pode ser pelo menos equivalente ao observado noutros contextos [41].

2.2. Suplementos alimentares e vitaminas

Os suplementos alimentares e as vitaminas, tal como a fitoterapia, são amplamente utilizados pelas populações e inserem-se igualmente num risco de interferência em pessoas polimedicadas. Entre os suplementos mais utilizados pelos idosos, destacam-se a vitamina K, o cálcio, o magnésio e os ácidos gordos ómega-3. Estas substâncias podem alterar a eficácia ou a segurança de fármacos como anticoagulantes, diuréticos e anti-hipertensores, exigindo uma monitorização rigorosa e um aconselhamento farmacêutico regular para minimizar riscos [27].

2.2.1. Vitamina K

A vitamina K, presente em alimentos ricos como os vegetais de folha verde (espinafres, couve-galega), é essencial para a síntese dos fatores de coagulação (II, VII, IX, X) através da carboxilação das proteínas vitamina K-dependentes. As variações alimentares em vitamina K, como um consumo acrescido de couve ou brócolos, podem desestabilizar o INR, exigindo uma monitorização apertada. A vitamina K desempenha igualmente um papel no metabolismo ósseo, ativando a osteocalcina, uma proteína envolvida na mineralização óssea. Por este motivo, é por vezes utilizada em idosos para apoiar a saúde óssea, frequentemente em associação com a vitamina D para maior eficácia [55].

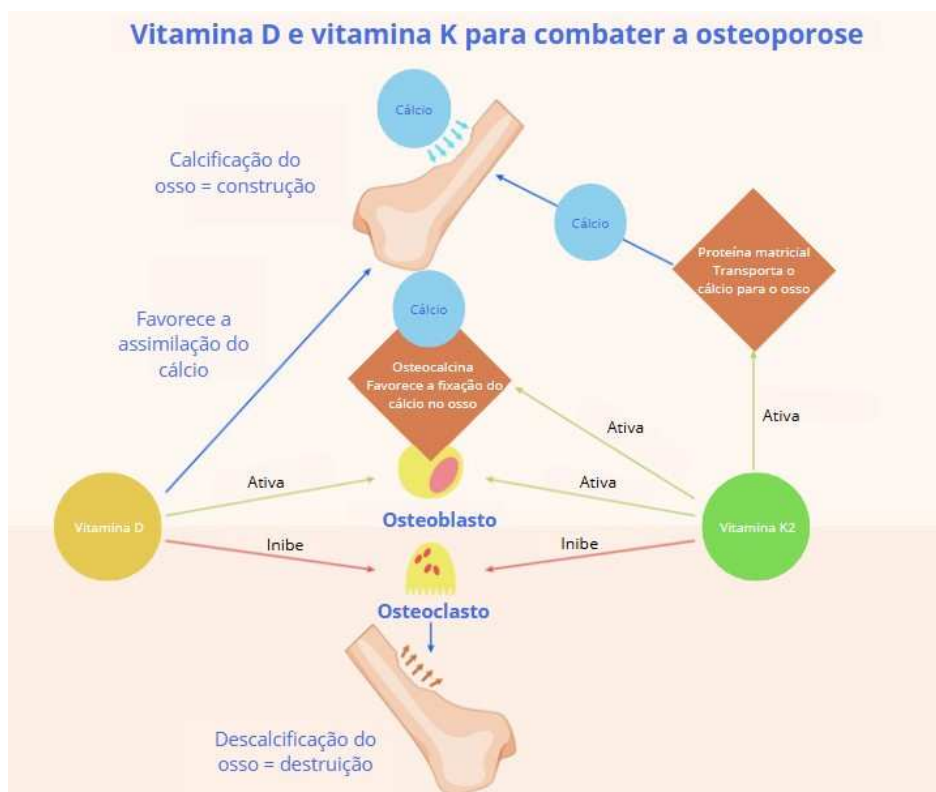


Figura 11. Mecanismo de ação da vitamina D e K2 na osteoporose. Adaptado de Schwalfenberg e Genus [55].

Contudo, a sua interação com os anticoagulantes orais do tipo antagonista da vitamina K, como a varfarina, representa um risco importante. Este medicamento atua inibindo a vitamina K epóxido redutase (VKOR), uma enzima-chave no ciclo de regeneração da vitamina K ativa. Uma suplementação em vitamina K, mesmo em doses baixas ($\approx 100\text{--}200\ \mu\text{g}/\text{dia}$), pode alterar a sensibilidade à varfarina e exigir ajuste de dose para manter o INR no alvo, pelo que é necessária monitorização apertada quando se inicia ou modifica a ingestão de vitamina K [56]. Uma série de casos descreveu quedas clinicamente relevantes do INR após a introdução de um multivitamínico contendo $25\ \mu\text{g}/\text{dia}$ de vitamina K em doentes sob varfarina, com eventos trombóticos ou hemorrágicos em dois casos, ilustrando a relevância clínica desta interação [57]. Os casos relatados provêm sobretudo de estudos clínicos e dados de farmacovigilância envolvendo doentes anticoagulados com varfarina, maioritariamente idosos com fibrilhação auricular, próteses valvulares ou história de tromboembolismo. Estes dados mostram que pequenas variações na ingestão de vitamina K seja por dieta ou suplementação podem traduzir-se em alterações clinicamente relevantes do INR.

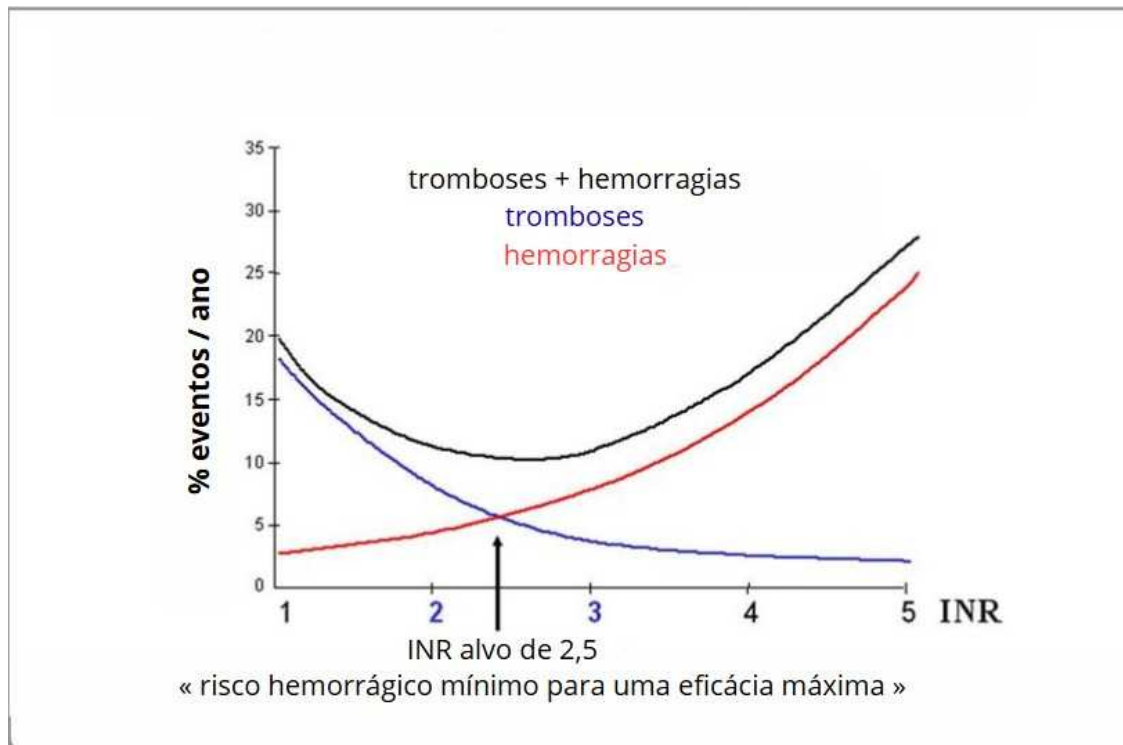


Figura 12. Correlação entre INR e riscos tromboembólicos e hemorrágicos. Adaptado de Hirsh et al. [58].

Este esquema ilustra a relação entre o INR e os riscos tromboembólicos e hemorrágicos em doentes sob anticoagulantes. Quando o INR é demasiado baixo (<2), predomina o risco de trombose, enquanto um INR elevado (>3) aumenta o risco de hemorragias. O INR alvo de 2,5 representa, assim, um compromisso ótimo, minimizando simultaneamente as complicações tromboembólicas e hemorrágicas. A vitamina K figura, portanto, entre as substâncias de alto risco de interação com a varfarina, devido à sua presença frequente nos multivitamínicos e ao seu impacto direto num tratamento essencial. Neste contexto, os anticoagulante oral direto (DOACs), que não dependem da vitamina K, podem constituir uma alternativa terapêutica pertinente para reduzir o risco de interação, embora a sua acessibilidade continue por vezes limitada consoante o contexto clínico ou económico. Estes trabalhos demonstraram de forma consistente a correlação entre variações do INR e incidentes clínicos, justificando a necessidade de manter valores entre 2,0 e 3,0 para eficácia e segurança. Do ponto de vista português, este risco é igualmente relevante, uma vez que a população idosa representa cerca de 20% do total nacional [2] e a varfarina continua a ser amplamente utilizada na prática clínica, especialmente em contextos em que os DOACs não são prescritos por razões económicas ou de acesso.

2.2.2. Magnésio

O magnésio, consumido para aliviar câibras musculares, fadiga crónica ou apoiar a saúde cardiovascular, encontra-se em alimentos como bananas, amêndoas ou ervilhas. Disponível sob a forma de citrato, óxido ou cloreto de magnésio, é frequentemente consumido em doses de 200 a 400 mg/dia. No entanto, em contexto de terapêutica anti-hipertensora, os diuréticos tiazídicos (e não os de ansa) associam-se a maior risco de hipomagnesemia, podendo reduzir o magnésio sérico e contribuir para arritmias, espasmos musculares ou fraqueza [59]. A hipomagnesemia é habitualmente definida como <0.85 mmol/L [37]. Suplementos acima do limite superior tolerável (UL) de 350 mg/dia de magnésio elementar podem causar hipermagnesemia, risco que é maior em idosos com função renal diminuída; nestes casos, recomenda-se prudência na dose e monitorização laboratorial [60]. Em ambulatório, entre pessoas ≥ 65 anos, observaram-se prevalências de hipomagnesemia de 9,1% e de hipermagnesemia de 8,8%, valores que ilustram a frequência dos desequilíbrios eletrolíticos nesta faixa etária e justificam vigilância clínica quando se utilizam diuréticos e suplementos [61].

Os ácidos gordos ómega-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA), são amplamente utilizados, principalmente sob a forma de óleo de peixe, são consumidos pelos seus benefícios cardiovasculares, nomeadamente a redução dos triglicéridos e a prevenção das doenças coronárias. Em doses elevadas (faixas de 2–4 g/dia), podem exercer efeitos antiagregantes plaquetários e, em alguns estudos, associar-se a ligeiro aumento de eventos hemorrágicos, o que justifica precaução em doentes sob anticoagulantes [63]. Num estudo observou-se mais hemorragias do que no grupo placebo (2,7% vs 2,1%), apesar do claro benefício cardiovascular [64]. Em contrapartida, em doentes anticoagulados com varfarina, um estudo de prática real mostrou que o óleo de peixe/krill não alterou de forma significativa o INR nem aumentou eventos adversos, apoiando a monitorização mas sem sinal de risco acrescido de rotina [65]. Quanto à pressão arterial, a suplementação com ómega-3 pode potenciar modestamente o efeito dos anti-hipertensores em hipertensos já tratados, observou-se redução adicional da tensão arterial (da ordem de poucos mmHg) com omega-3, sugerindo efeito aditivo com beta-bloqueadores/diuréticos [66]. A popularidade dos ómega-3 é elevada por exemplo, 46% dos estudantes de farmácia num inquérito académico referiram utilizá-los, o que ilustra a banalização do consumo e a necessidade de vigilância em contexto de polimedicação [67]. Este dado não pretende comparar estudantes com populações idosas, mas antes evidenciar que a utilização de suplementos se inicia frequentemente em idades precoces e se mantém ao longo da vida como um comportamento adquirido. Tal facto ajuda a compreender porque é que, na idade adulta e sobretudo em contexto de polimedicação, muitos indivíduos continuam a recorrer aos suplementos mesmo na ausência de indicação clínica formal.

Embora esta população não seja considerada em risco de interações, este número ilustra a banalização do seu uso. Transposto para um contexto de doentes polimedcados, onde a co-prescrição de anticoagulantes ou anti-hipertensores é frequente, tal prevalência de consumo sugere que as interações associadas aos ómega-3 poderão afetar um número não negligenciável de doentes, sublinhando assim a importância de uma vigilância acrescida. Apesar da popularidade crescente dos ácidos gordos ómega-3, os dados nacionais de farmacovigilância não evidenciam um número expressivo de eventos hemorrágicos associados ao seu consumo, ao contrário do que se observa com fármacos como a varfarina ou o ibuprofeno, que constituem causas frequentes de notificação [23][43].

Além disso, os ómega-3 não fazem parte da terapêutica comparticipada de base no Serviço Nacional de Saúde, sendo maioritariamente adquiridos por iniciativa e custo do próprio utente, o que condiciona o seu uso regular em idosos com menor rendimento [2] [23]. Assim, no contexto português, apesar da ampla disponibilidade e banalização do consumo inclusive entre adultos jovens e futuros profissionais de saúde o impacto clínico das interações envolvendo ómega-3, nomeadamente com anticoagulantes, parece menos marcado do que em países onde a prescrição médica é mais frequente [67]. No entanto, esta menor expressão clínica não exclui risco a automedicação não declarada, a polimedicação em idosos ($\approx 40\%$) e a elevada prevalência de doença cardiovascular [7] [33].

2.3. Medicamentos de venda livre

Os analgésicos de venda livre ocupam um lugar central na automedicação, nomeadamente o paracetamol e o ácido acetilsalicílico (aspirina). A sua disponibilidade sem receita e a reputação de segurança contribuem para a sua utilização. No entanto, o uso repetido ou em associação com outros tratamentos não está isento de riscos, e as interações medicamentosas associadas estão bem documentadas.

2.3.1. Paracetamol

O paracetamol destaca-se como o medicamento mais utilizado em contexto de automedicação. Na Europa, o paracetamol é reconhecido como um dos analgésicos mais consumidos, e esta tendência também se verifica em Portugal tendo 86,9 % dos adolescentes portugueses num estudo nacional [68]. É considerado analgésico de primeira linha devido ao seu perfil de tolerância favorável em comparação com os anti-inflamatórios não esteroides, nomeadamente no plano digestivo. Contudo, mesmo em doses terapêuticas, o paracetamol pode, em casos raros, induzir hepatotoxicidade clinicamente significativa. Num estudo prospetivo, casos de lesão hepática aguda foram observados em doentes que consumiam doses habituais de paracetamol (≤ 4 g/dia), sugerindo que o fármaco deve ser considerado na avaliação etiológica destas situações [69]. Os principais fatores de risco identificados foram idade avançada (≥ 80 anos), peso corporal inferior a 50 kg, administração prolongada além de 48 horas e desnutrição. Em indivíduos frágeis ou em caso de coadministração de outras moléculas indutoras do CYP2E1 (como a isoniazida ou a amiodarona), a acumulação de *N*-acetil-*p*-benzoquinona

imina (NAPQI) provoca necrose hepática [70].

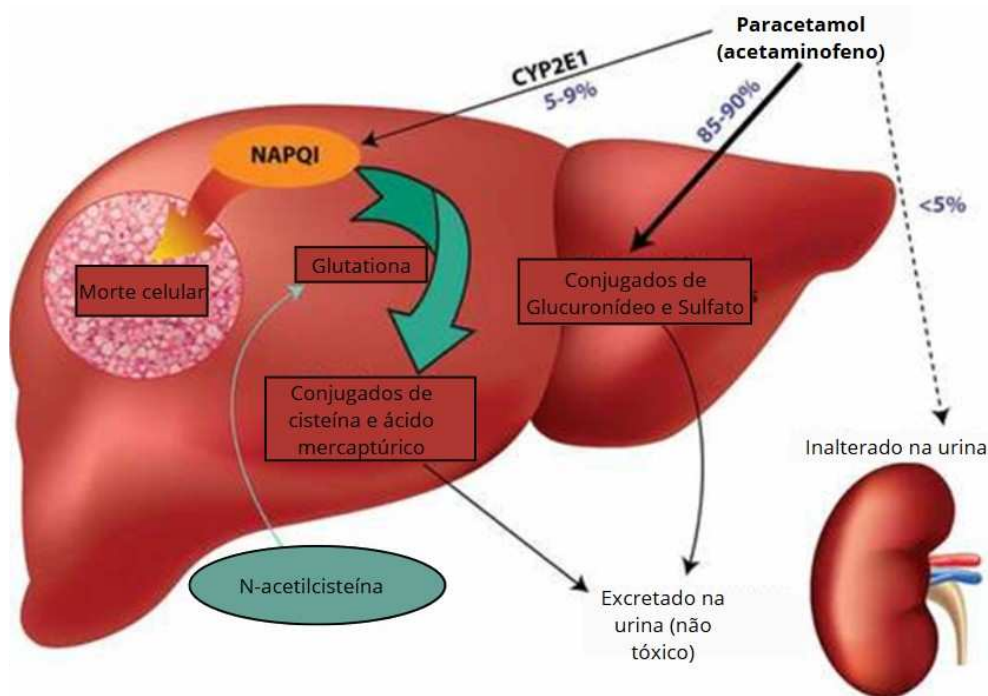


Figura 14. Metabolismo do paracetamol e formação do NAPQI responsável pela toxicidade hepática. Adaptado de Frossard & Morel [34].

Para além da sua toxicidade direta, o paracetamol está também implicado em interações medicamentosas clinicamente significativas. Um estudo mostrou que o consumo de paracetamol em 4 g/dia durante duas semana aumentava significativamente o INR em doentes sob varfarina, expondo-os a maior risco hemorrágico [71]. O mecanismo exato não está totalmente elucidado, mas envolveria uma inibição do metabolismo da vitamina K e uma potenciação do efeito anticoagulante.

2.3.2. Acido acetilsalicílico

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico, também disponível sem receita, é utilizada tanto como analgésico, antipirético e, em baixa dose, como antiagregante plaquetário. Em contexto de automedicação, é por vezes tomada em associação com outros AINE ou anticoagulantes, o que aumenta consideravelmente o risco de complicações. Uma meta-análise demonstrou que a associação de aspirina com anticoagulantes orais aumenta aproximadamente 2,5 vezes o risco de hemorragia major, em particular gastrointestinal [72]. A aspirina, amplamente utilizada em baixa dose como antiagregante plaquetário,

pode potenciar o risco hemorrágico quando associada a outros agentes antitrombóticos, incluindo anticoagulantes orais diretos, sem benefício clínico comprovado.

Além disso, vários estudos evidenciaram que a aspirina podia interferir com os IECA, utilizados em primeira linha no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca. Por exemplo, um amplo estudo de coorte sugeriu que a aspirina podia reduzir a eficácia clínica dos IECA, provavelmente ao inibir a vasodilatação mediada pelas prostaglandinas [73]. Se este efeito permanece modesto em monoterapia, pode tornar-se clinicamente significativo em doentes polimedicados, expostos a um desequilíbrio do seu controlo cardiovascular.

2.3.3. Ibuprofeno e outros AINE

O ibuprofeno, representante maior dos AINE, é um dos medicamentos de venda livre mais consumidos pelas suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. A sua acessibilidade e reputação de eficácia fazem dele um produto de primeira intenção no tratamento de dores benignas (cefaleias, dores musculares ou articulares, dismenorreia), mas o seu perfil farmacológico expõe a numerosas interações medicamentosas [74].

Do ponto de vista farmacológico, o ibuprofeno atua inibindo de forma não seletiva as COX-1 e COX-2, enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas. Esta inibição explica a sua eficácia analgésica e anti-inflamatória, mas também os seus efeitos indesejáveis gastrointestinais (ulcerações, hemorragias digestivas), renais (redução da taxa de filtração glomerular) e cardiovasculares (aumento da pressão arterial). Estes mesmos mecanismos estão na base das suas interações medicamentosas.

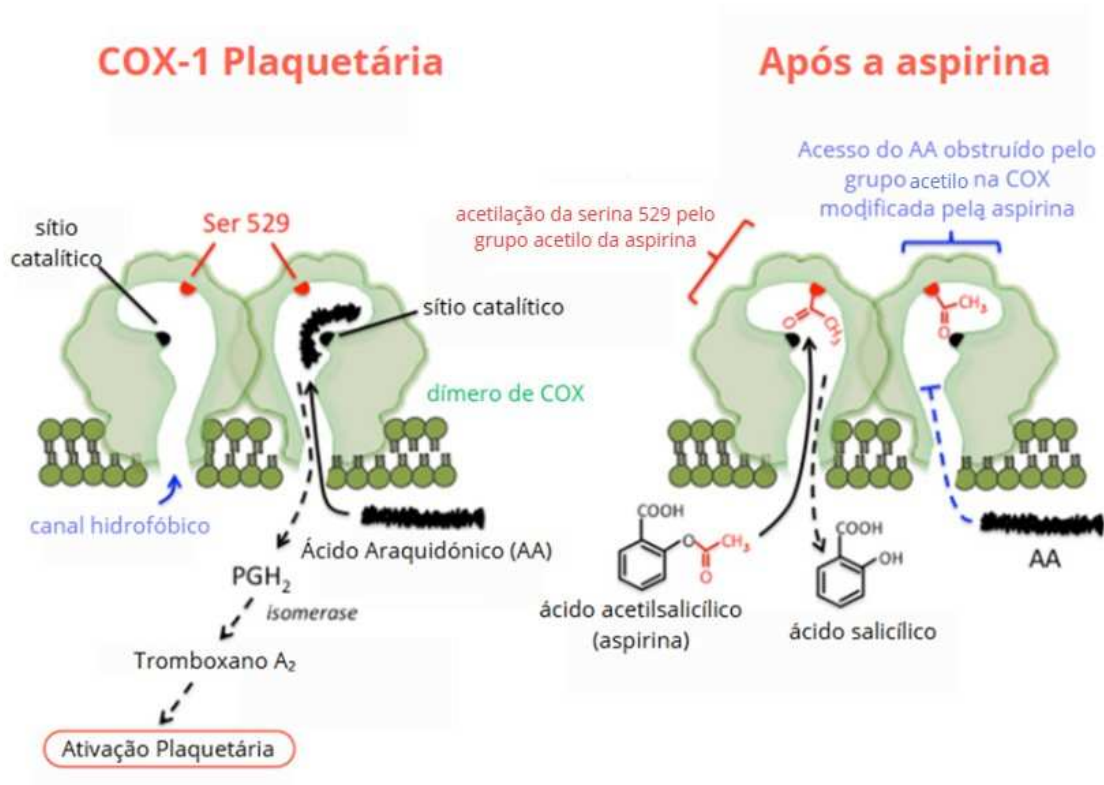


Figura 15. Inibição irreversível da COX-1 plaquetária pela aspirina acetilação da serina 529 e bloqueio do acesso do ácido araquidônico ao sítio catalítico. Adaptado de PharmWiki, Tulane University [75].

A interação mais documentada diz respeito à associação entre ibuprofeno e fármacos com ação na hemostase, em particular os anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. O uso concomitante de AINE com estes medicamentos potencia o risco de hemorragia gastrointestinal, como demonstrado por estudos observacionais sobre o efeito hemorrágico dos AINE [76].

Outro ponto de atenção diz respeito à associação com anti-hipertensores. Os AINE, como o ibuprofeno, diminuem a eficácia dos IECA, dos antagonistas dos receptores da angiotensina 2 (ARA2) e dos diuréticos, via inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras ao nível renal. Este mecanismo conduz a vasoconstrição da arteríola aferente e a uma redução da filtração glomerular, podendo induzir insuficiência renal funcional. Num estudo observacional, a chamada associação tripla de risco AINE, IECA/ARA2 e diurético aumentou em cerca de 60 % a incidência de insuficiência renal aguda [77]. Acoplado a uma toma excessiva de paracetamol nos seniores, a função renal degrada-se rapidamente.

O ibuprofeno interage também com vários medicamentos psicotrópicos, nomeadamente os ISRS, como a fluoxetina ou a paroxetina. A associação entre AINE e ISRS aumenta significativamente o risco de hemorragia gastrointestinal não apenas pela lesão direta da mucosa gástrica induzida pelos AINE (por inibição da COX-1 e redução de prostaglandinas protetoras), mas também porque os ISRS diminuem a recaptação de serotonina nas plaquetas, reduzindo a agregação plaquetária e comprometendo a hemostase. Esta combinação resulta numa mucosa mais vulnerável e numa menor capacidade de estancar a hemorragia, justificando a necessidade de gastroproteção em doentes sob ambos os fármacos [78]. Esta interação ilustra a complexidade dos riscos nos idosos, frequentemente tratados simultaneamente com antidepressivos e analgésicos em automedicação.

2.3.4. Inibidores da Bomba de Protões

Os IBP, como o omeprazol e o esomeprazol, são utilizados para alívio da azia, refluxo gastro-esofágico e dores epigástricas. A sua eficácia rápida, bem como o uso como protetor gástrico associado aos AINE, tornam-nos medicamentos amplamente comercializados em farmácia. Do ponto de vista farmacológico, os IBP atuam inibindo de forma irreversível a H^+/K^+ -ATPase das células parietais gástricas, bloqueando assim a secreção ácida. Esta ação potente é benéfica para a cicatrização das úlceras, mas o seu uso repetido sem acompanhamento médico não está isento de riscos [79].

Uma interação particularmente documentada diz respeito à associação entre omeprazol ou esomeprazol e o clopidogrel, um antiagregante plaquetário correntemente prescrito na prevenção secundária de eventos cardiovasculares como o enfarte do miocárdio. Estudos mostraram que a interação entre IBP e clopidogrel não diz respeito a todos os fármacos desta classe, mas sobretudo às associações do clopidogrel com omeprazol ou esomeprazol. O gráfico abaixo ilustra bem a associação com outro IBP como o pantoprazol não apresenta risco significativo de aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC).

O clopidogrel é um pró-fármaco isto é um medicamento que após administração deve ser convertido pelo organismo em fármaco ativo, aqui necessita de biotransformação pelo CYP2C19 para se tornar ativo. Ora, o omeprazol inibe este mesmo CYP2C19, reduzindo a formação do metabolito ativo do clopidogrel. Estudos clínicos demonstraram que esta

interação pode comprometer a eficácia antiagregante do clopidogrel e aumentar o risco de eventos cardiovasculares [80].

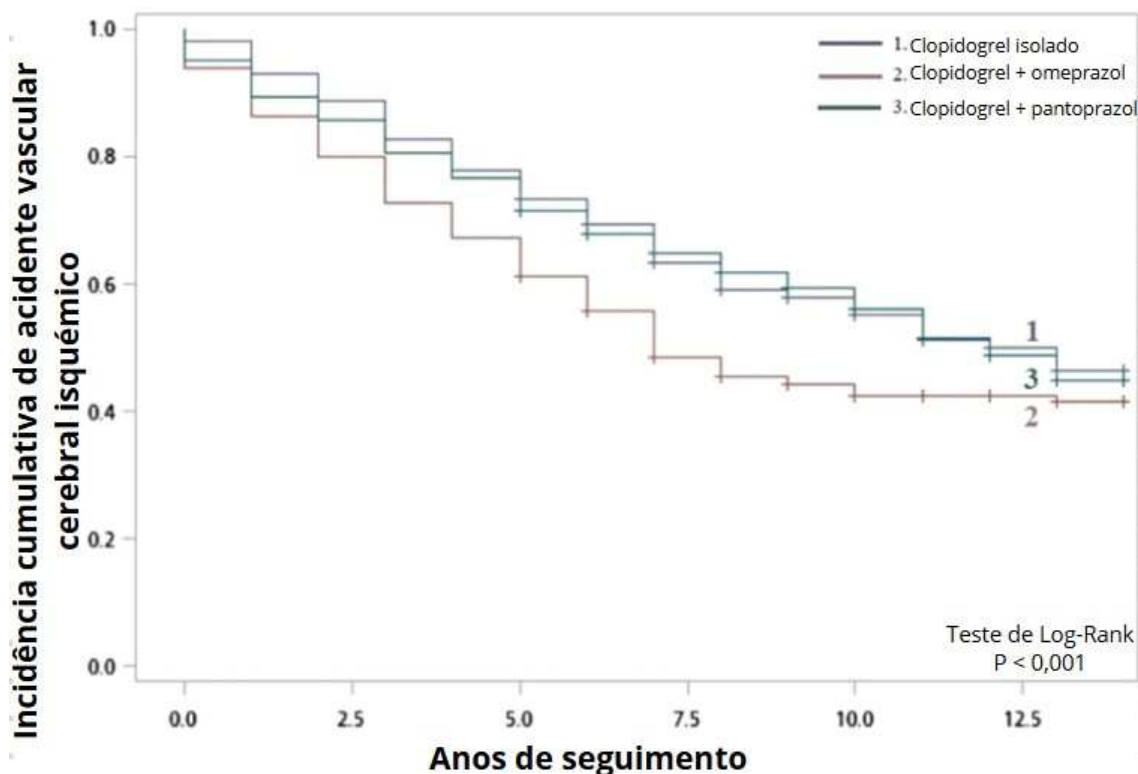


Figura 16 Curvas de Kaplan-Meier a mostrar a incidência cumulativa de AVC isquêmico segundo os grupos clopidogrel isolado, clopidogrel + omeprazol e clopidogrel + pantoprazol. Adaptado de Chang et al. [81].

Os IBP interferem igualmente com a absorção de certos medicamentos. Ao aumentar o pH gástrico, reduzem a biodisponibilidade de substâncias cuja solubilidade é pH-dependente, como o cetoconazol ou o itraconazol (antifúngicos), ou ainda certos antirretrovirais como o atazanavir. Por fim, o uso prolongado pode levar a má absorção de micronutrientes essenciais (vitamina B12, magnésio, cálcio), agravando o risco de carências e de fraturas osteoporóticas nos idosos [79].

2.3.5. Anti-histamínicos H1

Paralelamente, os anti-histamínicos H1 de primeira geração, como a difenidramina ou a doxilamina, estão disponíveis como MNSRM para tratar insónia ocasional, alergias ou rinite sazonal. A sua ação assenta no antagonismo competitivo dos recetores H1 da histamina, reduzindo os sintomas alérgicos. Contudo, estas moléculas atravessam

facilmente a barreira hemato-encefálica e exercem efeitos sedativos marcados, responsáveis por interações farmacodinâmicas significativas [82][83].

Em doentes idosos, a sedação induzida pelos anti-histamínicos H1 soma-se à provocada por outros psicotrópicos (benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos), aumentando o risco de confusão, quedas e fraturas. Um estudo mostrou que o uso crónico de anticolinérgicos, incluindo anti-histamínicos H1, estava associado a um aumento de 54% do risco de demência em pessoas idosas [84]. Estes resultados sublinham a importância das interações cumulativas ao nível cognitivo.

Além disso, a combinação com depressores do sistema nervoso central (álcool, opióides, ansiolíticos) potencia os efeitos sedativos e pode provocar depressão respiratória, particularmente preocupante numa população frágil. O prolongamento do intervalo QT associado à combinação de anti-histamínicos H1 de segunda geração com antifúngicos azólicos ou macrólidos decorre do bloqueio dos canais cardíacos de potássio hERG (IKr). A inibição do CYP3A4 por estes antimicrobianos aumenta a concentração plasmática dos anti-histamínicos, permitindo que estes interfiram com a repolarização ventricular. Este atraso na saída de potássio prolonga o potencial de ação cardíaco e, conseqüentemente, o intervalo QT, podendo em casos extremos desencadear arritmias graves como as torsades de pointes [85].

2.3.6. Laxantes

As perturbações do trânsito intestinal, seja obstipação ou diarreia, são motivos frequentes de automedicação em pessoas idosas. Os laxantes (como o bisacodilo, o lactulose ou o macrogol) e os antidiarreicos (como o loperamida ou o racecadotril) estão amplamente disponíveis sem receita e são percecionados como soluções simples para sintomas benignos. A utilização de medicamentos opióides prescritos para dores muito intensas é reconhecida por causar obstipação.

Os laxantes estimulantes (bisacodilo, sene) atuam aumentando a motilidade intestinal, enquanto os laxantes osmóticos (lactulose, macrogol) retêm água no lúmen do cólon. O uso repetido pode causar distúrbios hidro-eletrolíticos, nomeadamente hipocaliemia. Esta perda de potássio potencia a toxicidade de vários medicamentos. Em doentes tratados com digitálicos (digoxina), a hipocaliemia amplifica a sensibilidade miocárdica à digoxina, aumentando o risco de arritmias ventriculares graves.

Um estudo de caso-controlo baseado na população mostrou que a utilização concomitante de sene e digoxina estava associada a um risco multiplicado por 1,61 (ou seja, um aumento de 61%) de toxicidade digitálica em doentes com insuficiência cardíaca [86]. Além disso, a hipocaliemia induzida pelos laxantes potencia a toxicidade dos antiarrítmicos de classe III (amiodarona, sotalol) e dos diuréticos de ansa ou tiazídicos, já conhecidos por favorecerem a perda potássica. Esta combinação, frequente em seniores hipertensos ou com insuficiência cardíaca, pode provocar prolongamento do intervalo QT e maior risco de *torsades de pointes*. Paralelamente, a utilização concomitante com corticosteroides sistémicos acentua a depleção potássica e aumenta o risco de hipertensão e edemas periféricos.

Os laxantes osmóticos, como o lactulose, apresentam outro tipo de interação. De acordo com dados recentes, o lactulose pode reduzir a absorção de outros fármacos orais quando administrado simultaneamente, podendo assim diminuir a eficácia terapêutica de alguns medicamentos. Embora estas interações sejam geralmente moderadas, ilustram a importância de um enquadramento terapêutico adequado, particularmente quando os doentes estão sob múltiplos tratamentos [87].

Paralelamente, os antidiarreicos de venda livre, como o loperamida, exercem a sua ação por estimulação dos recetores opióides da parede intestinal, reduzindo a motilidade cólica e aumentando a reabsorção hídrica. Embora a sua absorção sistémica seja limitada, o loperamida é substrato do CYP3A4 e da glicoproteína P. Em consequência, a sua associação com inibidores enzimáticos potentes (cetoconazol, claritromicina, ritonavir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas, expondo a efeitos indesejáveis cardíacos raros mas graves, tais como prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Um estudo de 2017 documentou vários casos de perturbações graves do ritmo relacionadas com sobredosagem ou interação medicamentosa com o loperamida [88].

Além disso, o loperamida, devido ao seu efeito obstipante, pode reduzir a velocidade do trânsito intestinal e modificar a absorção de outros medicamentos de margem terapêutica estreita (como anticonvulsivantes ou imunossupressores). Este abrandamento do trânsito pode atrasar a absorção e falsear a eficácia clínica, em particular para tratamentos que exigem concentrações plasmáticas estáveis [88].

3. Estratégias de resolução para minimizar as interações medicamentosas em polimedicação

3.1. Reforço do papel do farmacêutico na prevenção das interações

A polimedicação constitui um grande desafio de saúde pública e um dos principais campos de intervenção do farmacêutico. Como vimos, o cúmulo de tratamentos crónicos, a automedicação e a utilização de produtos de venda livre aumentam de forma significativa o risco de interações medicamentosas [24][89]. Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel determinante na avaliação sistemática das terapêuticas, na deteção precoce de interações potenciais (farmacodinâmicas e farmacocinéticas) e no aconselhamento ao doente, sobretudo quando coexistem terapêuticas crónicas e automedicação [24][89]. O seu papel é, portanto, central para promover o uso seguro dos medicamentos e prevenir associações inapropriadas.

3.1.1. Avaliação terapêutica e deteção de interações potenciais

A intervenção do farmacêutico vai além da simples dispensa e inscreve-se numa abordagem de dispensação clínica, que assenta numa avaliação aprofundada de cada prescrição. Esta análise inclui a verificação da pertinência terapêutica, a deteção de duplicações farmacológicas e a pesquisa de interações potenciais, sejam farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. À luz da evidência sobre a multimorbilidade que, mesmo na meia-idade, se associa a pior qualidade de vida, a revisão sistemática da terapêutica em farmácia comunitária é crucial para identificar precocemente potenciais interações e evitar desfechos clínicos adversos [90]. Estes dados sublinham a necessidade de maior vigilância e confirmam que o ato farmacêutico é muito mais do que uma etapa logística.

Outro aspeto essencial do papel do farmacêutico é o acompanhamento longitudinal do doente. Ao contrário do médico, que pode intervir pontualmente, o farmacêutico assegura continuidade na observação dos tratamentos graças à regularidade das idas à farmácia. Esta proximidade permite detetar evoluções insidiosas aumento progressivo do número de medicamentos, aparecimento de cascatas de prescrição ou introdução de produtos em automedicação não comunicados ao médico. Em meta-análise, apenas cerca de 33% dos

utilizadores de terapêuticas/suplementos à base de plantas (hipericão, ginseng ou eucalipto). comunicam o seu uso aos prestadores de cuidados, o que reforça a necessidade de uma abordagem proativa em farmácia comunitária [91]. Nestes casos, é precisamente a entrevista farmacêutica que se torna a chave para detetar e prevenir interações invisíveis noutros pontos do percurso de cuidados.

A prevenção das interações assenta também no uso de ferramentas digitais e de rastreabilidade. Em Portugal, relatórios estatísticos como os do INFARMED evidenciam o papel crescente dos sistemas de informação em saúde, que permitem monitorizar consumos de medicamentos e apoiar decisões no ato de dispensação [23]. Em França, o Dossier Pharmaceutique constitui uma ferramenta análoga desde 19/06/2024, o novo regime foi generalizado, com abertura automática do DP salvo oposição do doente, alargamento do histórico de 4 para 12 meses e identificação das farmácias dispensadoras medidas que reforçam a monitorização e a segurança das dispensas [92].

3.1.2. Educação do doente e promoção da literacia em saúde

Para além da análise técnica, o farmacêutico assume também uma função de educador terapêutico. O seu papel consiste em tornar a informação inteligível, vulgarizar dados complexos e corrigir crenças erróneas dos doentes. O exemplo dos pictogramas de alerta nas embalagens ilustra esta problemática embora facilitem uma primeira compreensão, o seu carácter simplista pode induzir medos infundados ou, pelo contrário, banalizar certos riscos. Cabe ao farmacêutico fornecer uma explicação adequada ao utente, apoiando-se em fontes especializadas e contextualizando a informação em função da situação individual do doente. Esta mediação contribui diretamente para a prevenção das interações, tornando o doente mais consciente e vigilante no seu consumo de medicamentos.

3.1.3. Intervenção clínica e coordenação interprofissional

A coordenação interprofissional constitui outra dimensão crucial do papel farmacêutico. O farmacêutico não atua sozinho comunica com médicos prescritores, enfermeiros e, por vezes, com hospitais quando deteta um problema. Em alguns países, as revisões medicamentosas multidisciplinares estão sistematizadas e estão associadas a melhorias na

adequação terapêutica e, em estudos de seguimento, a uma redução de hospitalizações [21][93]. Em Portugal, iniciativas locais visam reforçar este trabalho colaborativo, especialmente em zonas de menor densidade populacional [2]. Esta coordenação permite evitar a fragmentação dos cuidados, um dos principais fatores de risco de interações não detetadas.

A ação do farmacêutico assume igualmente total importância na prevenção dirigida a populações vulneráveis. Nos idosos, a polimedicação é quase a norma cerca de 44% das pessoas com 65 ou mais anos tomam pelo menos cinco medicamentos diariamente [24]. O risco de interações é, portanto, particularmente elevado, e o farmacêutico deve adaptar o seu discurso, verificar a compreensão e simplificar, se necessário, os esquemas terapêuticos [9]. Embora os menores constituam uma população sensível ao uso indevido de medicamentos, o risco de interações é menos relevante, uma vez que raramente estão sujeitos a terapêuticas múltiplas. Ainda assim, o enquadramento legal português reconhece que o medicamento sem receita não é isento de risco fora das farmácias, os MNSRM não podem ser vendidos a menores de 16 anos e, em farmácia, a dispensa depende sempre da avaliação do farmacêutico. Esta proteção legal demonstra que mesmo os MNSRM podem causar toxicidade ou sobredosagem em indivíduos vulneráveis. No entanto, no caso dos idosos, o problema é mais significativo, pois a polimedicação é frequente, aumentando de forma real o risco de interações e eventos adversos o que reforça a importância da intervenção farmacêutica.

Por fim, o farmacêutico contribui ativamente para a adaptação posológica e para alternativas terapêuticas. O seu conhecimento técnico-científico permite sugerir ajustes ou soluções de substituição quando as associações são consideradas demasiado arriscadas. Esta capacidade de intervenção assenta num conhecimento aprofundado dos mecanismos de ação e deteção de potenciais pontos de interação, mas também numa avaliação pragmática do balanço benefício/risco. Assim, pode propor substituir um forte inibidor enzimático por um medicamento menos problemático, ou evitar um tratamento redundante através da implementação de medidas não farmacológicas [25][57]. Estas intervenções, embora discretas, são frequentemente determinantes para evitar eventos adversos graves.

A médio prazo, o reconhecimento deste papel clínico ainda precisa de progredir. Portugal tem vindo a implementar várias reformas visando alargar as competências farmacêuticas, nomeadamente na dispensa enquadrada de certos tratamentos crónicos ou na participação

em balanços de saúde [2]. Estas evoluções inserem-se numa tendência internacional o desenvolvimento do farmacêutico clínico, ator de pleno direito na decisão terapêutica [93]. Em França, os balanços partilhados de medicação, já experimentados há vários anos, ilustram esta transformação da profissão. O farmacêutico pode hoje prescrever antibióticos no caso de amigdalite bacteriana ou cistites.

3.2. Educação e literacia em saúde do idoso

3.2.1. Literacia em saúde e perceção do risco pelos doentes

A prevenção das interações medicamentosas não pode assentar apenas na experiência técnica dos profissionais de saúde exige também uma participação ativa do doente na gestão dos seus tratamentos. Esta participação depende diretamente do seu nível de compreensão, da perceção do risco e da capacidade de integrar os conselhos recebidos. Em Portugal, vários estudos sublinharam as limitações da literacia em saúde um inquérito europeu mostrou que cerca de 61% da população do Portugal apresentava um nível baixo ou problemático de compreensão das informações médicas [40]. Esta fragilidade é ainda mais marcada nos idosos, tornando indispensável um esforço específico de educação e sensibilização [24].

A automedicação ilustra perfeitamente este desafio. Se alguns usos são benignos (analgesia ligeira, constipação), outros levantam problemas sérios. A automedicação com antibióticos, apesar de proibida sem receita desde 2003, ainda persiste em alguns contextos, favorecida por restos de prescrições antigas ou circuitos paralelos [23]. Este comportamento aumenta não só o risco de interações (nomeadamente com contraceptivos orais ou anticoagulantes), mas também contribui para a resistência bacteriana, um grande problema de saúde pública.

O consumo de benzodiazepinas é outro exemplo preocupante. Portugal figura entre os países europeus com maior utilização destas moléculas. Um estudo realizado em Lisboa mostrou que 27% dos doentes idosos polimedicados recebiam pelo menos uma benzodiazepina em associação com outros depressores do sistema nervoso central [67]. A sensibilização do doente torna-se, então, uma verdadeira estratégia de prevenção secundária. A situação é semelhante no caso das plantas medicinais e de outros suplementos alimentares, frequentemente usados em paralelo com terapêuticas prescritas.

A percepção generalizada de segurança associada a estes produtos pode levar à sua utilização sem orientação profissional, favorecendo interações e efeitos adversos subvalorizados. Os autores sublinham a importância de reforçar a literacia em saúde e o papel do farmacêutico na prevenção desses riscos [27]. Esta percepção errada explica a subnotificação do seu uso e aumenta o risco de interações silenciosas, como as observadas entre o hipericão e antidepressivos (síndrome serotoninérgica) ou entre o *Ginkgo biloba* e anticoagulantes (risco hemorrágico) [30][47]. A educação do doente deve, portanto, desconstruir este preconceito de natural é sem perigo e insistir na importância de referir todos os produtos consumidos.

3.2.2. Ferramentas de educação e estratégias de sensibilização

Para enfrentar estes desafios, foram desenvolvidas várias ferramentas pedagógicas de apoio ao uso seguro do medicamento. Entre elas, destacam-se os pictogramas presentes nas embalagens (como os relativos à condução, gravidez ou álcool), que procuram simplificar a comunicação do risco, embora a sua eficácia seja limitada. Nessa lógica, o papel do farmacêutico consiste em traduzir informação científica complexa em mensagens acessíveis e adequadas ao contexto individual do doente.



Figura 17. Nível 1 – Seja prudente; Nível 2 Seja muito prudente; Nível 3 Atenção, perigo: não conduzir. Adaptado de Ministère de l’Intérieur (França) [94].

De acordo com a ANSM, apesar da introdução dos pictogramas de risco para a condução nos medicamentos, estes não são suficientes, por si só, para reduzir os acidentes rodoviários associados ao uso de fármacos. A análise da base de dados demonstrou que a presença do pictograma não diminuiu de forma significativa a sinistralidade, sendo necessária uma estratégia complementar de educação e sensibilização dos doentes [94]. Além destas ferramentas, a sensibilização passa por suportes personalizados. Os cadernos de registo medicamentoso, ainda pouco utilizados em Portugal, poderiam ser mais difundidos para permitir aos doentes ter uma visão clara dos seus tratamentos. As aplicações digitais, já testadas em várias farmácias, mostram um potencial interessante lembram as tomas, assinalam duplicações e enviam alertas simples em caso de associação de risco [36]. Estes dispositivos respondem particularmente às necessidades das novas gerações, mais recetivas às tecnologias do que aos folhetos em papel; contudo, como vimos, são os idosos quem mais está sujeito ao risco de interações, exigindo acompanhamento próximo [24][2]. Em paralelo, desenvolvem-se iniciativas coletivas. Várias farmácias portuguesas experimentaram oficinas de educação terapêutica, centradas na leitura das bulas, na gestão dos efeitos adversos e no reconhecimento das situações que exigem aconselhamento médico. Estes programas, ainda limitados a projetos locais, mostraram uma melhoria significativa da compreensão das bulas e uma diminuição da automedicação inapropriada [25]. À escala nacional, o INFARMED já levou a cabo campanhas de sensibilização eficazes, nomeadamente sobre o uso responsável dos antibióticos [2]. A sua extensão aos MNSRM e aos produtos naturais constituiria uma etapa lógica na luta contra as interações.

3.2.3. Barreiras socioculturais e desinformação

Outro desafio, mais recente, reside na proliferação de notícias falsas ou enganadoras (vulgarmente designadas de *fake news*). As redes sociais e fóruns online difundem regularmente conselhos errados posologias exageradas de vitamina D, uso abusivo de melatonina ou substituição de tratamentos crónicos por remédios alternativos. O farmacêutico deve, portanto, posicionar-se como contrapeso desta desinformação, tornando-se uma fonte fiável e acessível de informações validadas. Finalmente, a eficácia de qualquer estratégia educativa depende do seu enraizamento sociocultural. A dimensão familiar desempenha um papel central muitos doentes adotam

um tratamento porque ajudou um familiar, sem se preocuparem com as diferenças de saúde. O farmacêutico deve integrar esta realidade e orientar o seu discurso não apenas para o indivíduo, mas também para o seu entorno. Ações realizadas em colaboração com associações de doentes e paróquias já demonstraram impacto na sensibilização coletiva. Esta abordagem comunitária revela-se particularmente pertinente num país onde as solidariedades familiares e locais permanecem fortes.

3.3. Regulação e controlo dos produtos não sujeitos a receita médica

3.3.1. Enquadramento regulamentar em Portugal e França

A regulação e o controlo dos MNSRM, suplementos alimentares, plantas medicinais constituem um desafio central na prevenção das interações medicamentosas. Embora considerados seguros por parte da população, estes produtos não estão isentos de riscos quando associados a tratamentos crónicos. Em Portugal, tal como em França, a questão ultrapassa o âmbito estrito da dispensa farmacêutica, inserindo-se numa problemática mais ampla de saúde pública, rastreabilidade e regulamentação europeia.

Em Portugal, o INFARMED é responsável pela avaliação e autorização da comercialização dos MNSRM. Estes beneficiam de um quadro regulamentar rigoroso, incluindo exigências de segurança e de rastreabilidade [23]. Em contrapartida, os suplementos alimentares e os produtos de fitoterapia estão sujeitos a um sistema muito mais flexível basta uma simples notificação, sem obrigatoriedade de apresentar provas clínicas sólidas. Esta dicotomia alimenta a perceção errada de que estes produtos são inofensivos. A maioria dos doentes polimedicados consumiam regularmente um suplemento alimentar, mas sem terem informado o seu médico [34]. A ausência de enquadramento rigoroso expõe, assim, a interações não detetadas, como as do hipericão com os contraceptivos orais [37].

Em França, a distinção regulamentar é semelhante, mas a nutrivigilância, coordenada pela ANSES (Agência Nacional de Segurança Sanitária da Alimentação, do Ambiente e do Trabalho), permite sinalizar os efeitos adversos relacionados com suplementos [96]. Este dispositivo possibilitou a deteção precoce de casos de hepatotoxicidade associados ao arroz vermelho fermentado e dos efeitos adversos graves da melatonina. Em Portugal, a vigilância depende do sistema de farmacovigilância do INFARMED, que inclui a

possibilidade de reportar efeitos adversos de medicamentos e suplementos, mas não existe uma estrutura dedicada exclusivamente à nutrivigilância, como em França, o que limita a deteção e prevenção de riscos. Em consequência, alguns efeitos associados a suplementos ou fitoterapia podem não receber a mesma prioridade que os medicamentos.

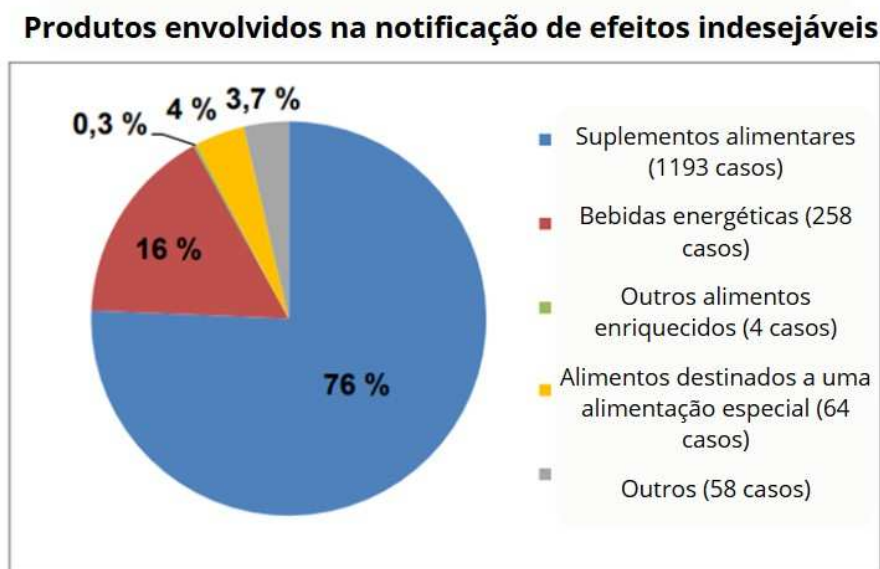


Figura 18. Produtos implicados na notificação de efeitos indesejáveis em França dos suplementos alimentares, bebidas energéticas, alimentos enriquecidos, alimentos destinados a regimes alimentares específicos e outros. Adaptado de ANSES Agência Nacional de Segurança Sanitária Francesa [96].

Em França, o dispositivo de nutrivigilância recolhe e analisa as notificações de efeitos adversos associados a suplementos alimentares e outros produtos de nutrição especial. Os dados mostram que os suplementos alimentares são os mais implicados, representando cerca de 76% dos casos sinalizados, à frente das bebidas energéticas (16%) e de outras categorias marginais. Este facto confirma que, contrariamente à perceção do público, estes produtos naturais ou nutricionais podem apresentar riscos reais, sobretudo quando associados a tratamentos crónicos.

Em Portugal, embora o INFARMED centralize as notificações no âmbito da farmacovigilância geral, não existe um sistema especificamente dedicado aos produtos nutricionais. Esta diferença regulamentar sublinha a pertinência de um sistema estruturado de nutrivigilância, capaz de identificar precocemente sinais fracos e orientar a prevenção das interações.

3.3.2. Limitações atuais na rastreabilidade e segurança

A prevenção das interações passa também pela rastreabilidade dos produtos consumidos. Os MNSRM dispensados em farmácia beneficiam de um controlo relativamente fiável, mas as vendas online e a proliferação de circuitos paralelos complicam a situação. Um inquérito da EFSA (Autoridade Europeia de Segurança Alimentar) em 2021 mostrou que cerca de 20% dos suplementos alimentares vendidos na internet na Europa continham substâncias proibidas ou dosagens não conformes [78]. Em Portugal, como em França, a compra de produtos de saúde em sites não certificados escapa totalmente ao controlo farmacêutico, expondo os doentes a riscos acrescidos de interações.

A isto juntam-se problemas de fraude associados às receitas em papel. Ao contrário de Portugal, onde o recurso à prescrição eletrónica já é generalizado e limita estas práticas, a França continua parcialmente dependente de receitas em papel. Casos de falsificação, reimpressão e utilização múltipla da mesma prescrição continuam a ser reportados, dificultando a vigilância das dispensas [97]. A ausência de um sistema centralizado impede a deteção fácil de duplicações, nomeadamente em tratamentos crónicos ou psicotrópicos. Esta diferença ilustra o impacto direto da regulamentação e das ferramentas digitais na prevenção das interações.

A regulação visa igualmente proteger as populações mais vulneráveis. Em França, uma lei recente (2023) proíbe a venda do MNSRM a menores sem autorização parental. Esta medida pretende limitar o acesso a certos produtos, como a doxilamina, frequentemente usada de forma inapropriada, ou aos anti-inflamatórios não esteroides, cujo uso incorreto pode provocar complicações graves. Portugal ainda não adotou uma disposição equivalente, deixando uma área de vulnerabilidade. Nos dois países, os idosos representam outra população prioritária acumulam prescrições médicas e automedicação, aumentando o risco de interações. Uma melhor informação obrigatória nos rótulos (pode interagir com anticoagulantes) poderia constituir uma medida simples de regulação.

3.3.3. Exemplos críticos e necessidade de harmonização europeia

Alguns produtos ilustram particularmente as limitações atuais da regulação. A melatonina, por exemplo, é considerada suplemento alimentar em Portugal, enquanto em França é tratada como medicamento acima de determinada dose. Esta diferença de estatuto conduz a uma circulação transfronteiriça descontrolada, frequentemente através

da internet, e complica a prevenção das interações, nomeadamente com as benzodiazepinas [95]. Neste contexto, o papel dos cuidados de saúde primários é determinante. Representam muitas vezes o primeiro ponto de contacto dos idosos com o sistema de saúde e permitem uma gestão integrada das múltiplas patologias crónicas. O Fórum Europeu para os Cuidados de Saúde Primários sublinha, assim, a importância de um modelo organizacional centrado na continuidade dos cuidados e na coordenação interprofissional, de modo a otimizar a qualidade de vida e reduzir a fragmentação dos percursos [93].

Do mesmo modo, os produtos à base de canabinóides estão sujeitos a regulamentações heterogéneas, gerando confusão nos doentes e limitando a ação dos farmacêuticos. Finalmente, preparações como o arroz vermelho fermentado, vendidas livremente como suplementos, contêm monacolíinas com efeitos farmacológicos comparáveis às estatinas, mas sem a mesma rastreabilidade [96].

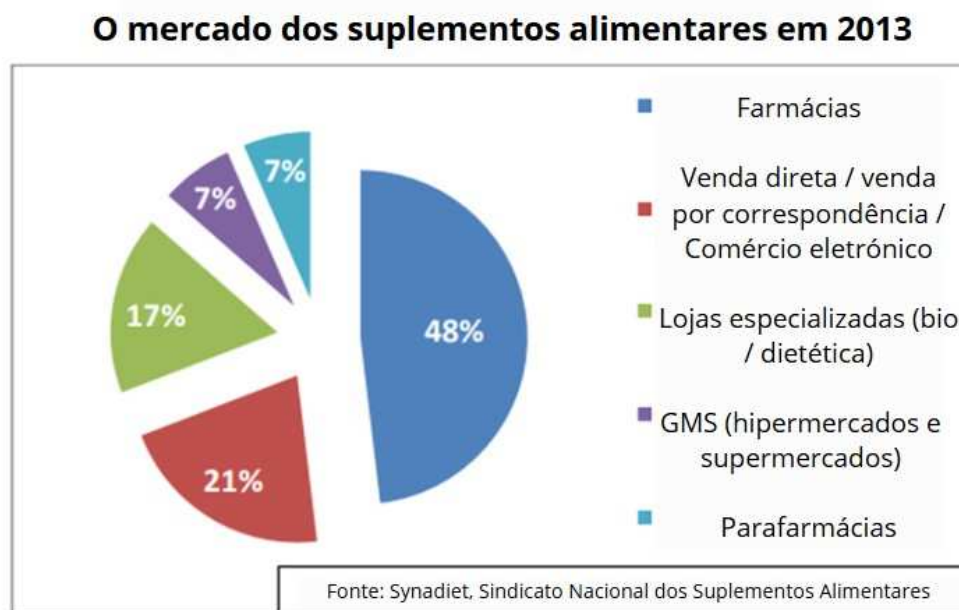


Figura 19. Repartição do mercado de suplementos alimentares em França em 2013, por circuitos de distribuição (farmácias, venda directa / e-commerce, lojas especializadas, grandes superfícies e parafarmácias). Adaptado de ANSES [96].

Os dados de mercado confirmam esta diversidade de circuitos de distribuição. Em 2013, cerca de 52% dos suplementos alimentares eram vendidos fora das farmácias 21% por correspondência ou via e-commerce, 17% em lojas especializadas, 7% em grandes superfícies e 7% em parafarmácias. Embora a farmácia continue a ser o principal canal (48%), a proporção significativa de vendas fora do circuito oficial explica, em parte, a

ausência de rastreabilidade e a dificuldade em identificar riscos de interações. Estes canais alternativos, muitas vezes sem aconselhamento farmacêutico, favorecem um consumo banalizado e percecionado como inofensivo, mas que escapa ao controlo da segurança sanitária.

Estas dificuldades defendem a necessidade de uma harmonização europeia. A diretiva europeia sobre medicamentos falsificados trouxe avanços (caixas com código único, limitação das contrafações), mas ainda não integra plenamente os suplementos alimentares [81]. Uma regulação comum poderia impor uma rotulagem harmonizada, obrigações de vigilância pós-comercialização e uma rastreabilidade digital acessível aos farmacêuticos, para todos os produtos de saúde. A integração de uma nutrivigilância europeia permitiria detetar mais rapidamente sinais precoces, informar os profissionais em tempo real e reduzir o risco de interações ignoradas. Uma rastreabilidade reforçada dos doentes, com um registo comum acessível a todas as farmácias, permitiria conhecer antecipadamente as possíveis interações. Seria, naturalmente, necessário associar a isto a obrigatoriedade de identificação para a compra de todos ou de determinados produtos considerados de risco, de modo a limitar o perigo de interações.

Conclusão

O envelhecimento demográfico, particularmente acentuado em Portugal, aumenta a complexidade da prestação de cuidados às pessoas idosas e evidencia a importância da segurança medicamentosa. Esta monografia demonstrou que a polimedicação, tornada quase inevitável num contexto de polipatologia, expõe os idosos a um risco acrescido de interações medicamentosas, efeitos adversos e não adesão terapêutica. Também destacou a dimensão da automedicação e do consumo de produtos naturais, práticas frequentemente percecionadas como inofensivas mas que podem originar complicações quando se somam às prescrições.

A análise dos dados confirma que as interações entre medicamentos e suplementos, nomeadamente com substâncias como o *Ginkgo biloba* ou o hipericão, podem ter consequências clínicas graves. Além disso, a baixa literacia medicamentosa observada em parte da população idosa agrava o risco de má gestão dos tratamentos. Estes resultados sublinham a necessidade de reforçar a educação terapêutica e de envolver mais ativamente os profissionais de saúde, em particular os farmacêuticos, na revisão e otimização das prescrições.

Esta monografia evidencia igualmente várias limitações. A diversidade das metodologias dos estudos citados, a heterogeneidade das populações e a falta de dados locais exaustivos limitam, por vezes, a comparabilidade dos resultados. Acresce que algumas informações sobre automedicação e uso de plantas medicinais assentam em inquéritos auto-declarados, sujeitos a viés de memória ou de subnotificação.

Apesar destas limitações, os ensinamentos deste trabalho abrem várias perspetivas. No plano clínico, é necessário desenvolver intervenções específicas para reduzir a polimedicação inapropriada, reforçar o acompanhamento dos doentes em risco e promover a desprescrição fundamentada. No plano da saúde pública, uma melhor regulação da venda livre de MNSRM e dos suplementos alimentares, acompanhada de campanhas de sensibilização, poderá limitar os riscos de interações. Finalmente, no plano científico, futuras investigações deverão aprofundar a relação entre automedicação, literacia medicamentosa e segurança dos doentes, a fim de fornecer dados mais específicos e operacionais.

Em suma, esta monografia confirma que a segurança medicamentosa dos idosos constitui um desafio central de saúde pública, no cruzamento da medicina, da farmácia e da regulação sanitária. Melhorar a pertinência das prescrições, apoiar os doentes na gestão

dos seus tratamentos e enquadrar melhor a automedicação representam prioridades incontornáveis para garantir um envelhecimento mais saudável e reduzir o fardo iatrogénico na população portuguesa.

Bibliografia

- [1] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019. New York: United Nations; 2019. Disponível em: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>. Acesso em: 24 de junho de 2025.
- [2] Instituto Nacional de Estatística (INE). Estatísticas Demográficas 2021. Lisboa: INE; 2022. Disponível em: <https://www.ine.pt>. Acesso em: 24 de junho de 2025.
- [3] Eurostat. Ageing Europe — looking at the lives of older people in the EU. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2020. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat>. Acesso em: 18 de junho de 2025.
- [4] Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, et al. Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: Results from the first Portuguese National Health Examination Survey. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Aug;38(8):547-55. doi: 10.1016/j.repc.2018.10.012.
- [5] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>. Acesso em: 18 de junho de 2025.
- [6] Lombão C, Canas-Simião H, Pereira H, Caseiro-Alves R, Sousa R. Trends in total hip arthroplasty in Portugal: a nationwide retrospective analysis of 2005–2015. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(3):207-15.
- [7] Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;78:213-220. doi:10.1016/j.archger.2018.06.018.

- [8] Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):313-20. doi:10.1681/ASN.2016020154
- [9] Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
- [10] Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-61. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022
- [11] Instituto Nacional de Estatística (INE). Retrato Territorial de Portugal 2021. Lisboa: INE; 2021. Disponível em: <https://www.ine.pt>. Acesso em: 24 de junho de 2025.
- [12] Instituto Nacional de Estatística (INE). Densidade populacional (n.º de habitantes por km²) por localização geográfica e ano [Internet]. Lisboa: INE; 2021. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008273. Acesso em: 14 de agosto de 2025.
- [13] Eurostat. Healthy life years by sex, age and income group. Luxembourg: Eurostat; 2020. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat>. Acesso em: 24 de junho de 2025.
- [14] Pinto RS, Carneiro L, Monteiro AM, Santos-Rocha R. Frailty in Portuguese Older Patients From Convalescence Units: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022;11(19):5833. doi:10.3390/jcm11195833.
- [15] Lopes DG, Mendonça N, Henriques AR, Branco J, Canhão H, Rodrigues AM, et al. Trajectories and determinants of ageing in Portugal: insights from EpiDoC, a nationwide population-based cohort. *BMC Public Health*. 2023;23:1564. doi:10.1186/s12889-023-16370-8

[16] Stalling M, Botosaneanu A, Karvonen S, Xu X, Crimmins EM. Sex differences in physical functioning among older adults. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1253.

doi:10.1186/s12889-024-19218-x.

[17] Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Sex differences in adverse drug reactions in older adults: a systematic review. *Age Ageing*. 2021;50(4):1116-24.

doi:10.1093/ageing/afab039

[18] World Health Organization. Medication safety in polypharmacy. Geneva: WHO;

2019. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11)

[SDS-2019.11](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11). Acesso em: 29 de junho de 2025.

[19] Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):601. doi:10.1186/s12877-022-03279-x.

doi:10.1186/s12877-022-03279-x.

[20] Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*.

2017;389(10081):1778-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)31188-1

[21] Ali MU, Khowaja K, Rahmani R, Zafar A, et al. Interventions to address polypharmacy in older adults: a systematic review of randomized controlled trials.

BMC Geriatr. 2022;22(1):123. doi:10.1186/s12877-022-03059-3

[22] Mahesarajah S, Mamas MA. Impact of the COVID-19 pandemic on psychotropic prescribing patterns: systematic review. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):120.

doi:10.1186/s12888-024-05563-4

[23] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde 2021. Lisboa: INFARMED; 2022.

Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acesso em: 12 de julho de 2025.

- [24] Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clinical Epidemiology*. 2018;10:289-298. doi:10.2147/CLEP.S153458
- [25] Carvalho R, Jesus S, Silva C, Silva A, Oliveira-Martins S. Medication adherence in elderly people in primary care: a qualitative study in Portugal. *BMC Geriatr*. 2021;21:327.
- [26] Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(1):648. doi:10.18549/PharmPract.2016.01.648
- [27] Martins FR, Nóbrega C, Rodrigues AR, Bell V. Interação medicamento-micronutriente em pessoas idosas. *Acta Farm Port*. 2024;13(1):3–34.
- [28] World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications>. Acesso em: 12 de julho de 2025.
- [29] Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009;69(13):1777-98. doi:10.2165/11317010-000000000-00000
- [30] Mai NTQ, Hieu NV, Ngan TT, Van Anh T, Van Linh P, Thu Phuong NT. Impact of Ginkgo biloba drug interactions on bleeding risk and coagulation profiles: A comprehensive analysis. *PLoS One*. 2025;20(4):e0321804. doi:10.1371/journal.pone.0321804.
- [31] Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *J Toxicol*. 2014;2014:145325. doi:10.1155/2014/145325

- [32] Tsang WH, Chan CK, Tse ML. Paracetamol-induced hepatotoxicity after normal therapeutic doses in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2024;30(5):355-361
- [33] Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404. doi:10.1111/j.1524-6175.2002.02056.x
- [34] Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(5):297-317. doi:10.1080/17425255.2023.2223959
- [35] World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Acesso em: 16 de julho de 2025.
- [36] Sconce EA, Khan TI, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Res*. 2005;115(5):405-10. doi:10.1016/j.thromres.2004.09.008
- [37] Rosanoff A. Magnesium supplementation in chronic kidney disease: benefits, risks, and current recommendations. *J Ren Nutr*. 2022;32(5):e61–e67.
- [38] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14
- [39] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in

adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427

[40] Liu Y, Xu Z, Chen M, Feng W. Factors affecting the medication literacy of older adults and targeted strategies. Front Public Health. 2023;11:1249022.

[41] Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CMJ, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(6):535.e1-535.e12.

[42] Adobe Stock. Hypericum perforatum image [Internet]. Adobe Stock; [citado 2025 Sep 12]. Disponível em: https://stock.adobe.com/fr/search?k=millepertuis&asset_id=19217627. Acesso em: 15 agosto. 2025

[43] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Relatório anual de atividades 2023. Lisboa: INFARMED; 2024. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acesso em: 15 agosto. 2025

[44] Adobe Stock. Ginkgo biloba image [Internet]. Adobe Stock; [citado 2025 Sep 12]. Disponível em: https://stock.adobe.com/fr/search?k=ginkgo+biloba&asset_id=438818515. Acesso em: 15 agosto. 2025

[45] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):425-32.

[46] Adobe Stock. Echinacea flower image [Internet]. Adobe Stock; [citado 2025 Sep 12]. Disponível em: https://stock.adobe.com/fr/search?k=%C3%89chinac%C3%A9&asset_id=92929276. Acesso em: 15 agosto. 2025

[47] Li J, Wang G, Yang F, et al. In vitro evaluation of the inhibition potential of echinacoside on selected CYP isoforms. BMC Complement Med Ther. 2022;22:357.

[48] Adobe Stock. Ginseng root image [Internet]. Adobe Stock; [citado 2025 Sep 12].

Disponível em: https://stock.adobe.com/fr/search?k=ginseng&asset_id=171577736.

Acesso em: 15 agosto. 2025

[49] Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial.

Ann Intern Med. 2004;141(1):23-27. doi:10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00011.

[50] Yang Y, Zhai Z, Yao H, et al. Mechanism of Panax notoginseng saponins modulation of miR-214-3p/NR1I3 affecting the pharmacodynamics and

pharmacokinetics of warfarin. J Ginseng Res. 2024;48(5):494-503.

doi:10.1016/j.jgr.2024.05.003.

[51] Adobe Stock. Valeriana officinalis image [Internet]. Adobe Stock; [citado 2025

Sep 12]. Disponível em: [https://stock.adobe.com/fr/search?](https://stock.adobe.com/fr/search?k=val%C3%A9riane&asset_id=159637641)

[k=val%C3%A9riane&asset_id=159637641](https://stock.adobe.com/fr/search?k=val%C3%A9riane&asset_id=159637641). Acesso em: 15 agosto. 2025

[52] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Ziegler MG, Verghese J, Wang JS, et al.

Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers.

[53] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al.

In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther.

2005;77(5):415–426. doi:10.1016/j.clpt.2005.01.009.

[54] Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch

Intern Med. 1991;151(9):1825-32. doi:10.1001/archinte.1991.00400090107019

[55] Doctonat. Vitamine D et vitamine K : rôle dans l'ostéoporose [Internet]. Doctonat;

c2023 [cité 2025 Sep 12]. Disponível em: [https://doctonat.com/vitamine-d-k-](https://doctonat.com/vitamine-d-k-osteoporose/)

[osteoporose/](https://doctonat.com/vitamine-d-k-osteoporose/). Acesso em: 30 agosto. 2025

[56] Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*. 2007;109(6):2419-23.

doi:10.1182/blood-2006-07-036012

[57] Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Almog S. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother*. 2003;37(11):1603-6. doi:10.1345/aph.1C132.

[58] PHARMACOMedicale.org. Représentation schématique de la corrélation INR – risques thromboemboliques et hémorragiques [Internet]. PHARMACOMedicale; [cité 2025 Sep 12]. Disponível em: <https://www.pharmacomedicale.org>. Acesso em: 30 agosto. 2025

[59] Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(11):1166-1173. doi:10.1002/pds.4636

[60] Office of Dietary Supplements (NIH). Magnesium — Fact Sheet for Health Professionals. Updated 2022. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov>. Acesso em: 30 agosto. 2025

[61] Heybeli C, Deniz O, Demirci S, Yildiz M, Yildirim R. Prevalence of electrolyte impairments among outpatient elderly subjects. *Bezmialem Science*. 2022;10(3):272–279. doi:10.14235/bas.galenos.2021.6290.

[62] Nishikawa M, Shimada N, Kanzaki M, Asano K. The characteristics of patients with hypermagnesemia who underwent emergency hemodialysis. *Internal Medicine*. 2018;57(4):509-514. Fig. 4 “Vicious cycle of hypermagnesemia” [Internet]. [cité 2025 Sep 12]. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/vicious-cycle-of-hypermagnesemia-Hypermagnesemia-induces-acute-kidney-injury-AKI-because_fig4_323324293. Acesso em: 10 setembro. 2025.

[63] Javid M, Khan SU, Katare P, Shafiq N, Sharma S, Kahn S, et al. Bleeding risk in patients receiving omega-3 polyunsaturated fatty acids: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(13):e032390. doi:10.1161/JAHA.123.032390.

[64] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.

[65] Pryce R, Bernaitis N, Davey AK, Khan S, Bird R, Anoopkumar-Dukie S. The use of fish oil with warfarin does not significantly affect either the international normalised ratio or incidence of adverse events. *Nutrients.* 2016;8(9):578. doi:10.3390/nu8090578.

[66] Lungershausen YK, Abbey M, Nestel PJ, Howe PR. Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J Hypertens.* 1994;12(9):1041-1045.

[67] Axon DR, Vanova J, Edel C, Slack M. Dietary supplement use, knowledge, and perceptions among student pharmacists. *Am J Pharm Educ.* 2017;81(5):92. doi:10.5688/ajpe81592.

[68] INFARMED. Relatório do setor do medicamento em ambulatório. Lisboa: INFARMED; 2021. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acesso em: 10 setembro. 2025.

[69] Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:80. doi:10.1186/1471-230X-11-80.

[70] Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther.* 2000;7(2):143–147. doi:10.1097/00045391-200007020-00007

[71] Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279(9):657–662. doi:10.1001/jama.279.9.657.

[72] Lee SR, Choi EK, Park CS, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Adverse events associated with the addition of aspirin to direct oral anticoagulant therapy without a clear indication. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1122508. doi:10.3389/fcvm.2023.1122508

[73] Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148(1):157–164. doi:10.1016/j.ahj.2004.03.010.

[74] Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275–342. doi:10.1007/s10787-009-0016-x

[75] PharmWiki, Tulane University. COX inhibitors. [Internet]. [citado 2025 Sept 12]. Disponível em: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/cox_inhibitor. Acesso em: 20 setembro. 2025.

[76] Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between NSAIDs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2093–2099. doi:10.1001/archinte.160.14.2093

[77] Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of NSAIDs with diuretics and renin–angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396–403. doi:10.1038/ki.2015.101

[78] Jiang H-Y, Chen H-Z, Hu X-J, Yu Z-H, Yang W, Deng M, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):42-50.e3.

- [79] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases: a position paper. *Dig Liver Dis.* 2016;48(8):738–759. doi:10.1016/j.dld.2016.05.008
- [80] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180(7):713–718. doi:10.1503/cmaj.082001
- [81] Chang C-C, Chou Y-C, Chang J-Y, Sun C-A, et al. Effects of treatment with clopidogrel with or without proton pump inhibitor omeprazole on the risk of ischemic stroke: a nationwide cohort study. *Scientific Reports.* 2024
- [82] Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1139–1150.e4.
- [83] Church M.K., Church D.S. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organization Journal.* 2011;4(Suppl 3):S22–S27.
- [84] Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S., Hanlon J.T., Hubbard R., Walker R., et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–407.
- [85] Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Pro-arrhythmic potential of oral azole antifungals and macrolides: analysis of WHO pharmacovigilance data. *Drug Saf.* 2017;40(9):773–784. doi:10.1007/s40264-017-0547-6
- [86] Wang M-T, Li I-H, Lee W-J, Huang T-Y, Leu H-B, Chan A.L.F. Exposure to sennoside-digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case-control study. *European Journal of Heart Failure.* 2011;13(11):1238–1243.

[87] Dabak M R, Güler K. Comparative evaluation of lactulose and bisacodyl in the management of chronic constipation: efficacy, safety, and patient preferences. *Bagcilar Med Bull.* 2023;8(4):335-340. DOI:10.4274/BMB.galenos.2023.2023-08-073

[88] Wu PE, Juurlink DN. Clinical review: Loperamide toxicity. *CMAJ.* 2017;189(11):E452–E455. doi:10.1503/cmaj.161437

[89] Scherf-Clavel O. Drug-Drug Interactions With Over-The-Counter Medicines: Mind the Unprescribed. *Ther Drug Monit.* 2022;44(2):253–274. doi:10.1097/FTD.0000000000000924.

[90] Kanesarajah J, Waller M, Whitty JA, Mishra GD. Multimorbidity and quality of life at mid-life: a systematic review of general population studies. *Maturitas.* 2018;109:53-62. doi:10.1016/j.maturitas.2017.12.004

[91] Foley H, Steel A, Cramer H, Wardle J, Adams J. Disclosure of complementary medicine use to medical providers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):1573. doi:10.1038/s41598-018-38279-8

[92] Ordre national des pharmaciens. Dossier pharmaceutique : généralisation du nouveau régime. 2024 Jun 20. Disponível em: <https://www.ordre.pharmacien.fr>. Acesso em: 3 outubro. 2025.

[93] Nymberg VM, Lenander C, Borgström Bolmsjö B. The impact of medication reviews conducted in primary care on hospital admissions and mortality: an observational follow-up of a randomized controlled trial. *Drug Healthc Patient Saf.* 2021;13:1–9. doi:10.2147/DHPS.S283708.

[94] Richard N. Les médicaments et la conduite : quelle révision des pictogrammes ? Saint-Denis (France) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; 2016. Disponível em: <https://validation.securite-routiere.gouv.fr/sites/default/files/2019->

[01/04_presentationnr_colloquedgs_medicaments_colloque_santeetsecuriteroutiere2016.pdf](#). Acesso em: 5 outubro. 2025.

[95] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Maisons-Alfort: ANSES; 2018. Disponível em: <https://www.anses.fr>. Acesso em: 7 outubro. 2025.

[96] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). La nutrivigilance, un dispositif au service de la sécurité du consommateur [Internet]. Maisons-Alfort: Anses; 2014 [cité 2025 Sept 12]. Disponível em: <https://www.anses.fr>. Acesso em: 7 outubro. 2025.

[97] République Française. Loi n°2023-171 du 9 mars 2023 visant à encadrer la vente de médicaments en ligne et à renforcer la lutte contre la falsification. Journal officiel de la République française. 2023;62:4400. Disponível em: <https://www.legifrance.gouv.fr>. Acesso em: 7 outubro. 2025.