



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA
MÉDICA DISPONÍVEIS EM PORTUGAL**

Trabalho submetido por
Joana Marcolino Policarpo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Mara Guerreiro

novembro de 2015

Dedicatória

Dedico este Mestrado aos meus pais que sempre me apoiaram e ajudaram, ao meu namorado pelas alegrias nos momentos difíceis, à minha filha porque me impulsionou a querer evoluir.

Ao André David Martins Gomes por todo o amor que me deu, ajuda, carinho e motivação sendo esta tese uma homenagem a ti e a grande pessoa que eras. Descansa em paz e olha por nós. Foste um grande guerreiro e magnífico Homem.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

Agradecimentos

Ao longo do meu percurso até a finalização do meu Mestrado foram muitas as pessoas a que me ajudaram a evoluir a nível pessoal e profissional, assim deixo aqui um especial agradecimento a todos eles.

Aos meus pais, Idália Marcolino e Henrique Policarpo, pelos ensinamentos, persistência e dedicação que me deram para finalizar a minha dissertação.

A minha grande amiga e companheira de curso, Joana Campos, que sempre me apoiou e aconselhou. Foste a melhor companheira que alguém poderia desejar nesta jornada.

A Professora Doutora Deolinda Auxtero pela compreensão que demonstrou há um ano atrás quando me encontrava com problemas a nível pessoal pois se não fosse a sua grande conduta profissional e pessoal hoje não estaria a terminar o meu Mestrado. Deste modo, um enorme obrigado por tudo e que continue a grande professora que é.

A minha orientadora, Professora Doutora Mara Guerreiro, pelas orientações, conselhos e sugestões realizadas ao meu trabalho. Assim como há enorme disponibilidade e cordialidade que sempre demonstrou ao longo do período de elaboração da dissertação.

Resumo

O mercado de MNSRM em Portugal tem aumentado nos últimos anos.

A automedicação encontra-se frequentemente relacionada com estes medicamentos e é uma prática prevalente, que apresenta benefícios, como capacitação do doente nas decisões relativas à sua saúde, e riscos, como interações medicamentosas.

O farmacêutico apresenta um papel importante na promoção de uma automedicação responsável. O conhecimento das interações envolvendo MNSRM pode minimizar os riscos desta prática.

O objetivo deste trabalho é descrever as interações com MNSRM comercializados em Portugal. Especificamente pretendeu-se caracterizar o mercado nacional e sumarizar as interações descritas para estes medicamentos.

Os dados sobre os medicamentos MNSRM em Portugal foram obtidos da INFOMED e exportados para SPSS v.21, onde foi obtida uma estatística descritiva que permitiu a caracterização do mercado.

As interações dos MNSRM comercializados foram obtidas através dos RCM com data de aprovação mais recentes para cada Denominação Comum Internacional e via de administração. As interações contraindicadas foram investigadas em fontes de referência sobre interações (Micromedex, Lexi-Comp, Stockley's, entre outras).

À data da pesquisa existiam 2202 MNSRM em Portugal, 1048 estavam autorizados e destes apenas 12.2% eram genéricos. O Nazonite® era o único MNSRM participado.

Os grupos farmacoterapêuticos com mais medicamentos são o grupo seis (medicamentos do aparelho digestivo), grupo dois (medicamentos do sistema nervoso central), grupo treze (medicamentos para afeções cutâneas), grupo cinco (medicamentos do aparelho respiratório) e grupo nove (medicamentos do aparelho locomotor).

Foram encontradas 57 incompatibilidades, predominantemente formulações de uso cutâneo; 90 interações com especificação: 54 interações “a evitar”, 26 interações “não utilizar”; 10 interações “não associar” e 17 interações “contraindicadas”.

Conclui-se que os RCM apresentam limitações e nem sempre a sua classificação encontra-se em concordância com as fontes de informação. Estudos futuros deverão incluir os MNSRM-EF e comparar as restantes interações com as fontes de referência.

Palavras-chave: MNSRM; Interações; Incompatibilidades; Características do Mercado

Abstract

The NPM market in Portugal has increased in recent years.

Self-medication is often related to these medicines and is a prevalent practice, which has benefits such as capacitation the patient in decisions regarding their health, and risks such as medicines interactions.

The pharmacist presents an important role in promoting responsible self-medication. Knowledge of interactions involving NPM can minimize the risks of this practice.

The objective of this study is to describe interactions with NPM commercialized in Portugal. Specifically characterize the national market and summarize the interactions described for these medicines.

Data on the medicines NPM in Portugal were obtained from INFOMED site and exported to SPSS v.21, where was obtained a descriptive statistics that allowed the characterization of the market.

The interactions of NPM commercialized were obtained from the SmPCs with date revision more recent for each International Nonproprietary Name and route of administration. The contraindicated interactions were investigated in reference sources on interactions (Micromedex, Lexi-Comp, Stockley's, among others).

At the date of the research there were 2202 MNSRM in Portugal, 1048 were authorized and of these only 12.2% were generic. The Nazonite® was the only MNSRM reimbursed.

The pharmacotherapeutic groups with the highest number of medicines are the group six (medicines from the digestive tract), group two (central nervous system medicines), group thirteen (medicines for skin affections), group five (respiratory medicines) and group nine (medicines of locomotor system).

Were found 57 incompatibilities, predominantly the cutaneous use formulations; 90 interactions with specification: 54 interactions "to avoid" 26 interactions "do not use"; 10 interactions "not associate" and 17 interactions "contraindicated".

In conclusion, the SmPCs have limitations and sometimes your classification it not is in concordance with the information sources. Future studies should include the "pharmacy-only" category and compare the others interactions with the reference sources.

Keywords: NPM; Interactions; Incompatibilities; Market characteristics.

Índice Geral

<i>Dedicatória</i>	3
<i>Agradecimentos</i>	5
<i>Resumo</i>	7
<i>Abstract</i>	9
<i>Índice Geral</i>	11
<i>Índice de Figuras</i>	13
<i>Índice de Tabelas</i>	14
<i>Índice de Abreviaturas</i>	15
<i>Glossário</i>	17
<i>Introdução</i>	19
❖ Medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação	19
❖ Papel do Farmacêutico	21
❖ Benefícios e riscos da automedicação	22
❖ Interações medicamentosas	25
❖ Objetivo	29
<i>Métodos</i>	31
❖ Caracterização do mercado nacional de MNSRM	31
❖ Extração de informação sobre interações de MNSRM comercializados	32
<i>Resultados</i>	37
❖ Caracterização do mercado de MNSRM em Portugal	37
❖ Interações medicamentosas descritas para os MNSRM comercializados	42
❖ Incompatibilidades	43
❖ Interações contraindicadas	50
○ Fenilefrina e IMAO	52
○ Miconazol e fármacos que prolongam o intervalo QT	56
○ Miconazol e alcalóides ergotamínicos	57
○ Miconazol e inibidores da redutase da HMG-CoA	58
○ Miconazol e triazolam oral	59
○ Miconazol e midazolam oral	60
○ Orlistato e ciclosporina	61
○ Orlistato e anticoagulantes orais	63
○ Ácido acetilsalicílico e metotrexato	64
○ Ácido acetilsalicílico e anticoagulantes orais	65

○	Ácido ascórbico e metotrexato _____	67
○	Ácido ascórbico com ácido acetilsalicílico _____	67
○	Ácido acetilsalicílico _____	68
Discussão _____		69
○	Fenilefrina _____	75
○	Miconazol com fármacos que prolongam o intervalo QT _____	75
○	Miconazol com alcalóides ergotamínicos _____	76
○	Miconazol com inibidores da redutase da HMG-CoA _____	76
○	Miconazol com triazolam oral _____	76
○	Miconazol com midazolam oral _____	76
○	Orlistato com ciclosporina _____	76
○	Orlistato com anticoagulantes orais _____	77
○	Ácido acetilsalicílico com metotrexato _____	77
○	Ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais _____	77
○	Ácido ascórbico com metotrexato _____	77
○	Ácido acetilsalicílico com metotrexato _____	77
Conclusão _____		78
Bibliografia _____		80

Índice de Figuras

<i>Figura 1- Estados de Autorização dos MNSRM da base de dados INFOMED.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 2- Estados de comercialização dos MNSRM da base de dados INFOMED.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 3- MNSRM autorizados em Portugal: Genéricos versus Não Genéricos.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 4- Grupos Farmacoterapêuticos predominantes nos MNSRM autorizados.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 5- Vias de administração mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 6- Formas Farmacêuticas mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 7- Embalagens mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 8- DCI com maior número de interações sem especificidade.....</i>	<i>49</i>

Índice de Tabelas

<i>Tabela 1- Exemplos de benefícios e riscos da automedicação. Adaptado de (Asseray et al., 2013; Bennadi, 2013; Jain et al., 2011).....</i>	<i>23</i>
<i>Tabela 2- Classificação da gravidade da interação nas diferentes fontes de referência.</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 3- Classificação do risco da interação nas diferentes fontes de referência.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 4- Classificação da qualidade da documentação sobre a interação nas diferentes fontes de referência.</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 5- Classificação da gestão da interação nas diferentes fontes de referência.</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 6- Classificação do tempo que demora a manifestar-se a interação nas diferentes fontes de referência.</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 7- Incompatibilidades das DCI de uso cutâneo.</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 8- Incompatibilidades por DCI para as várias vias de administração, exceto o uso cutâneo.</i>	<i>45</i>
<i>Tabela 9- Interações contraindicadas, respectivas vias de administração e datas de aprovação dos RCM.</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 10- Outras interações com especificação (via oral).</i>	<i>47</i>
<i>Tabela 11- Interações com especificação para outras vias (exceto as contraindicadas)....</i>	<i>48</i>

Índice de Abreviaturas

DCI- Denominação Comum Internacional

ECG- Eletrocardiograma

ESC- *European Society of Cardiology*, Sociedade Europeia de Cardiologia

ESH- *European Society of Hypertension*, Sociedade Europeia de Hipertensão

FDA- U.S. Food and Drug Administration

FIP- Federação Internacional Farmacêutica

IMAO- Inibidor da Monoamina Oxidase

INFARMED I.P- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

INR- *International Normalized Ratio*, Razão Normalizada Internacional

MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM- Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OMS- Organização Mundial de Saúde

RAM- Reação Adversa a Medicamentos

RCM- Resumo das Características do Medicamento

WSMI- *World Self-Medication Industry*, Indústria Mundial da Automedicação

Glossário

- ✓ Medicamento genérico- medicamento que apresenta a mesma forma farmacêutica, bioequivalência, igual composição qualitativa e quantitativa em substância ativa que o medicamento de referência depois de realizados os estudos adequados. (Estatuto do Medicamento, 2006; Hopf, Watson, & Williams, 2008)
- ✓ Medicamento homeopático- medicamento que pode conter vários princípios ativos adquiridos através de matérias-primas homeopáticas e stocks, processados através da farmacopeia Europeia ou pela farmacopeia oficial dum estado membro. (Estatuto do Medicamento, 2006)
- ✓ Reação adversa- resposta não intencionada e nociva a um fármaco nas doses normalmente utilizadas. (Estatuto do Medicamento, 2006; Hopf *et al.*, 2008)
- ✓ Substância ativa- é a substância ou a mistura de substâncias responsáveis pela atividade do medicamento, sendo necessária pra definir um diagnóstico médico, alterar, restabelecer ou corrigir as funções fisiológicas, atuar farmacologicamente, imunologicamente ou metabolicamente. (Estatuto do Medicamento, 2006)

Introdução

❖ Medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação

Em Portugal, assim como na maioria dos países desenvolvidos, os medicamentos são classificados quanto à dispensa em duas categorias: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica.

Segundo o Estatuto do Medicamento (2006), na sua atual redação, os MNSRM são “medicamentos que podem colocar a saúde do doente em risco mesmo quando utilizados nas devidas condições; são de administração parentérica; quando utilizados para fins diferentes daqueles a que se destinam possam colocar em risco a saúde e/ou substâncias para as quais as reações adversas e/ou atividade necessite de um conhecimento mais aprofundado”.

Os MNSRM são “todos os que não são classificados como MSRM, sendo que na sua grande maioria são considerados medicamentos livres de risco para a saúde e utilizados para patologias comuns, como por exemplo gripe, tosse, antialérgicos, vitaminas e analgésicos. Todavia, não se pode excluir a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos”. (Jain, Malvi, & Purviya, 2011)

Segundo o Estatuto do Medicamento (2006) os MNSRM são medicamentos que não preenchem as condições para serem considerados MSRM; não são comparticipados exceto os previstos na legislação do regime de comparticipação do Estado; o INFARMED determina a sua reclassificação de MSRM para MNSRM; ou sejam classificados como MNSRM pelo INFARMED a quando a sua autorização de introdução no mercado.

Entre 2005 e 2013, o mercado de MNSRM em Portugal aumentou o que pode ser explicado pela existência de novos locais de venda de MNSRM e reclassificações de MSRM.

Recentemente, foi introduzido pelo Decreto-Lei n.º128/2013, Artigo N.º115, alínea n.º3 o termo de MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) o que permitiu reclassificar alguns medicamentos que anteriormente eram sujeitos a receita médica e passaram a ser dispensados na farmácia.

Segundo a Deliberação N.º1/CD/2015 dez DCI adquiriram este estatuto.

- ✓ Paracetamol + codeína + buclizina
- ✓ Cianocobalamina
- ✓ Ácido salicílico + fluorouracilo
- ✓ Lidocaína + prilocaína
- ✓ Amorolfina
- ✓ Ibuprofeno
- ✓ Hidrocortisona
- ✓ Pancreatina
- ✓ Macrogol e outras associações
- ✓ Ácido fusídico

Todavia, em comparação com outros países de nível de desenvolvimento idêntico, em Portugal existem ainda fármacos que são considerados MSRM e nos restantes países são MNSRM. Assim, poderão existir ainda novas reclassificações no futuro permitindo aumentar o mercado de MNSRM. (Cruz, Caramona, & Guerreiro, 2015)

Segundo Cruz *et al.* (2015), em Portugal de Dezembro a Janeiro de 2014 o número de vendas totais de MNSRM foi de 211 630 792€, o que equivale a 9% do valor do mercado total de medicamentos.

A automedicação é um processo em que o doente assume um papel ativo na gestão da sua saúde e recorre sem aconselhamento profissional à prevenção, diagnóstico e tratamento da sua patologia. Este processo inclui plantas medicinais, remédios caseiros, os MSRM e os MNSRM. Contudo, a automedicação aparece predominantemente relacionada com os MNSRM. (Bennadi, 2013; Jain *et al.*, 2011) Esta abordagem está refletida na definição do Grupo de Consenso sobre Automedicação que define esta prática como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. (Despacho n.º17690/2007, 2007)

Em 2000, a OMS pronunciou-se sobre a automedicação do seguinte modo: “*It has become widely accepted that self-medication has an important place in the health*

care system. Recognition of the responsibility of individuals for their own health and awareness that professional care for minor ailments is often unnecessary has contributed to this view. Improvements in people's general knowledge, level of education and socio-economic status in many countries form a reasonable basis for successful self-medication." (OMS, 2000)

Em Portugal, existe uma prevalência de automedicação de 26.2% sendo o escalão etário dos dez aos 49 anos os que mais praticam automedicação. (Cruz *et al.*, 2015)

Todavia, 90.5% desta amostra não apresenta conhecimento sobre os riscos inerentes a esta prática e consideram o farmacêutico como a fonte mais credível de informação e o interveniente que mais influencia na seleção do medicamento. (Cruz *et al.*, 2015)

❖ *Papel do Farmacêutico*

Em 1999, a Declaração Conjunta do FIP e a *World Self-Medication Industry* (WSMI) salienta o papel do farmacêutico: "*To have good health, people are becoming more responsible, getting proper information as much as possible to decide in their own care. Pharmacists and the manufacturers of non-prescription medicines share the common goals of providing high quality service to the public and encouraging the responsible use of medicines.*" (Joint Statement by The FIP and the WSMI, 1998)

O farmacêutico como profissional de saúde deve apresentar um papel ativo no aconselhamento principalmente no que se destina a automedicação. Como tal, deve ser capaz de prevenir, identificar e resolver os problemas medicamentosos além de facultar informação fidedigna e adequada à capacidade de compreensão do paciente a fim de garantir que este utilizará a medicação de modo seguro e adequado, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do mesmo. (Jain *et al.*, 2011)

Num atendimento farmacêutico é importante então indicar a dose e a duração do tratamento, indicação terapêutica, algumas das reações adversas mais frequente e salientar que no caso de surgir algum fenómeno fora do normal deve contactar um profissional de saúde, interações relevantes com medicamentos, alimentos e álcool, condições especiais de conservação e armazenamento (por exemplo, depois de aberto

colocar no frigorífico). Garantindo assim, a adesão do doente e a correta utilização. (Asseray *et al.*, 2013; Jain *et al.*, 2011)

❖ *Benefícios e riscos da automedicação*

A automedicação, como qualquer prática em saúde, apresenta benefícios e riscos sumarizados na Tabela 1.

Benefícios	Riscos
Nível individual	
Papel ativo do doente	Autodiagnóstico incorreto
Conveniência	Retardar a assistência médica necessária
Prevenção ou tratamento de patologias comuns de modo autónomo	Seleção incorreta da terapêutica
Economia (menos gastos em saúde)	Conhecimento limitado sobre as contraindicações, precauções, interações e advertências dos medicamentos
	Ocorrência de reações adversas
	Associação de medicamentos que contenham a mesma substância ativa
	Administração incorreta, dose inadequada ou excessiva, frequência e duração da terapêutica incorreta
	Dependência ou abuso das substâncias
Nível Comunitário	
Salvaguardar os recursos médicos	Aumento do consumo de medicamentos de forma inadequada
Economia (menos custos em cuidados de saúde)	Desperdício da despesa pública no tratamento de situações evitáveis (exemplo: tratamento de reações adversas que possam ser evitadas quando se possui o conhecimento adequado)
Redução dos tempos de espera e aumento da disponibilidade de cuidados para as populações mais remotas	Resistência aos microrganismos
Melhor capacidade de prestação de cuidados e serviços médicos pelos profissionais de saúde	
Maior produtividade laboral	

Tabela 1- Exemplos de benefícios e riscos da automedicação. Adaptado de (Asseray *et al.*, 2013; Bennadi, 2013; Jain *et al.*, 2011)

Os grupos farmacoterapêuticos que mais frequentemente se encontram envolvidos neste processo são as preparações sistêmicas e nasais para a gripe, tosse, constipação, anti-inflamatórios e analgésicos anti-inflamatórios. (Cruz *et al.*, 2015)

Vários estudos têm sido realizados para investigar a ocorrência de resultados clínicos negativos associados a MNSRM. Por exemplo, Schmiedl *et al.* (2014) realizaram um estudo multicêntrico observacional e analisaram os casos de internamento devido à automedicação, de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2008. Incluíram as interações devido a erros de medicação e excluíram as reações cutâneas severas, tentativas de suicídio, pacientes a realizar quimioterapia e pacientes com menos de 17 anos.

Segundo Schmiedl *et al.* (2014) a ocorrência de reações adversas devido à automedicação conduziu a 3.9% das hospitalizações e são predominantemente causadas por analgésicos nomeadamente os MNSRM (ácido acetilsalicílico, diclofenac e ibuprofeno).

Assim, as queixas gastrointestinais devido aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o diclofenac e o ibuprofeno, estão frequentemente relacionadas com a automedicação. (Schmiedl *et al.*, 2014)

Um outro estudo transversal prospetivo e observacional, de Asseray *et al.* (2013), foi realizado durante oito semanas (1 de Março de 2010 a 20 de Abril de 2010) em 11 hospitais universitários franceses. Foram excluídos os pacientes com dificuldades cognitivas, distúrbios neuropsiquiátricos, dificuldades de comunicação ou doença instável sem parentes próximos, tentativas de suicídio. (Asseray *et al.*, 2013)

Dos pacientes admitidos 63.7% realizaram automedicação durante as duas semanas anteriores. Sendo que 75% dos medicamentos utilizados na automedicação eram analgésicos, predominantemente MNSRM (50.5%). (Asseray *et al.*, 2013)

As queixas principais eram trauma, dor abdominal, fraqueza e doenças cardiovasculares. (Asseray *et al.*, 2013)

Todavia, apenas 9.8% dos pacientes apresentaram uma reação adversa devido à auto-medicação e os analgésicos eram os mais associados a esta reação adversa. (Asseray *et al.*, 2013)

Apesar da gravidade e da frequência das RAM em automedicação ser baixa em comparação com as outras RAM, os resultados devem analisados de forma cautelosa. (Asseray *et al.*, 2013)

Hopf *et al.* (2008) descreveram os dez medicamentos mais frequentemente associados a RAM que levaram a internamentos hospitalares; o ácido acetilsalicílico e o diclofenac se encontravam em primeiro e segundo lugar, respetivamente. O ibuprofeno também se encontra nessa lista, ocupando a quarta posição.

Deverão ser implementadas medidas de prevenção às RAM nomeadamente em pacientes idosos ou pacientes que utilizam a medicação por longos períodos de tempo, especialmente quando envolve AINEs, anticoagulantes e antiplaquetários. (Asseray *et al.*, 2013; Schmiedl *et al.*, 2014)

A prevenção e a criação de um sistema de monitoramento permitiria identificar as reações adversas mais graves, diminuir o número de hospitalizações e uma reduzir os custos. (Schmiedl *et al.*, 2014; Schneeweiss *et al.*, 2001)

Uma postura mais proactiva dos profissionais de saúde e a correta educação do doente sobre a automedicação seria útil para evitar as sobredosagens com MNSRM, uma vez que, muitas causas de sobredosagem encontram-se relacionadas com a falta de informação na automedicação. Um dos exemplos de sobredosagem é a administração incorreta e erros de dosagem que podem ser evitados através de um aconselhamento farmacêutico adequado. (Wazaify *et al.*, 2005)

❖ *Interações medicamentosas*

Monteiro *et al.* (2007) e Olivença & Simón (2009) descrevem uma interação medicamentosa como a modulação da atividade farmacológica de um fármaco devido à administração concomitantemente ou anterior de outro fármaco. Esta modulação da atividade traduz-se numa alteração da efetividade e/ou toxicidade que não seria esperada caso o fármaco fosse administrado isoladamente.

Dependendo do mecanismo envolvido as interações medicamentosas encontram-se subdivididas em três categorias, interações farmacêuticas, interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas. (Monteiro *et al.*, 2007; Olivença & Simón, 2009)

As interações farmacêuticas ocorrem *in vitro*; dependem da natureza química, física e físico-química das substâncias. Normalmente, derivam de reações diretas entre fármacos ou da adsorção ao material de acondicionamento. As incompatibilidades são as interações mais comuns neste tipo de interação. (Monteiro *et al.*, 2007) Um exemplo deste tipo de interação é a incompatibilidade da associação octenidina e fenoxietanol com a polivinilpirrolidona.

As interações farmacodinâmicas ocorrem devido a alterações dos processos fisiológicos ou celulares, como as alterações no local de ação, e resultam em modificações da resposta farmacológica. Este modo de interação é relativamente previsível quando se possui conhecimento do efeito do fármaco. (Monteiro *et al.*, 2007; Olivença & Simón 2009)

Por fim, as interações farmacocinéticas decorrem de alterações da absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco modificando a concentração de fármaco disponível. A alteração da excreção renal do metotrexato devido à administração simultânea de AINE é um exemplo deste tipo de interação. (Monteiro *et al.*, 2007; Olivença & Simón 2009)

Existem diversos fatores para a ocorrência de interações medicamentosas, assim como para os diferentes graus de gravidade dessa interação. Os fatores de risco podem estar relacionados com a prescrição, com o medicamento ou com o doente. (Monteiro *et al.*, 2007)

Dentro dos fatores relacionados com o medicamento encontramos a capacidade de este se comportar como indutor e/ou inibidor enzimático, a margem terapêutica, a ligação às proteínas plasmáticas (extensa ou fraca ligação), a dose e as novas terapêuticas. (Monteiro *et al.*, 2007)

Assim, alguns fármacos apresentam maior possibilidade de causar interações graves, como os de estreita margem terapêutica ou os que têm uma concentração-

resposta sensível. Os antitrombóticos, antiarrítmicos, triptanos, AINEs e o lítio são alguns destes fármacos. (Oliveira & Simón 2009; Rang *et al.*, 2011)

Por último, encontramos os fatores relacionados com o doente como a polimedicação, as comorbilidades, a idade e as características genéticas. A polimedicação surge como um dos fatores mais importantes, uma vez que o risco de interação aumenta com o número de fármacos consumidos. Segundo Monteiro *et al.* os pacientes que utilizam cinco medicamentos apresentam 50% de probabilidade de ocorrer interação, aumentando esta probabilidade para 100% quando o número de medicamentos utilizados é sete. (Monteiro *et al.*, 2007; Oliveira & Simón 2009)

A idade, principalmente a população idosa e pediátrica, também influencia a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos. Um exemplo é o tempo de semi-vida da digoxina que na população pediátrica ronda as 200 horas, na população adulta as 40 horas e na população idosa as 80 horas. (Monteiro *et al.*, 2007; Oliveira & Simón 2009; Rang *et al.*, 2011)

Na subcategoria das características genéticas encontramos como fatores o género, etnia e os polimorfismos. Um dos exemplos é o facto dos efeitos cardiovasculares do propranolol serem mais pronunciados na população chinesa e os afro-caribenhos menos sensíveis a este fármaco. (Monteiro *et al.*, 2007; Rang *et al.*, 2011)

Relativamente às manifestações clínicas as interações podem ser classificadas como potenciais, que são todas as interações descritas que podem ou não acompanhar-se de manifestações clínicas, e efetivas, que conduzem a manifestações clínicas observáveis. (Monteiro *et al.*, 2007)

As interações são avaliadas de acordo com a severidade da reação e com a evidência científica que sustenta a interação, permitindo identificar quais as interações com maior relevância clínica. (Monteiro *et al.*, 2007)

O conhecimento das interações mais frequentes e clinicamente relevantes é assim útil para se evitar a ocorrência destas interações e a implementação de medidas de prevenção como a educação do doente, o controlo do consumo excessivo de medicamentos, monitorização dos tratamentos (exemplo, a medição do INR em

pacientes que tomem anticoagulantes orais), entre outros. (Monteiro *et al.*, 2007; Olivença & Simón 2009)

Segundo Yoon & Schaffer (2006) 52% das interações medicamentosas ocorrem entre MSRM e MNSRM ou MNSRM e ervas medicinais. Destas 63% envolvem AINEs.

As interações consideradas de alto risco resultavam em 75% da associação de MSRM e MNSRM. (Yoon & Schaffer, 2006)

A associação de AINE com AINE é elevada na população feminina idosa, conduzindo a hemorragias gastrointestinais que levam a hospitalização. Esta associação ocorre devido a falta de conhecimento pelos pacientes e pela disponibilidade de acesso (exemplo: AINEs que são MNSRM). (Yoon & Schaffer, 2006)

É importante que os profissionais de saúde conheçam a medicação do doente para se evitar os efeitos adversos medicamentosos. (Yoon & Schaffer, 2006)

Sihvo, Klaukka, Martikainen, & Hemminki (2000), verificou que nos dois dias anteriores à entrevista 17% da população utilizou MNSRM e 15% vitaminas. Destes apenas 7% utiliza diariamente MNSRM e 9% vitaminas. Os MNSRM mais utilizados eram as vitaminas, AINEs e analgésicos.

Os MNSRM eram frequentemente utilizados por mulheres com idade \geq a 65 anos, sendo que o uso contínuo destes estava também relacionado com pessoas com educação superior, morbilidades a longo prazo, baixa perceção do seu estado de saúde ou presença de sintomas psicossomáticos. (Sihvo *et al.*, 2000)

Interações clinicamente significativas podiam ocorrer em 4% dos pacientes que utilizaram MNSRM. A maioria das potenciais interações estava relacionada com a utilização concomitante de ácido acetilsalicílico com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, AINEs com diuréticos ou β -bloqueadores. Era rara a utilização simultânea de MNSRM da mesma categoria. Os medicamentos mais comuns nas interações foram o cetoprofeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, ferro e antiácidos. (Sihvo *et al.*, 2000)

A interação dos AINEs com os analgésicos também deve ser tida em consideração. (Sihvo *et al.*, 2000)

❖ *Objetivo*

Nas secções anteriores demonstrou-se que a automedicação é uma prática prevalente, que não está isenta de riscos. Estes riscos podem ser minimizados pela intervenção proactiva do farmacêuticos e pela capacitação do doente, através de conhecimentos e atitudes que promovam uma automedicação responsável.

Demonstrou-se também que as interações medicamentosas envolvendo MNSRM podem contribuir para os riscos da automedicação.

Este trabalho tem como objetivo descrever as interações envolvendo MNSRM comercializados em Portugal. Especificamente pretende-se:

- Caracterizar o mercado nacional de MNSRM no que concerne a variáveis relevantes para o presente estudo;
- Sumarizar as interações descritas para MNSRM comercializados.

Métodos

❖ *Caracterização do mercado nacional de MNSRM*

Para este efeito utilizou-se a INFOMED, uma base de dados *online* sobre os medicamentos de uso humano, gerida pelo INFARMED (<https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>).

A pesquisa foi feita utilizando o filtro MNSRM no campo “Classificação quanto à dispensa de MNSRM”; excluíram-se os MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia. O ficheiro obtido à data de 11 de Fevereiro de 2015, com 2202 medicamentos, foi exportado para Excel. Às sete variáveis que constavam neste ficheiro - DCI/ nome genérico, nome do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, estado de autorização, genérico e titular de AIM, acrescentaram quatro: classificação Farmacoterapêutica (dividida em grupo e subgrupo), via de administração, estado de comercialização e comparticipação. Estes dados foram extraídos manualmente para cada um dos medicamentos autorizados, consultando o detalhe dos medicamentos na INFOMED. No decurso deste trabalho revelou-se necessário criar novas variáveis relacionadas com a descrição da embalagem - tipo de embalagem, volume e número de unidades - para se diferenciar os estados de comercialização, uma vez que para o mesmo medicamento algumas embalagens encontravam-se comercializadas, outras não comercializadas e/ou temporariamente indisponíveis.

Durante o período da recolha manual de dados, que teve a duração de seis meses, surgiram alterações, como sejam medicamentos que foram revogados e introdução de novos medicamentos. Decidiu-se considerar apenas os medicamentos autorizados à data da exportação de dados, excluindo os novos medicamentos.

Surgiram também dois medicamentos (Otrivina Mentol® em Gotas nasais, solução e Otrivina Mentol® em Solução para inalação por nebulização) que não se encontravam na base de dados *online* da INFOMED durante a recolha manual pois a sua designação foi alterada, sendo que esta informação foi facultada depois de enviado um correio eletrónico para o cdtc@infarmed.pt. Estes foram excluídos da dissertação.

Para cinco medicamentos - Allergodil BID®, Belladonna®, Chamodent®, Minvoso®-Comprimidos 10mg e Minvoso®-Comprimidos 5mg - foi necessário

contactar o INFARMED (via cdtc@infarmed.pt) para completar a base de dados deste trabalho, pois a INFOMED, estava incompleta.

Posteriormente, a esta base de dados foi exportada para SPSS v.21 e obtida uma estatística descritiva.

❖ *Extração de informação sobre interações de MNSRM comercializados*

O RCM é uma fonte de informação dirigida aos profissionais de saúde, que apresenta, de modo resumido, a informação indispensável e pertinente para a correta utilização do medicamento. Esta informação é aprovada previamente pelo INFARMED I.P.

Para cada DCI e via de administração foi pesquisada a data de aprovação dos RCM de medicamentos comercializados; quando estes apresentavam a mesma data de aprovação e via de administração pesquisou-se adicionalmente a data de autorização do medicamento. Quando os RCM não estavam disponíveis na INFOMED solicitaram-se estes documentos através de correio eletrónico (cdtc@infarmed.pt).

Estes dados foram registados numa segunda base de dados em Excel, obtida a partir da descrita na secção anterior, mas em que constavam apenas os medicamentos comercializados. Para o efeito adicionaram-se duas novas variáveis: data de aprovação do RCM e outra para a data de autorização, mantiveram-se as variáveis DCI/ nome genérico, nome do medicamento, forma farmacêutica e via de administração e excluíram-se as restantes. Excluíram-se desta base de dados os medicamentos homeopáticos, pela previsível ausência de interações medicamentosas.

Terminado o preenchimento da base de dados no que concerne às variáveis “data de aprovação do RCM” e, eventualmente, “data de autorização do medicamento”, foram selecionados os RCM aprovados mais recentemente para extrair informação sobre interações medicamentosas (incluindo incompatibilidades, previamente definidas como interações farmacêuticas). Quando os RCM tinham a mesma data e via de administração selecionaram-se os RCM correspondentes aos medicamentos que apresentavam data de autorização mais antiga (ou seja, os medicamento que se encontravam há mais tempo no mercado).

As interações com testes laboratoriais e dispositivos médicos foram excluídas deste trabalho.

Para categorizar as interações para cada DCI foi criada uma nova base de dados em Excel; para cada DCI foram introduzidas as interações como classificadas pelo RCM quanto à gestão:

- “Sem especificação”;
- “Contraindicada”;
- “Não aconselhada” ou “desaconselhada”;
- “Não utilizar” ou “não tomar”;
- “A evitar”;
- “Não associar”;
- “Incompatibilidades”.

Seguidamente, foram investigadas as interações contraindicadas em fontes de referência sobre interações:

- *Stockley’s Drug Interactions*; (Baxter, 2010);
- *Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses*; (2014);
- *AHFS: Drug Information*; (AHFS, 2015);
- Micromedex; (Micromedex, 2015);
- Lexi-Comp. (Lexi-Comp, 2015).

O “*Stockley’s Drug Interactions*” é um livro britânico que compila informação sobre as interações medicamentosas. Contudo, este não apresenta informação sobre a qualidade da documentação, gravidade das interações medicamentosas e gestão da interação.

Tal como o “*Stockley’s Drug Interactions*”, o livro francês “*Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses*” não apresenta informação sobre a qualidade da documentação, gravidade da interação medicamentosa e gestão da interação.

O “*AHFS Drug Information*” é um livro americano que apresenta as monografias sobre os fármacos aprovados nos EUA e as revisões terapêuticas. Apesar de não ser um livro específico sobre interações apresenta algumas informações sobre as mesmas. Contudo, não apresenta informação sobre a qualidade da documentação,

severidade da interação medicamentosa e classificação tendo em conta o contexto clínico.

A Micromedex é uma base de dados muito utilizada a nível internacional para identificar as interações medicamentosas. Apresenta uma classificação sobre a qualidade da documentação, gravidade da interação e seu mecanismo.

A Lexi-Comp, à semelhança da base de dados anterior, classifica a qualidade da documentação, severidade da interação medicamentosa e gestão medicamentosa. Adicionalmente permite verificar os vários estudos existentes sobre determinado fármaco.

As Tabelas 2 a 6 resumiram aspetos chave das classificações operacionais das fontes utilizadas.

Micromedex	Lexi-Comp
Gravidade da Interação	
Risco Major	Risco Major
Risco Moderado	Risco Moderado
Risco Baixo	Risco Menor

Tabela 2- Classificação da gravidade da interação nas diferentes fontes de referência.

Micromedex	Lexi-Comp
Classificação do Risco da Interação	
	Risco X
	Risco D
	Risco C
	Risco B
	Risco A

Tabela 3- Classificação do risco da interação nas diferentes fontes de referência.

Micromedex	Lexi-Comp
Qualidade da Documentação Sobre a Interação	
Excelente	Excelente
Boa	Boa
Razoável	Razoável
Pobre	Pobre
Improvável	

Tabela 4- Classificação da qualidade da documentação sobre a interação nas diferentes fontes de referência.

Micromedex	Lexi-Comp
Gestão da interação	
	Contraindicado
	Considerar Modificar a Terapêutica
	Monitorizar a Terapêutica
	Nenhuma ação necessária
	Interação não conhecida

Tabela 5- Classificação da gestão da interação nas diferentes fontes de referência.

Micromedex	Lexi-Comp
Tempo que demora a manifestar-se a interação	
	Imediatamente (0-12h)
	Rápido (12-72h)
	Lento (>72h)

Tabela 6- Classificação do tempo que demora a manifestar-se a interação nas diferentes fontes de referência.

Resultados

❖ Caracterização do mercado de MNSRM em Portugal

Em Portugal a 11 de Fevereiro de 2015, existiam na base de dados INFOMED 2202 MNSRM. Destes 1048 estavam autorizados, 282 caducados, 29 não renovados, 841 revogados e dois suspensos. Assim, 48% dos MNSRM encontravam-se aprovados, como se pode verificar na Figura 1.

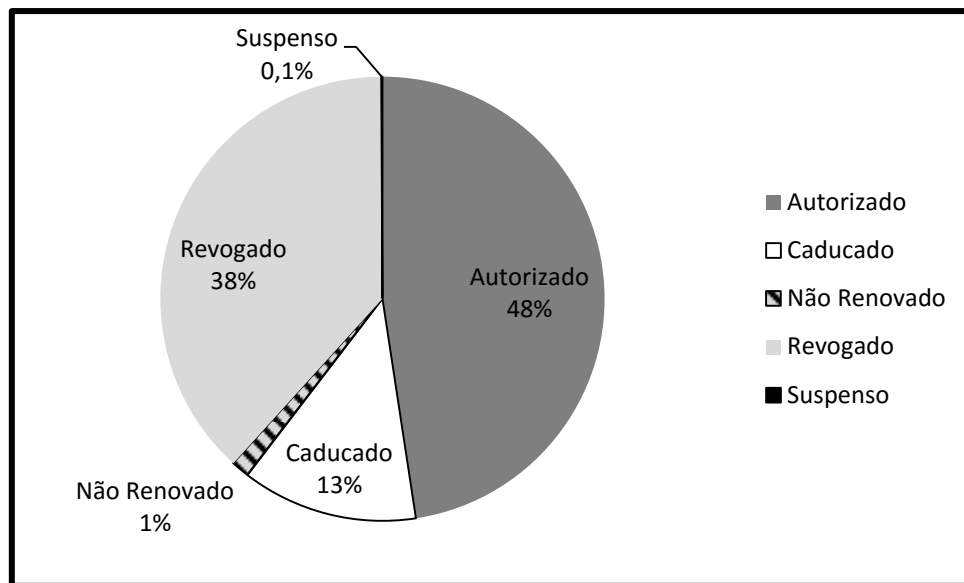


Figura 1- Estados de Autorização dos MNSRM da base de dados INFOMED.

Dos 1048 MNSRM autorizados em Portugal, apenas 721 MNSRM estavam comercializados (Figura 2). Os restantes encontravam-se não comercializados (291) ou temporariamente indisponíveis (31); cinco medicamentos não apresentavam informação sobre o estado de comercialização.

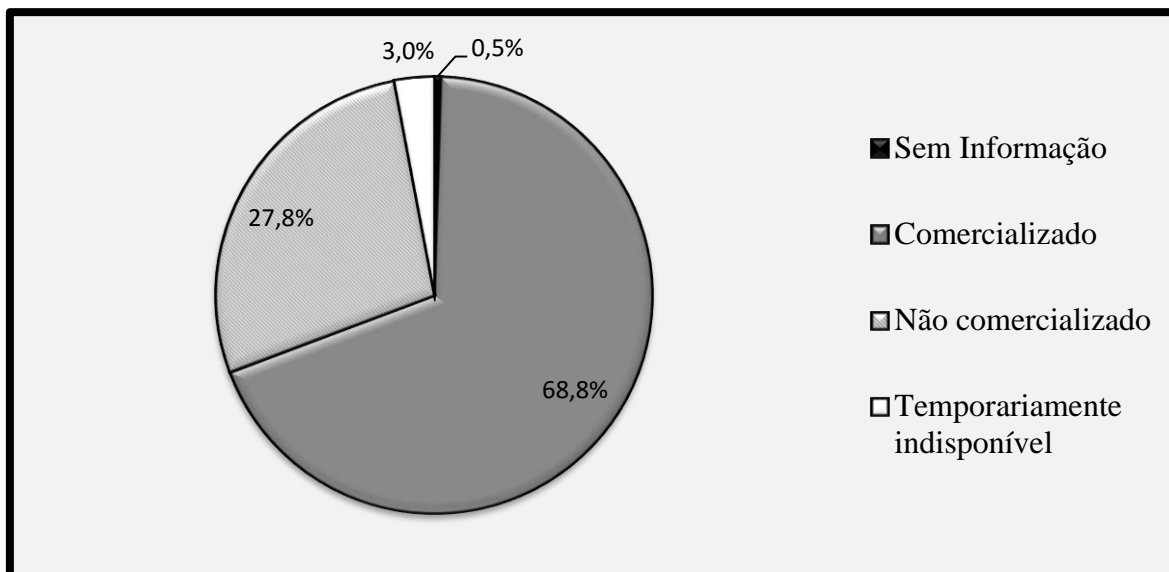


Figura 2- Estados de comercialização dos MNSRM da base de dados INFOMED.

Relativamente aos MNSRM autorizados, verificou-se que a maioria (87,8%) não eram genéricos, conforme ilustra a Figura 3.

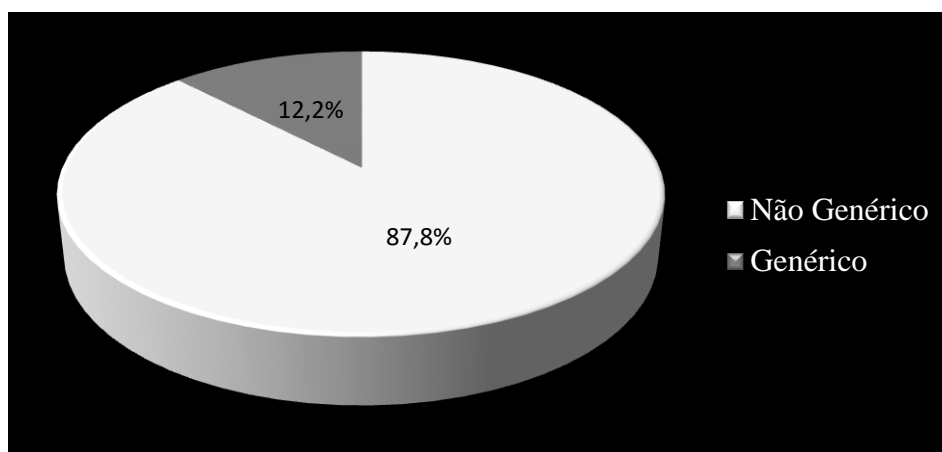


Figura 3- MNSRM autorizados em Portugal: Genéricos versus Não Genéricos.

Apenas um medicamento - Nazonite® (fexofenadina) - apresentava participação pelo escalão C (37%).

Os MNSRM autorizados pertencem a diversos grupos farmacoterapêuticos (Figura 4); mas os grupos que apresentam mais medicamentos são o grupo seis (medicamentos que atuam no aparelho digestivo), grupo dois (medicamentos que atuam no sistema nervoso central), grupo treze (medicamentos utilizados em afeções cutâneas), grupo cinco (medicamentos do aparelho respiratório) e grupo nove (medicamentos que atuam no aparelho locomotor).

Identificaram-se ainda dez medicamentos que apresentavam duas classificações farmacoterapêuticas disponíveis:

- Dentispray® (benzocaína), classificado nos grupos dois e seis;
- Cyteal® (associação de cloro-hexidina, hexamidina e clorocresol), classificado nos grupos sete e treze;
- Otriflu® (diclofenac), classificado no grupo dois e nove;
- Voltaren 12,5® comprimido revestido por película (diclofenac), classificado no grupo dois e nove;
- Voltaren 12,5® cápsula mole (diclofenac), classificado no grupo dois e nove;
- Benadon® (piridoxina), classificado no grupo quatro e onze;
- Rutinicê Fortíssimo® (rutosido + ácido ascórbico), classificado no grupo três e onze;
- Euphon® (erisimo officinalis), classificado no grupo cinco e seis;
- Euphon mentol® (erisimo officinalis), classificado no grupo cinco e seis;
- Euphon sem açúcar® (erisimo officinalis), classificado no grupo cinco e seis.

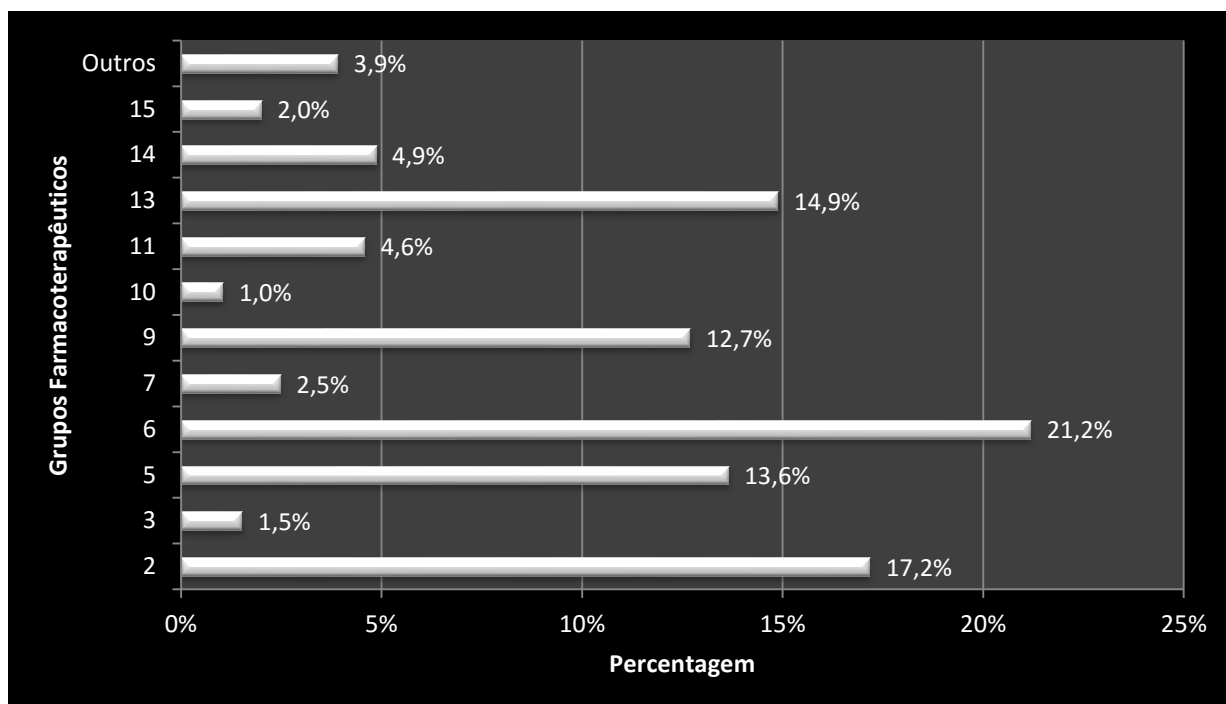


Figura 4- Grupos Farmacoterapêuticos predominantes nos MNSRM autorizados.

Foram encontradas 15 vias de administração para os MNSRM autorizados; dois medicamentos apresentavam duas vias de administração:

- Kempfor® (associação de cloreto de zinco, mentol e salicilato de metilo)
- via bucal e uso gengival;
- Locabiosol® (fusafungina) - via nasal e via bucal.

Em conjunto, a via oral e o uso cutâneo representam cerca de 80% das vias de administração dos MNSRM autorizados em Portugal (Figura 5).

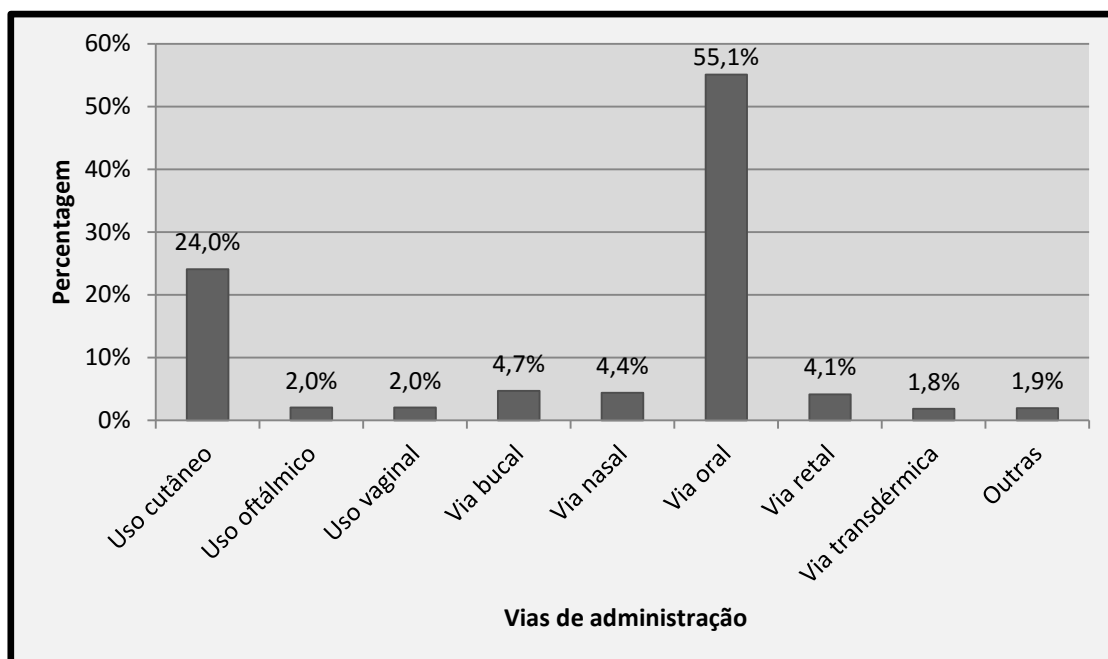


Figura 5- Vias de administração mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.

Os MNSRM autorizados em Portugal apresentam-se sob 94 formas farmacêuticas distintas, sendo as mais comuns os comprimidos, os xaropes e os geles (Figura 6).

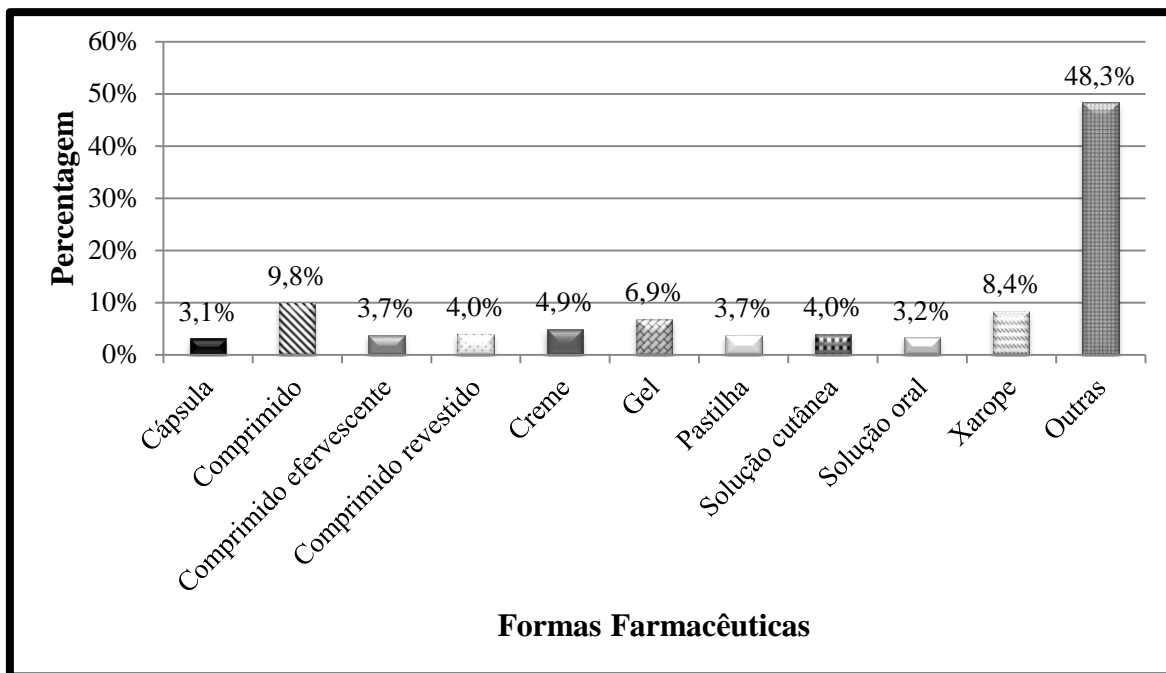


Figura 6- Formas Farmacêuticas mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.

Relativamente aos tipos de embalagem, os mais comuns são os blisters, os frascos e as bisnagas (Figura 7).

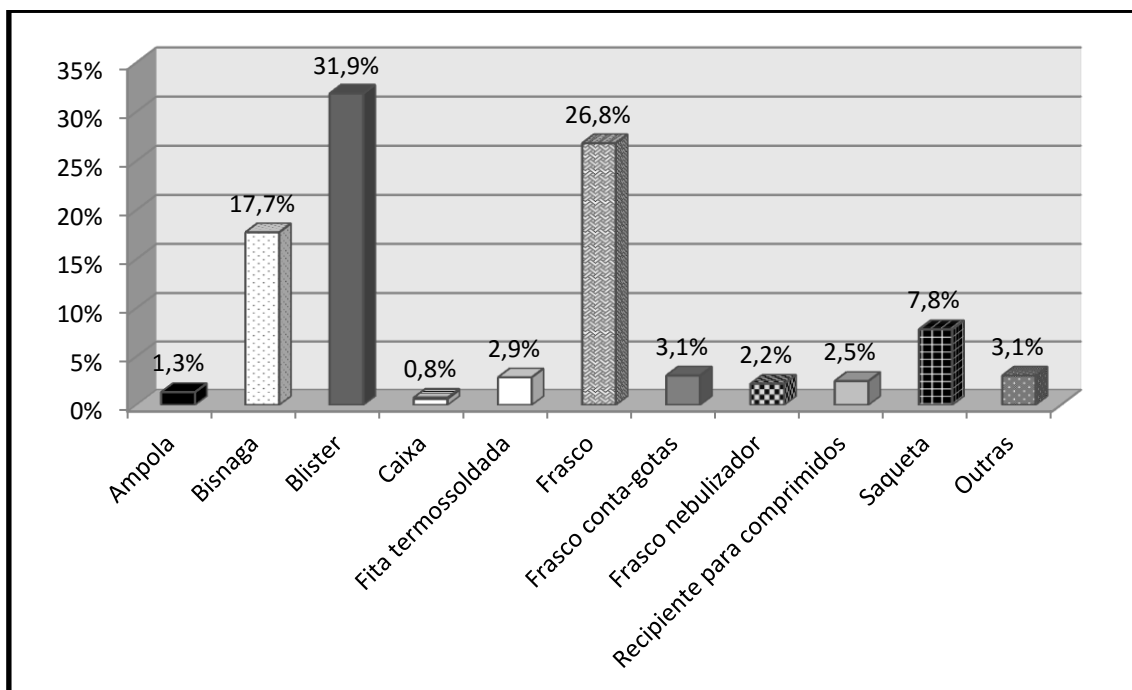


Figura 7- Embalagens mais comuns nos MNSRM autorizados em Portugal.

Apesar de existirem 1048 medicamentos autorizados este número não reflete diferentes DCI, pois existem vários medicamentos com a mesma composição. Por

exemplo, estão disponíveis 27 marcas comerciais com acetilcisteína. Excluídas as duplicações, verificou-se que existiam 296 composições diferentes.

A comparação das DCI autorizadas com as dos restantes estados de autorização indica que:

- Existem 56 DCI caducadas não existentes nas DCI autorizadas. São exemplos a dexametasona, ditranol e a associação benzoato de sódio, fluoreto de sódio e triclosano;
- Existem 17 DCI não renovadas não existentes nas DCI autorizadas. São exemplos o lindano, tretinoína e associação ácido acetilsalicílico, paracetamol, codeína e cafeína;
- Existem 198 DCI revogadas não existentes nas DCI autorizadas. São exemplos o anetol tritona, tanato de albumina, triclosano, zipeprol e a associação creosote, efedrina e outras associações;
- Existem duas DCI suspensas não existentes nas DCI autorizadas. São exemplos o mesilato de di-hidroergocristina e a associação salicilato de metilo, óleo essencial de terebintina, cânfora e beladona.

Agrupando todas as DCI e eliminando as repetidas, verificou-se que existem 251 DCI que atualmente não se encontram nos MNSRM autorizados. Todavia, é possível encontrar DCI com composição muito semelhante às DCI comercializadas em que apenas à a troca, inclusão ou exclusão de um princípio ativo. São exemplos a associação ácido acetilsalicílico, paracetamol, codeína e cafeína e a associação paracetamol, clorofenamina e fenilpropanolamina.

Nos medicamentos não renovados, suspensos, revogados e caducados existem 191 substâncias ativas que atualmente não se encontram em nenhuma DCI de MNSRM autorizados em Portugal. São exemplos a adrenalina, beladona, dexametasona, codeína, enxofre, fenilpropanolamina, progesterona, tanato de albumina e triclosano.

❖ *Interações medicamentosas descritas para os MNSRM comercializados*

Foram analisados 682 RCM para se retirar as datas de aprovação. Contudo, apenas 309 RCM foram selecionados, os que apresentavam data de aprovação mais recente, para recolher informações sobre as interações. Destes 9 RCM foram excluídos, pois apresentavam informação repetida (a DCI, a forma farmacêutica e a data de

aprovação do RCM era a mesma mas as dosagens eram diferentes, por exemplo: NiQuitin Clear® 7mg/24h, NiQuitin Clear® 14mg/24h e NiQuitin Clear® 21mg/24h).

❖ Incompatibilidades

Foram identificadas 22 DCI de MNSRM com incompatibilidades, correspondendo a um total de 57 incompatibilidades. A associação bacitracina com polimixina B é a que apresenta maior número de incompatibilidades (14).

A maioria das incompatibilidades são formulações de uso cutâneo, sendo 12 as DCI para esta via de administração (Tabela 7).

DCI/ Nome Genérico	Via de administração	Incompatibilidades
Bacitracina + Polimixina B	Uso cutâneo	Bases miscíveis (Água)
		Benzoatos
		Salicilatos
		Tanatos
		Cloreto de cetilpiridínio
		Cloreto de benzalcónio
		Laurilsulfato de sódio
		Sulfato de polimixina
		Soluções fortemente ácidas ou básicas
		Succinato de cloranfenicol sódio
		Clorotiazida sódica
		Trofurantoína sódica
		Penicilinas
		Fosfato de prednisolona sódica
Tetraciclina		
Benzoato de benzilo	Uso cutâneo	Hidróxidos alcalinos
Cetrimida	Uso cutâneo	Sabões
		Agentes aniónicos
Cloro-hexidina + Hexamidina + Clorocresol	Uso cutâneo	Sabão comum
		Rolha de Cortiça
Cloro-hexidina + Álcool isopropílico	Uso cutâneo	Sabão
		Hipoclorito
		Agentes aniónicos
Colagenase	Uso cutâneo	Detergentes
		Hexaclorofeno
		Metais pesados
Dexpantenol + Cloro-hexidina	Uso cutâneo	Sabões
		Compostos aniónicos
		Boratos
		Bicarbonatos
		Carbonatos
		Cloretos
		Citratos
		Fosfatos
Sulfatos		
Octenidina + Fenoxietanol	Uso cutâneo	PVP
		Surfactantes aniónicos
Retinol + Colecalciferol	Uso cutâneo	Antisséptico com propriedades oxidantes
Ácido láctico + Lecitina de soja	Uso cutâneo	Sabões ou sabonetes durante a lavagem do cabelo ou pele (Potassa e a Soda)
Álcool isopropílico + Álcool propílico + Etilsulfato de mecetrónio	Uso cutâneo	Vidro acrílico e materiais semelhantes
Óleo de soja	Uso cutâneo	Sabões ou sabonetes comuns (cáusticos)

Tabela 7- Incompatibilidades das DCI de uso cutâneo.

As restantes vias de administração apresentam 15 incompatibilidades para nove DCI (Tabela 8).

DCI / Nome Genérico	Via de administração	Incompatibilidades
Acetilcisteína	Via oral	Metais pesados (Ouro, Cálcio e Ferro)
Benzocaína + Cloreto de dequalínio	Via oral	Sais sódicos dos ácidos gordos
		Agar
Cloro-hexidina	Uso dental	Agentes aniónicos (Laurilsulfato de sódio)
Fenilefrina	Via nasal	Metais
Fluoreto de sódio + Fluorofosfato de sódio	Uso dental	Sais de Cálcio
Hipromelose	Uso oftálmico	Ácido p-hidroxibenzóico
		Ácido p-aminobenzóico
		Metil p-hidroxibenzoato
		Propil p-hidroxibenzoato
		Butil p-hidroxibenzoato
Tetracaína + Cloro-hexidina	Via oral	Outros anti-sépticos
		Derivados aniónicos
Tirotricina + Cloreto de cetilpiridínio + Oxibuprocaína	Via bucal	Surfactantes (Pasta dentífrica)
Álcool polivinílico	Uso oftálmico	Lentes de contacto hidrófilas

Tabela 8- Incompatibilidades por DCI para as várias vias de administração, exceto o uso cutâneo.

❖ *Interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas*

A Tabela 9 descreve as interações contraindicadas. Estas dizem respeito a dez DCI, sendo 17 o número total de pares de interações; nove ocorrem por via oral e uma por via nasal.

DCI/ Nome Genérico	Via de administração	Interação com	Data de aprovação do RCM
Acetilcisteína	Via oral	Nitroglicerina	27/05/2011
Deanol + Heptaminol	Via oral	I.M.A.O	11/05/2005
Dextrometorfano	Via oral	IMAO não seletivos	16/06/2014
		IMAO seletivos (Moclobemida, Toloxatona)	
Dimetindeno + Fenilefrina	Via nasal	Inibidores da monoamina oxidase	10/09/2013
Esomeprazol	Via oral	Nelfinavir	04/06/2015
Miconazol	Via oral	Substratos que prolongam o intervalo QT (Astemizol, Bepridil, Cisapride, Dofetilide, Halofantrina, Mizolastina, Pimozide, Quinidina, Sertindole e Terfenadina)	19/02/2009
		Alcalóides ergotamínicos	
		Inibidores da redutase da HMG-CoA (Simvastatina e Lovastatina)	
		Triazolam oral	
Midazolam oral			
Omeprazol	Via oral	Nelfinavir	16/12/2014
Orlistato	Via oral	Ciclosporina	25/07/2012
		Anticoagulantes orais (Varfarina)	
Ácido acetilsalicílico	Via oral	Metotrexato em doses > 20 mg / semana com doses anti- inflamatórias ou em doses analgésicas ou antipiréticas de ácido acetilsalicílico	27/12/2013
		Anticoagulantes orais com doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico, ou com doses analgésicas e antipiréticas e, em doentes com antecedentes de úlceras gastroduodenais	
Ácido acetilsalicílico + Ácido ascórbico	Via oral	Metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg/semana	23/01/2008

Tabela 9- Interações contraindicadas, respetivas vias de administração e datas de aprovação dos RCM.

Noutra categoria, foram colocadas todas as interações que segundo o seu RCM deveriam ser “evitadas”, “não associadas” e “não utilizar”/ “não tomar”/ “não administrar”. Obtendo-se as seguintes tabelas (Tabela 10 e 11) que depois foram subdivididas em interações “a evitar”, interações “não associar” e interações “não utilizar”/ “não tomar”/ “não administrar”.

DCI/ Nome Genérico	Via de administração	Interação com
Acetilcisteína	Via oral	Antitússico
		Secante de secreções
Bisacodilo	Via oral	Leite
		Antiácidos
Bromexina	Via oral	Antitússico
		Secante de secreções
Butamirato	Via oral	Expetorantes
		Broncodilatador
		Mucolítico
Cloro-hexidina + Benzocaína	Via oral	Outros medicamentos que contenham antissépticos
Clorofenamina + Paracetamol	Via oral	Álcool
Dextrometorfano + Efedrina	Via oral	Anestesia geral
		Antidepressores do tipo IMAO
Difenidramina + Levomentol	Via oral	Inibidor da monoamino oxidase
Fluoreto de sódio	Via oral	Leite e seus derivados
		Antiácidos contendo sais de cálcio, alumínio ou magnésio
Flurbiprofeno	Via oral	AINEs, incluindo os inibidores selectivos das ciclooxigenases 2
		Ácido acetilsalicílico (baixa dosagem)
		Anticoagulantes (Varfarina)
		Antiagregantes plaquetários
		Fármacos antihipertensores (Diuréticos, IECAs, Antagonistas dos receptores da angiotensina II)
		Álcool
		Glicosídeos cardíacos
		Ciclosporina
		Corticosteróides
		Lítio
		Metotrexato
		Mifepristona
		Antidiabéticos Oraís
		Fenitoína
		Diuréticos poupadores de potássio
		Probenecida
		Sulfonpirazona
		Quinolonas
		Inibidores da recaptção selectiva de serotonina (IRSSs)
		Hidróxido de alumínio
Zidovudina		
Tetraciclina		
Bifosfonatos		
Quinolonas		
Propranolol		
Atenolol		
Captopril		
Ranitidina		
Famotidina		
Aspirina		
Ibuprofeno	Via oral	Ticlopidina
Lactitol	Via oral	AINEs incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2
		Antiácidos
Mebendazol	Via oral	Neomicina
		Metronidazol
Multivitaminas + Sais minerais + Ácido fólico	Via oral	Anticoagulantes
		Estrogénios
Omeprazol	Via oral	Sulfonamidas
		Posaconazol
Pantoprazol	Via oral	Erlotinib
		Atazanavir
Paracetamol	Via oral	Metotrexato em doses elevadas
Paracetamol + Ácido ascórbico	Via oral	Medicamento contendo paracetamol, salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroides
Plantago afra	Via oral	Medicamento contendo paracetamol, salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroides
Plantago ovata (sementes)	Via oral	Fármacos que provocam diarreia ou alteram a função intestinal
		Minerais (Cálcio, Ferro, Lítio, Zinco)
		Vitaminas (vitamina B12)
		Derivados cumarínicos
Tetracaína + Cloro-hexidina	Via oral	Antidiarreicos
		Produtos inibidores da motilidade intestinal (Difenoxilato, Loperamida, Opiáceos)
Ácido acetilsalicílico + Cafeína	Via oral	Antissépticos (derivados aniónicos)
Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	Via oral	Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs)
	Via oral	Inibidores selectivos da recaptção da serotonina

Tabela 10- Outras interações com especificação (via oral).

DCI / Nome Genérico	Via de administração	Interação com
Azelastina	Via nasal	Álcool
		Depressores do SNC
Benzocaína	Uso gengival	Inibidores da colinesterase
Benzocaína + Foliculina + Retinol	Uso cutâneo	Antissépticos com propriedades anti-oxidantes
Cânfora + Eucaliptol + Mentol	Uso cutâneo	Derivados terpénicos (cânfora, eucaliptol, mentol)
Dexpantenol + Cloro-hexidina	Uso cutâneo	Anti-sépticos
Flurbiprofeno	Via bucal	AINes, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase 2
		Ácido acetilsalicílico (baixa dosagem)
Ibuprofeno	Uso cutâneo	AINes incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2
Iodopovidona	Uso cutâneo	Anti-sépticos
	Via bucal	Sabões, soluções ou pomadas contendo sais mercuriais ou peróxido de hidrogénio
	Uso vaginal	Anti-sépticos
Oximetazolina	Via nasal	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)
		Antidepressivos tricíclicos
		Broncodilatadores adrenérgicos
Paracetamol	Via retal	Medicamento contendo paracetamol, salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroides
Peróxido de benzóilo	Uso cutâneo	Tretinoína
		Isotretinoína
		Tazaroteno
Retinol + Colecalciferol	Uso cutâneo	Antisséptico com propriedades oxidantes
Óxido de zinco	Uso cutâneo	Antissépticos com propriedades oxidantes

Tabela 11- Interações com especificação para outras vias (exceto as contraindicadas).

Assim, 34 DCI (excluindo as seis DCI que surgem repetidas devido às diferentes vias de administração e/ou diferente especificação) e 90 interações apresentam especificação quanto à interação, constando como:

- “A evitar” – 15 DCI e 54 interações, predominantemente para formulações por via oral. São exemplos a interação do flurbiprofeno com a varfarina, hidróxido de alumínio com o ácido acetilsalicílico ou do mebendazol com o metronidazol;
- “Não utilizar” – 19 DCI e 26 interações. São exemplos a interação do bisacodilo com os antiácidos, oximetazolina com os antidepressivos tricíclicos ou do pantoprazol com o atazanavir;
- “Não associar” – seis DCI e dez interações. São exemplos a interação da acetilcisteína com um antitússico, butamirato com um mucolítico ou do ibuprofeno com a ticlopidina.

Foram consideradas na categoria de sem especificidade aparente todas as que eram mencionadas mas que não apresentavam informação adicional sobre o risco da associação.

Existem 26 DCI com dez ou mais interações cada, predominantemente são formulações orais.

As DCI que apresentaram mais interações sem especificidade foram (Figura 8):

- Paracetamol - 33 interações – são exemplos a interação com o fenobarbital, isoniazida e o álcool;
- Ibuprofeno – 32 interações - são exemplos a interação com o ácido acetilsalicílico, metotrexato, tracrolimus e a varfarina;
- Associação hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticone – 28 interações – são exemplos a interação com o cetaconazol, sais de citrato e o polistireno sulfonato de sódio (kayexalate);
- Ácido acetilsalicílico – 25 interações – são exemplos a interação com o epoprostenol, prasugrel e a sertralina;
- Diclofenac – 22 interações – são exemplos a interação com a enoxaparina, metotrexato e a glipizida;
- Associação clorafenamina e paracetamol – 21 interações – são exemplos a interação com a atropina, beladona, interferão- β e a morfina;
- Associação ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína - 21 interações – são exemplos a interação com a probenecida, dissulfiram e o valsartan.

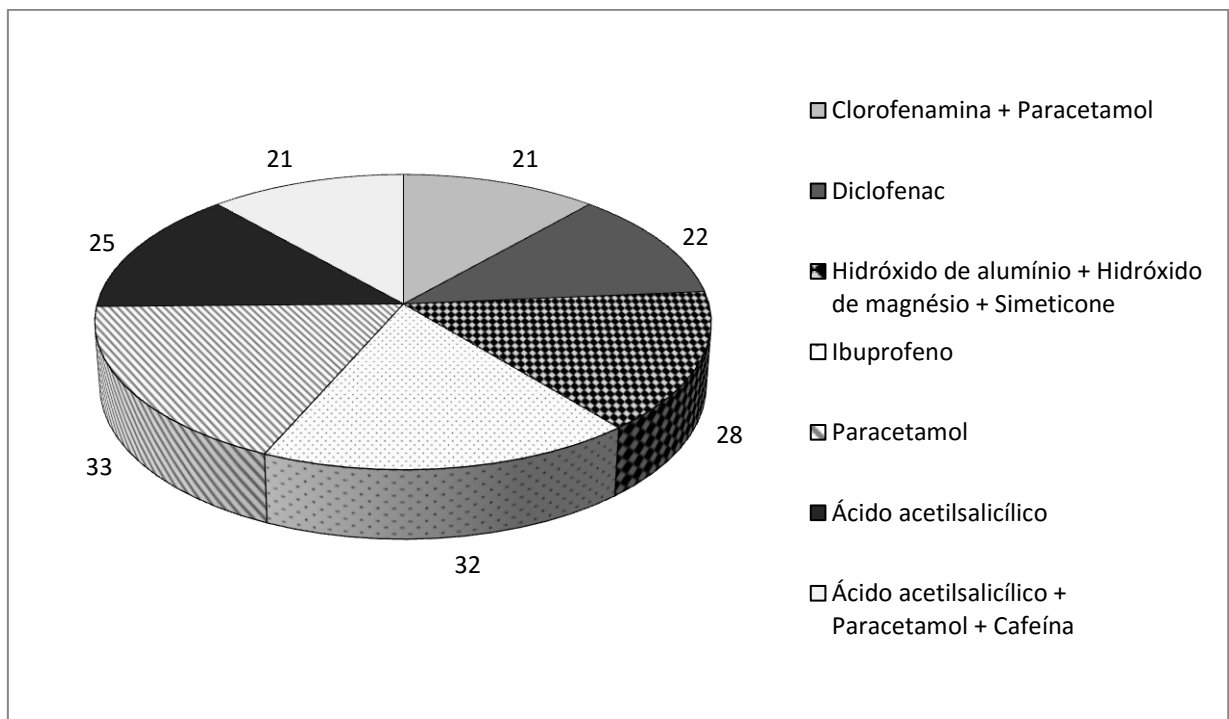


Figura 8- DCI com maior número de interações sem especificidade.

❖ *Interações contraindicadas*

De acordo com os RCM, existem dez DCI com interações contraindicadas. Seguidamente apresenta-se a informação pesquisada nas fontes de referência sobre interações medicamentosas.

❖ *Acetilcisteína e nitroglicerina*

A acetilcisteína apresentava segundo o RCM interação com a nitroglicerina, sendo contraindicada a sua combinação. De acordo, com a base de dados Lexi-Comp (2015) esta interação apresenta-se com um risco B¹.

Segundo esta fonte, alguns estudos demonstram que a acetilcisteína melhora os efeitos vasodilatadores da nitroglicerina, mesmo em situações de tolerância ao nitrato. O mecanismo que induz este efeito parece ser explicado pela doação de grupos sulfidrílo pela acetilcisteína, que seguidamente podem ser utilizados pelos nitratos para aumentar o ácido cíclico guanílico que conduz a um relaxamento do músculo liso vascular. (Lexi-Comp, 2015)

O Micromedex (2015) descreve que a associação da acetilcisteína com a nitroglicerina reforça a hipotensão e as cefaleias impelidas pela nitroglicerina, provavelmente devido à ação vasodilatadora aditiva. Esta interação é considerada moderada² e os eventos adversos manifestam-se rapidamente.

Quando necessária a utilização concomitante destes fármacos, recomenda-se a monitorização de pacientes com hipotensão e adverti-los para a possibilidade de ocorrerem cefaleias. (Micromedex, 2015)

❖ *Deanol + heptaminol e IMAO*

Apesar do RCM indicar que a administração conjunta de heptaminol e IMAO pode induzir crises hipertensivas esta interação não está documentada nas outras fontes consultadas.

¹A base de dados demonstra que estes medicamentos interagem entre si mas não existe evidência de preocupação clínica devido a esta interação, ou seja, não necessita de nenhuma ação clínica.

²Advém dum agravamento de um problema de saúde do doente e/ou alteração no tratamento pode ser requerida.

❖ *Dextrometorfano e IMAO*

O dextrometorfano segundo os resultados obtidos interage com os IMAOs não seletivos e com os IMAOs seletivos.

A base de dados Lexi-Comp (2015) e Micromedex (2015), indicam que esta associação é contraindicada, apresenta um grau de severidade maior³ e ocorre imediatamente.

Os IMAOs aumentam os efeitos serotoninérgicos do dextrometorfano, podendo ocorrer uma síndrome serotoninérgica. Assim, a utilização concomitante pode causar síndrome serotoninérgica apresentando sinais como a sudorese, incoordenação motora, agitação, tremor, rigidez, confusão, hipomania, mioclonia, convulsões, hipertermia com consecutiva paragem cardíaca e morte. (Lexi-Comp, 2015; Micromedex, 2015)

O mecanismo de interação é incerto mas acredita-se que esteja relacionado com o aumento da atividade da serotonina aquando a utilização concomitante. (Lexi-Comp, 2015)

Segundo Baxter (2010), os IMAOs não devem ser associados ao dextrometorfano.

O mecanismo de interação do dextrometorfano com a **moclobemida** possivelmente está relacionado com o metabolismo ou com captação de catecolaminas alterado. (Micromedex, 2015)

A **selegilina**, noutra fonte encontra-se contraindicada em associação com o dextrometorfano devido a possibilidade de ocorrência de síndrome serotoninérgica. Contudo, o mecanismo de interação ainda não está conhecido. Esta interação manifesta-se rapidamente e recomenda-se esperar 14 dias depois de suspensa a selegilina até se iniciar o dextrometorfano ou no mínimo sete dias depois de se descontinuar o dextrometorfano até se iniciar a selegilina. (Micromedex, 2015)

A AHFS (2015) indica que as preparações contendo dextrometorfano estão contraindicadas em doentes que fazem IMAOs, já que surgiram duas mortes devido à

³ A interação pode representar perigo à vida ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos.

síndrome serotoninérgica instigada por esta interação e um caso em que surgiram comportamentos bizarros e psicoses devido à toma de pastilhas contendo dextrometorfano.

A base de dados Micromedex (2015) também indicava que a associação do dextrometorfano com a moclobemida, nialamida, toloxatona, clorgilina, iproniazida, isocarboxazida, pargilina, procarbazina é contraindicada, devendo ser suspensa a toma do IMAO e só passado 14 dias iniciar-se o dextrometorfano.

A **rasagilina** associada ao dextrometorfano está contraindicada, não se conhece o mecanismo de interação nem o tempo que demora a ocorrer os efeitos adversos. Normalmente os efeitos descritos são psicoses, comportamentos bizarros ou síndrome serotoninérgica. Assim, aconselha-se a parar a rasagilina e esperar 14 dias até se iniciar o dextrometorfano. (Micromedex, 2015)

Uma estratégia para gerir esta interação é evitar a utilização concomitante de dextrometorfano com IMAOs, alertar os pacientes das formulações que contêm dextrometorfano e explicar quais os sintomas a que devem estar alertas. Informar que caso estes sintomas surjam, os doentes devem dirigir-se ao médico o mais rápido possível, mencionando a medicação que tomaram. (Baxter, 2010) Outra alternativa possível é a utilização de outros antitússicos. (Lexi-Comp, 2015)

A utilização concomitante do dextrometorfano com os IMAOs é contraindicada na maioria das fontes interpretadas, outro facto concordante é o intervalo de tempo de aproximadamente 15 dias entre a última toma de um IMAO e o início da terapêutica com o dextrometorfano.

❖ *Dimetindeno + fenilefrina e IMAO*

Também não é possível encontrar informação nas outras fontes. Contudo, se a informação for pesquisada por princípio ativo isoladamente, verificou-se que o dimetindeno não apresentava interações com os IMAO.

○ **Fenilefrina e IMAO**

A maioria da informação encontrada nas fontes de referência era para a fenilefrina via oral e não para a via nasal.

Considerando a informação encontrada para a Fenilefrina verificou-se que esta interagia com os IMAOs conduzindo a crises hipertensivas, podendo também levar a hipertermia. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014; Lexi-Comp, 2015; Micromedex, 2015)

Segundo Baxter (2010) em situações normais a fenilefrina administrada por via oral é utilizada em doses altas pois a nível intestinal e hepático ocorre a sua destruição pela monoamina oxidase, entrando na circulação sistémica em pequenas quantidades.

Contudo, se o doente estiver a tomar um IMAO, a monoamina oxidase é inibida, não sofrendo metabolização intestinal e menor efeito de primeira passagem. Consequentemente vai aumentar a sua absorção logo, aumenta a quantidade que atinge a circulação sistémica e conduz ao aumento dos efeitos vasoconstritores e dos efeitos cardíacos. (AHFS, 2015; Baxter, 2010)

A atividade simpaticomimética da fenilefrina é maioritariamente direta apesar de também apresentar alguma atividade indireta. (Baxter, 2010)

Os neurónios adrenérgicos inervam os vasos sanguíneos arteriais e como sabemos os IMAOs (não seletivos) acumulam nestes neurónios a noradrenalina. Quando administramos o agonista α_1 de ação indireta ocorre a libertação da noradrenalina armazenada levando a uma constrição excessiva dos vasos arteriais e consequentemente ao aumento da pressão arterial que pode resultar em uma crise hipertensiva em alguns minutos. (Lexi-Comp, 2015)

De acordo a base de dados Lexi-Comp (2015) esta interação é contraindicada e apresenta uma severidade maior⁴, ocorrendo imediatamente.

Os autores salientam ainda que a fenilefrina se encontra em muitos MNSRM utilizados na gripe, no entanto o efeito dos *sprays* nasais de fenilefrina com os IMAOs não foi estudado. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014)

⁴A interação pode representar perigo à vida ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos.

Portanto, a utilização de *sprays* nasais de fenilefrina com os IMAOs deve ser evitada até que exista informação disponível sobre a sua segurança. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014)

Segundo a base de dados do Micromedex (2015) a associação da fenilefrina com os seguintes IMAOS: a nialamida, procarbazona, clorgilina, selegilina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina ou rasagilina, encontra-se contraindicada pois resulta em crises hipertensivas (enxaquecas, hipertensão e hiperpirexia).

A interação da fenilefrina com a **moclobemida** é considerada moderada⁵ resultando numa elevação da pressão sanguínea. (Micromedex, 2015)

No Micromedex (2015) é possível verificar que a documentação para fundamentar essas interações é maioritariamente insatisfatória. Contudo, os clínicos suspeitam da existência da interação devido não só às ponderações farmacológicas e há existência de documentação fiável para medicamentos similares a nível farmacológico. Algumas das interações são documentadas com frequência mas necessitam de estudos controlados de forma adequada.

A nível de gestão da interação, as diferentes fontes salientam que se deve evitar a utilização simultânea. Contudo, quando necessária a utilização da fenilefrina deve-se interromper duas semanas antes o IMAO pois os efeitos dos IMAO não seletivos persistem. (AHFS, 2015; “*Éviter les effets*”, 2014; Lexi-Comp, 2015)

Caso sejam utilizados concomitantemente é recomendada a monitorização rigorosa da pressão arterial de modo a evitar as reações hipertensivas que podem ser fatais. (Lexi-Comp, 2015)

As reações hipertensivas são controladas por administração intravenosa da fentolamina, clorpromazina ou nifedipina. Contudo, é aconselhada a consulta das orientações atuais sobre a gestão das crises hipertensivas. (Baxter; 2010)

Segundo as ESH & ESC *Guidelines for the management of arterial hypertension* (2013) as crises hipertensivas devem ser controladas com labetalol, nitroprussiato de

⁵Advém dum agravamento de um problema de saúde do doente e/ou alteração no tratamento pode ser requerida.

sódio, nicardipina, nitratos e furosemida por via intravenosa, devendo ser o tratamento adaptado a cada doente. (ESH & ESC, 2013)

❖ *Esomeprazol ou omeprazol e nelfinavir*

De acordo com os resultados anteriores o esomeprazol e o omeprazol interagem com o nelfinavir, sendo a associação contraindicada.

Através da base de dados Lexi-Comp (2015) confirma-se que a associação dos inibidores da bomba de prótons (esomeprazol e omeprazol) com o nelfinavir é contraindicada. Esta interação é considerada severidade maior⁶.

Esta interação apresenta dois mecanismos envolvidos, um devido ao pH e outro devido ao metabolismo. Os inibidores da bomba de prótons suprimem a secreção gástrica, tornando o estômago menos ácido (aumento do pH). Portanto, se administramos o nelfinavir que têm uma solubilidade dependente do pH, a sua solubilidade irá diminuir em valores de $\text{pH} > 4$. (Lexi-Comp, 2015)

O omeprazol é um inibidor da isoenzima CYP2C19 do citocromo P450, por isso, como o nelfinavir é metabolizado por esta isoenzima no seu metabolito ativo a ação antirretroviral é diminuída. Contudo, este mecanismo apresenta variações a nível individual. (Lexi-Comp, 2015)

Segundo o Micromedex (2015), tanto o omeprazol como o esomeprazol interagem com o nelfinavir de modo maior⁷, existindo respetivamente excelente e boa documentação sobre a interação. A interação traduz-se numa diminuição da concentração plasmática de nelfinavir e risco de diminuição dos efeitos do nelfinavir.

Segundo outra fonte, devido às respostas insuficientes aos tratamentos antirretrovirais é melhor não associar um inibidor da bomba de prótons ao nelfinavir e outros antirretrovirais. (*“Éviter les effets”*, 2014)

Devido a redução dos níveis de nelfinavir e do seu metabolito ativo e possível perda de atividade antirretroviral, o fabricante contraindica a associação ao omeprazol e

⁶ A interação pode representar perigo à vida ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos.

⁷ A interação pode representar perigo para a vida do paciente ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos provocados.

recomenda precaução com os outros inibidores da bomba de prótons. (AHFS, 2015; Baxter, 2010)

Portanto, a utilização concomitante do omeprazol e do esomeprazol com o nelfinavir é contraindicada. Sendo importante conhecer quais os riscos desta interação de modo a evitar resistências e maximizar a resposta terapêutica, pois o efeito antiretroviral do nelfinavir pode ser reduzido por esta associação.

❖ *Miconazol*

Tendo em conta os resultados anteriores o miconazol apresenta interações com os fármacos que prolongam o intervalo QT, alcalóides ergotamínicos, inibidores da redutase da HMG-CoA, triazolam oral e midazolam oral.

○ **Miconazol e fármacos que prolongam o intervalo QT**

Existem muitos fármacos que prolongam o intervalo QT mas alguns dos exemplos dados pelo RCM foram o astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, halofantrina, mizolastina, pimizide, quinidina, sertindole e terfenadina.

A **quinidina** apresentou elevação dos seus níveis plasmáticos pelo itraconazol e ocorreu um caso reportado de que o cetoconazol também conduzia este aumento. Assim, apesar de não existirem estudos acredita-se que todos os Azóis, como é o caso do miconazol, interagem de modo similar. (Baxter, 2010)

Acredita-se que esta interação ocorra devido à inibição da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 no intestino e no fígado, inibindo o metabolismo da quinidina. (Baxter, 2010)

O itraconazol também parece inibir a secreção ativa a nível túbulos renais da quinidina. (Baxter, 2010)

Apesar de os estudos serem limitados, a interação é clinicamente importante. E a associação é contraindicada, devido ao aumento da quinidina e consequente “*torsade de pointes*” ou seja alteração do intervalo QT. (Baxter, 2010)

A utilização do miconazol em gel oral também pode induzir a interação, já que pode ser ingerido e atingir a circulação sistémica. (Baxter, 2010)

A **hidroquinidina** juntamente com o itraconazol induziu prolongamento do intervalo QT num paciente. Quando se suspendeu a hidroquinidina o intervalo QT voltou ao normal. Como esta é estruturalmente similar à quinidina supõe-se que possa interagir de modo semelhante. (Baxter, 2010)

Relativamente à interação do miconazol com **sertindole** não foram encontradas informações para esta associação especificamente. Todavia, existem estudos da sertindole com outros fármacos inibidores da isoenzima CYP3A4 e acredita-se que a interação ocorra do mesmo modo. (Baxter, 2010)

A sertindole é metabolizada pela CYP3A4, assim fármacos que são inibidores deste citocromo como o miconazol, reduzem o metabolismo do sertindole e aumenta os seus níveis plasmáticos. (Baxter, 2010)

Este aumento dos níveis plasmáticos induziu reações adversas como diarreia e dor abdominal mas não alterou o ECG. (Baxter, 2010)

Todavia, os fabricantes contraindicam esta utilização pois o aumento dos níveis de sertindole pode levar a prolongamentos do intervalo QT e colocar em risco a vida do paciente, devido à possibilidade de ocorrerem arritmias. (Baxter, 2010)

Os fabricantes de miconazol em gel oral também contraindicam esta associação. (Baxter, 2010)

Outra fonte indica que todos os fármacos que prolongam o intervalo QT associados aos antifúngicos azóis levam a uma diminuição do metabolismo e acumulação, o que resulta num aumento dos efeitos adversos. (*“Éviter les effets”*, 2014)

- **Miconazol e alcalóides ergotamínicos**

A associação do miconazol com os alcalóides ergotamínicos encontra-se contraindica segundo o RCM. Todavia, apenas foi encontrada uma pequena menção a esta interação, indicando que os antifúngicos orais aumentavam os efeitos dos fármacos metabolizados pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. E os vasoconstritores ergotamínicos como são fármacos com estreita margem terapêutica podem induzir efeitos adversos graves.

○ **Miconazol e inibidores da redutase da HMG-CoA**

Através da análise ao RCM do produto pode-se verificar que associação do miconazol com os inibidores da redutase da HMG-CoA encontra-se contraindicada, sendo que alguns dos exemplos dados são a sinvastatina e a lovastatina.

Não foram encontrados estudos específicos sobre a interação com o miconazol. Todavia, as fontes consideram que a interação do miconazol deve ser semelhante à que ocorre com fluconazol. (Baxter, 2010)

Assim, acredita-se que o miconazol aumente os níveis de fluvastatina e da rosuvastatina mas não afete os da pravastatina. Isto advém do facto das diferentes estatinas serem metabolizadas por diferentes isoenzimas e as interações serem maiores com os inibidores dessas isoenzimas. (Baxter, 2010)

A interação do miconazol com as estatinas ocorre pela inibição da metabolização destas, nomeadamente pela inibição das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Conduzindo ao aumento dos níveis séricos das estatinas e consequentemente ao desenvolvimento de rabdomiólise e miopatias. (Baxter, 2010)

Relativamente, a interação com a **fluvastatina** não está totalmente esclarecida, uma vez que a FDA reviu todos os casos reportados de rabdomiólise devido a estatinas e os antifúngicos azóis não aparecem como potenciais de interação. Todavia, devido à possibilidade de interação por inibição do metabolismo é necessário precaução ao realizar esta associação. (Baxter, 2010)

Os fabricantes de miconazol contraindicam esta associação, até os fabricantes do miconazol em gel oral. (Baxter, 2010)

Quando se associam estes fármacos é importante estabilizar a interação e monitorizar a toxicidade muscular. Caso, surjam sinais desta interação deve-se suspender a estatina. (Baxter, 2010)

Outra fonte indica que a utilização concomitante de antifúngicos azóis com as estatinas, como por exemplo a **atrovastatina** e a **sinvastatina**, conduz ao aumento dos níveis séricos das estatina e consequente aumento dos seus efeitos adversos dose-dependente, como a rabdomiólise. Sendo que o aumento da atrovastatina e da

sinvastatina adivinha da inibição da sua metabolização pela isoenzima CYP3A4 pelo antifúngico. (“*Éviter les effets*”, 2014)

○ **Miconazol e triazolam oral**

De acordo com a análise do RCM o miconazol está contraindicado com o triazolam oral.

Nas fontes analisadas não se encontrou informação específica para a interação do miconazol com o triazolam, mas existe informação sobre a interação do fluconazol e do itraconazol com o triazolam sendo que os efeitos e o mecanismo de ação para o miconazol devem ser semelhantes. (Baxter, 2010)

O fluconazol e o itraconazol aumentam a concentração sérica do triazolam o que leva ao aumento dos seus efeitos amnésicos e sedativos. (Baxter, 2010)

De acordo com esta fonte, um estudo indicou que doses de fluconazol de 50mg não induzia alterações nos testes psicomotores do triazolam mas doses de 100-200mg produzia alterações. (Baxter, 2010)

Um estudo onde se utilizou itraconazol e triazolam demonstrou que passadas 17 horas da toma de triazolam os indivíduos apresentavam confusão, cansaço e amnésia e outro estudo indicava ainda que a interação persistia por vários dias. (Baxter, 2010)

O mecanismo de interação está relacionado com a inibição pelos antifúngicos orais da metabolização pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Ou seja, as benzodiazepinas que são mais extensamente metabolizadas são as que mais interagem, já que a sua metabolização é inibida e consequentemente aumenta a sua concentração plasmática. (Baxter, 2010)

Um estudo indica ainda que as benzodiazepinas por via intravenosa são menos afetadas do que as orais, já que apenas são afetadas pela inibição hepática da CYP3A4 enquanto que as benzodiazepinas orais também são afetadas pela inibição intestinal. (Baxter, 2010)

Segundo Baxter (2010) a interação do triazolam com o itraconazol é clinicamente relevante e encontra-se bastante definida. Sendo que os fabricantes contraindicam esta associação.

Quando se utiliza concomitantemente triazolam com os antifúngicos é necessária uma boa gestão da terapêutica devido à gravidade da interação. Recomenda-se a redução da dose e monitorização. (Baxter, 2010)

É também importante alertar os doentes para os sintomas que podem sentir devido a esta associação, nomeadamente a sonolência excessiva que pode alterar a capacidade de operar ou conduzir com máquinas. (Baxter, 2010)

- **Miconazol e midazolam oral**

Os resultados indicam que o miconazol está contraindicado com o midazolam oral. No entanto, não foi possível encontrar informação específica para a interação do miconazol com o midazolam.

Existe informação sobre a interação do fluconazol e do itraconazol com o midazolam que pode ser utilizada, pois os efeitos e o mecanismo de ação para o miconazol são semelhantes. (Baxter, 2010)

Os efeitos sedativos e amnésicos do midazolam são aumentados devido a sua associação com o fluconazol ou itraconazol, já que estes aumentam a concentração plasmática do midazolam. (Baxter, 2010)

Um estudo indicou que ocorre uma redução da clearance do midazolam em 51% e que os pacientes na primeira hora após a toma do midazolam apresentavam muita sonolência. (Baxter, 2010)

Outro estudo indicava que a via de administração do fluconazol não parece afetar os efeitos farmacodinâmicos sobre o midazolam. (Baxter, 2010)

O itraconazol é um potente inibidor da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 e leva à diminuição da metabolização do midazolam que é extensamente metabolizado por esta isoenzima. (Baxter, 2010)

O itraconazol utilizado num estudo, aumentou em três vezes o pico plasmático do midazolam oral e prolonga o seu tempo de semivida em aproximadamente cinco horas. Os pacientes apresentavam muita sonolência na primeira hora e apresentavam amnésia durante várias horas. (Baxter, 2010)

Os fabricantes do midazolam também reportam um aumento dos níveis séricos do midazolam em duas a três vezes e um aumento do tempo de semivida em 2.4 vezes quando administrado juntamente com o itraconazol. Contraindicando a associação do midazolam com o itraconazol, já que esta interação é clinicamente revelante. (Baxter, 2010)

Quando é necessária a associação do midazolam com os antifúngicos é necessária uma boa gestão da terapêutica devido à gravidade da interação, recomenda-se a redução da dose em 75% para evitar o prolongamento e a intensidade dos efeitos sedativos do midazolam e ainda a monitorização. (Baxter, 2010)

Todavia, existe evidência de que se pode utilizar doses normais de fluconazol e itraconazol quando se administra o midazolam em bólus. Mas, doses intravenosas elevadas de midazolam devem ser tituladas para evitar os efeitos hipnóticos prolongados. (Baxter, 2010)

É também importante alertar os doentes para os sintomas que podem sentir devido a esta associação, nomeadamente a sonolência excessiva que pode alterar a capacidade de operar ou conduzir máquinas. Devendo-se recomendar que estes não conduzam. (Baxter, 2010)

❖ *Orlistato*

O orlistato segundo a informação obtida apresentava contraindicação para a sua coadministração com a ciclosporina e com os anticoagulantes orais (varfarina).

O orlistato é um inibidor das lípases gastrointestinais. Contudo, a eficácia deste fármaco é modesta para compensar os seus efeitos adversos e interações. O seu benefício-risco é desfavorável. (*“Éviter les effets”*, 2014)

○ **Orlistato e ciclosporina**

O orlistato foi aprovado pela FDA em 1999 para o tratamento da obesidade. Este atuava inibindo a absorção de gorduras alimentares pelas lípases pancreáticas no trato gastrointestinal. (*“Éviter les effets”*, 2014)

Desde a sua aprovação que a FDA obteve seis casos reportados de pacientes transplantados que apresentavam os níveis de ciclosporina subterapêuticos depois de terem iniciado terapêutica com o orlistato. (Baxter, 2010)

Os estudos farmacocinéticos e os casos reportados sugerem que o orlistato reduz as concentrações sanguíneas de ciclosporina. E a alteração da concentração sanguínea de ciclosporina pode ter consequências sérias nomeadamente a redução da sua eficácia imunossupressora e conclusiva rejeição aguda do transplante. Sendo aconselhado evitar esta associação. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014; Micromedex, 2015)

O mecanismo envolvido nesta interação está relacionado com o facto de o orlistato inibir a lipase pancreática e prevenir a absorção das moléculas lipofílicas, como a ciclosporina, e as gorduras de origem alimentar. (Baxter, 2010)

No Micromedex (2015), esta interação é de gravidade Major⁸.

A base de dados Lexi-Comp (2015) indica que esta interação enquadra-se na categoria de risco D⁹, de severidade moderada¹⁰, uma vez que o orlistato reduz a concentração plasmática da ciclosporina.

Segundo esta fonte, as reduções nas concentrações da ciclosporina devido ao orlistato são de dois terços ou superiores e que alguns destes casos estão na base de falhas terapêuticas. (Lexi-Comp, 2015)

Os fabricantes também não aconselham a associação mas caso esta seja necessária recomendam a separação das tomas em duas horas, ou seja, tomar a ciclosporina pelo menos duas horas antes ou duas horas depois do orlistato para diminuir a possibilidade de interação. É recomendada também a monitorização sérica da ciclosporina para minimizar o risco de imunossupressão e rejeição do transplante e se necessário ajuste da dosagem. (Baxter, 2010; Lexi-Comp, 2015)

Contudo, existe evidência que a separação das tomas não evita a interação. (Baxter, 2010; Lexi-Comp, 2015)

⁸A interação pode representar perigo para a vida do paciente ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos provocados

⁹Os dois medicamentos interagem de modo clinicamente significativo, devendo ser executada uma avaliação específica para o doente de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos da terapêutica concomitante, se necessário ponderar novos regimes ou esquemas terapêuticos

¹⁰ Pode necessitar de intervenção médica para tratar os efeitos da interação.

○ **Orlistato e anticoagulantes orais**

O orlistato era contraindicado com os anticoagulantes orais nomeadamente a varfarina, de acordo com a análise realizada ao RCM.

No Micromedex (2015), a interação do orlistato com a **varfarina** apresenta gravidade moderada¹¹ e resulta em um risco aumentado de hemorragia.

Segundo a base de dados Lexi-Comp (2015), a interação da varfarina com o orlistato encontra-se na categoria de risco C¹². Apresenta uma severidade moderada¹³.

O mecanismo da interação é incerto, mas a alteração dos efeitos da varfarina pode ser explicada pela terapêutica de orlistato estar associada a mudanças alimentares, estilos de vida e alterada ingestão/absorção da vitamina k. (Lexi-Comp, 2015)

Outros autores indicam que o orlistato diminui a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Alterando a absorção dos anti vitamínicos K, como a varfarina, e pode conduzir a hemorragias ou trombozes. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014; Lexi-Comp, 2015)

O potencial para se alterar o balanço entre a vitamina K e a varfarina pela alteração da absorção de gorduras é grande. E os pacientes a tomarem orlistato normalmente alteram os seus estilos de vida, nomeadamente a dieta (dieta em baixo teor de gordura) já que a ingestão de gordura pode causar efeitos adversos. Sugerindo assim, que o balanço entre a vitamina K e a varfarina é alterado pelo orlistato. (Baxter, 2010)

Contudo, pensa-se que o principal mecanismo envolvido na alteração do INR esteja relacionado com a reduzida absorção de vitaminas lipossolúveis, nomeadamente a vitamina K, pelo orlistato. Sendo assim, necessária uma dose mais baixa de varfarina. (Baxter, 2010)

¹¹ Advém dum agravamento de um problema de saúde do doente e/ou alteração no tratamento pode ser requerida.

¹² Existem dados que os fármacos interagem de modo clinicamente significativos, normalmente o benefício do uso concomitante supera os riscos da associação contudo uma monitorização adequada deve ser implementada e se necessário ajustes na dose.

¹³ Pode necessitar de intervenção médica para tratar os efeitos da interação.

Foram também reportados aumentos no INR e mudanças da resposta anticoagulante, quando foram coadministrados anticoagulantes e orlistato. (Baxter, 2010)

Os fabricantes descrevem que os níveis de vitamina K tendem a diminuir quando se toma orlistato e aconselham a monitorização dos parâmetros de coagulação em pacientes estabilizados com anticoagulantes (cumarinas e indandiona) e que tomam orlistato. Deste modo, é recomendada a monitorização do INR semanalmente durante as primeiras quatro semanas após o início da terapêutica com orlistato. (Baxter, 2010)

❖ *Ácido acetilsalicílico*

○ **Ácido acetilsalicílico e metotrexato**

O ácido acetilsalicílico ao longo das informações encontradas também se podia enquadrar na pesquisa para aspirina ou salicilatos, sendo que ambos os termos são mencionados ao longo da dissertação.

Segundo a base de dados Lexi-Comp (2015), a interação entre o metotrexato e o ácido acetilsalicílico encontra-se na categoria de risco D¹⁴ e de severidade Major¹⁵. A interação leva a uma diminuição da concentração plasmática do metotrexato quando associado aos salicilatos.

O Micromedex (2015) também considera a esta interação como Major¹⁶.

As fontes analisadas indicam que o ácido acetilsalicílico aumenta a toxicidade do metotrexato (leucopenia, pancitopenia, ulceração das mucosas e nefrotoxicidade) e que esta interação é dose dependente, ou seja, o risco de toxicidade é menor para doses baixas de metotrexato e que doses de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular não são preocupantes. (Baxter, 2010; Lexi-Comp, 2015; Micromedex, 2015)

¹⁴Os dois medicamentos interagem de modo clinicamente significativo, devendo ser executada uma avaliação específica para o doente de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos da terapêutica concomitante, se necessário ponderar novos regimes ou esquemas terapêuticos.

¹⁵A interação pode representar perigo à vida ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos.

¹⁶A interação pode representar perigo para a vida do paciente ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos provocados.

O mecanismo pelo qual a interação ocorre pode ser multifatorial. Todavia, acredita-se que o ácido acetilsalicílico compita com o metotrexato pela secreção tubular renal e que o ácido acetilsalicílico iniba a síntese de prostaglandinas, reduzindo assim a perfusão renal e consecutivamente a eliminação do metotrexato. (Lexi-Comp, 2015)

Deste modo, a utilização concomitante deve ser evitada devido ao potencial e severidade da interação, especialmente para doses altas (antineoplásicas) de metotrexato. (Lexi-Comp, 2015)

Quando necessária a associação deve-se monitorizar os efeitos adversos do metotrexato. (Lexi-Comp, 2015).

- **Ácido acetilsalicílico e anticoagulantes orais**

Os resultados obtidos indicavam que a associação do ácido acetilsalicílico com os anticoagulantes orais era contraindicada.

A base de dados Lexi-Comp (2015) considera esta interação com sendo de risco D¹⁷ e de severidade moderada¹⁸, já que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o efeito anticoagulante dos anticoagulantes e aumentar o risco de hemorragia.

Segundo o Micromedex (2015) ocorrem interações Major¹⁹ quando se associa o ácido acetilsalicílico com o dicumarol, apixabano, dabigatrano etexilato, rivaroxabano e varfarina, devido ao risco de hemorragia.

O ácido acetilsalicílico em doses antiagregante plaquetário com a varfarina aumenta o risco de hemorragia devido à inibição das funções plaquetárias (diminuição da agregação das plaquetas) e através das erosões gástricas (o ácido acetilsalicílico têm um efeito irritante direto sobre o estômago). No entanto, a maioria dos estudos indicam que o risco é pequeno. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014)

¹⁷Os dois medicamentos interagem de modo clinicamente significativo, devendo ser executada uma avaliação específica para o doente de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos da terapêutica concomitante, se necessário ponderar novos regimes ou esquemas terapêuticos.

¹⁸Pode necessitar de intervenção médica para tratar os efeitos da interação.

¹⁹A interação pode representar perigo para a vida do paciente ou necessitar de intervenção médica devido aos efeitos adversos provocados.

Nesta dosagem de ácido acetilsalicílico o INR não é um bom parâmetro para monitorizar a interação, pois pode haver interação sem aumento o INR. (Baxter, 2010; “*Éviter les effets*”, 2014)

Contudo, a associação da varfarina com o ácido acetilsalicílico em baixas doses parece ser benéfico em certos pacientes por induzir efeito anticoagulante aditivo apesar de existir pouca informação. (Baxter, 2010)

Quando utilizado em doses maiores (≥ 3 g/dia) o ácido acetilsalicílico pode aumentar os tempos de protrombina em doentes medicados com varfarina, mas este efeito é reversível através da adição da vitamina K. Apesar de esta interação não estar bem documentada, ela apresenta importância clínica. (Baxter, 2010)

Quando necessária a utilização concomitante, deve-se monitorizar os sinais e os sintomas devendo-se alertar os pacientes sobre as hemorragias digestivas. Outra opção é recomendar a utilização de outro analgésico ou antipirético que não seja um AINE, como o paracetamol, sendo mais segura esta associação. (Baxter, 2010 ; “*Éviter les effets*”, 2014 ; Lexi-Comp, 2015)

Caso seja necessário utilizar um salicilato pode-se optar por um não-acetilado, pois são mais seguros e o seu efeito sobre a mucosa gástrica e função antiplaquetária é mínimo. (Baxter, 2010)

Recomenda-se que se alerte os pacientes de que existem muitos MNSRM que contêm ácido acetilsalicílico, nomeadamente os antigripais, analgésicos e antipiréticos. Assim, estes devem verificar a composição cuidadosamente antes de iniciar a terapêutica. (Baxter, 2010)

❖ *Ácido ascórbico + ácido acetilsalicílico e metotrexato*

Não foram encontradas interações da associação ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico com o metotrexato. Assim, foi realizada uma pesquisa das interações com cada um dos princípios ativos isoladamente (ácido ascórbico com metotrexato e ácido Acetilsalicílico com metotrexato).

○ **Ácido ascórbico e metotrexato**

A interação do ácido ascórbico (ou vitamina C) com o metotrexato apresenta pouca informação, sendo que apenas foi encontrada uma referência de um estudo numa paciente com cancro de mamã que indicava que não ocorriam alterações significativas na excreção urinária do metotrexato quando se utilizava grandes quantidades de ácido ascórbico (1g três vezes por dia). Contudo, a paciente realizava também outras terapêuticas orais. (Baxter, 2010)

○ **Ácido ascórbico com ácido acetilsalicílico**

Apesar de não se encontrar mencionada, ao longo da pesquisa foi encontrada alguma informação sobre a interação do ácido ascórbico com o ácido acetilsalicílico.

Segundo Baxter (2010), o ácido acetilsalicílico reduz em 1/3 a absorção do ácido ascórbico mas os níveis séricos de salicilatos não parece ser afetado pelo ácido ascórbico.

Um estudo realizado em indivíduos saudáveis indicou que os níveis séricos de ácido ascórbico eram 1/3 mais baixos quando este foi administrado com o ácido acetilsalicílico e a sua excreção urinária também diminuiu em 50%. (Baxter, 2010)

Outro estudo bem controlado, realizado em indivíduos saudáveis indicou que ao sétimo dia os níveis de ácido ascórbico na urina, plasma e na mucosa gástrica não apresentavam variações significativas caso o ácido ascórbico fosse administrado (três vezes por dia) com o ácido acetilsalicílico (três vezes por dia) ou isoladamente. (Baxter, 2010)

Contudo, os níveis de ácido ascórbico são reduzidos se dermos este como suplemento e ácido acetilsalicílico três vezes por dia. Farmacodinamicamente isto pode ocorrer devido à atenuação pelo ácido ascórbico das lesões nas mucosas gástricas induzidas pelo ácido acetilsalicílico. (Baxter, 2010)

Deste modo, é incerto se os níveis de ácido ascórbico diminuem. (Baxter, 2010)

As doses diárias fisiológicas normais de ácido ascórbico (30-60 mg) podem necessitar de um ajuste para 100-200 mg em pacientes que utilizam concomitantemente ácido acetilsalicílico a longo prazo. (Baxter, 2010)

Segundo a base de dados Lexi-Comp (2015), a interação do ácido ascórbico com o ácido acetilsalicílico apenas está demonstrada para doses de ácido acetilsalicílico de 600mg ou superiores. Sendo que, o Ácido Acetilsalicílico diminui a concentração plasmática de ácido ascórbico. Esta mesma base classifica a interação com risco B²⁰ e de severidade baixa.

Vários estudos clínicos e observacionais em voluntários saudáveis demonstraram que a absorção do ácido ascórbico ou a sua concentração sérica diminuiu durante a administração concomitante do ácido acetilsalicílico (dose única de 600 mg ou até 3.9g/dia). Contudo, indivíduos saudáveis ingerindo teores dietéticos variáveis de ácido ascórbico e 3g/dia de ácido acetilsalicílico durante uma semana não apresentaram alterações nas concentrações séricas do ácido ascórbico. (Lexi-Comp, 2015)

O ácido acetilsalicílico pode diminuir a absorção do ácido ascórbico e/ou a depleção das suas reservas mas é desconhecido o mecanismo de interação. (Lexi-Comp, 2015)

As reservas de ácido ascórbico pode ser utilizadas no processo de neutralização das espécies reativas de oxigénio geradas durante as terapêuticas com ácido acetilsalicílico, o que sugere que esteja envolvido na diminuição do risco de lesões na mucosa gástrica devido ao ácido acetilsalicílico. (Lexi-Comp, 2015)

O ácido ascórbico também pode diminuir a atividade esterase do ácido acetilsalicílico mas o impacto clínico é baixo, baseado num estudo com o salicilato de colina. (Baxter, 2010; Lexi-Comp, 2015)

- **Ácido acetilsalicílico**

Ao contrário do ácido ascórbico, o ácido acetilsalicílico apresenta interações com o metotrexato como mencionadas anteriormente na secção do ácido acetilsalicílico, subsecção metotrexato.

²⁰A base de dados demonstra que estes medicamentos interagem entre si mas não existe evidência de preocupação clínica devido a esta interação, ou seja, não necessita de nenhuma ação clínica.

Discussão

A dissertação tinha como objetivo fazer uma caracterização do mercado de MNSRM em Portugal e sumarizar as interações com MNSRM comercializados em Portugal. Assim, iniciou-se o trabalho através da base de dados *online* do INFOMED, onde foi possível extrair a lista de todos os MNSRM em Portugal.

Devido ao largo tempo despendido para completar a lista surgiram ao longo deste processo novos fármacos e outras atualizações, como por exemplo, medicamentos que deixaram de estar comercializados e entraram em processo de escoamento porque caducaram, ou medicamentos que alteraram a sua designação, entre outras situações. Assim, esta base de dados é útil para recolha de dados durante um curto espaço de tempo mas não para longos períodos de tempo.

De acordo com os resultados existem atualmente 2202 MNSRM em Portugal, contudo apenas 1048 se encontravam autorizados.

Destes 2202 MNSRM apenas 29 se encontravam como não renovados, correspondendo a 1% dos MNSRM.

Relativamente, aos MNSRM autorizados verificou-se que 87.8% dos medicamentos não são genéricos e 12.2% são genéricos.

Segundo os dados, atualmente existem 128 MNSRM genéricos autorizados, valor que não se encontra muito distante do apresentado em Estatísticas do medicamento 2013 que indicava 110 MNSRM genéricos com AIM. Esta diferença de 28 medicamentos pode estar relacionada com novas introduções no mercado ou medicamentos que alteraram a sua classificação quanto à dispensa depois de 2013. (INFARMED I.P, 2015)

Em 2013, existiam 10302 medicamentos não participados sendo que destes 1034 eram MNSRM. Contudo, neste trabalho foram encontrados 1041 MNSRM não participados, existindo assim um aumento de sete medicamentos. (INFARMED I.P, 2015)

Verificou-se que apenas um MNSRM era participado, pelo escalão C. (Nazonite® que apresenta como DCI a fexofenadina, ou seja, é um anti-histamínico H1 não sedativo).

Quando verificada a Estatística do medicamento disponível atualmente (INFARMED I.P, 2015), existiam 2554 medicamentos no escalão C, desses 107 eram medicamentos antialérgicos e nenhum era MNSRM. Assim, estes dados não se encontra em concordância com os dados atuais do mercado. Esta informação deverá vir refletida na Estatística de 2015.

Os grupos farmacoterapêuticos com mais MNSRM foram o grupo 6 (medicamentos que atuam no aparelho digestivo), grupo 2 (medicamentos que atuam no sistema nervoso central), grupo 13 (medicamentos utilizados em afeções cutâneas), grupo 5 (medicamentos do aparelho respiratório) e grupo 9 (medicamentos que atuam no aparelho locomotor) com 21.2%, 17.2%, 14.9%, 13.6% e 12.7%, respetivamente. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos no processo de automedicação a nível nacional e internacional, são as preparações sistémicas e nasais para a gripe, tosse, constipação, anti-inflamatórios e analgésicos anti-inflamatórios.(Cruz *et al.*, 2015; Shaghghi *et al.*, 2014).

É possível que exista um paralelo entre os grupos farmacoterapêuticos com mais MNSRM autorizados e os grupos farmacoterapêuticos frequentemente envolvidos na automedicação, pois a indústria pode focar-se nos MNSRM com situações passíveis de automedicação com mais procura.

Em eventos futuros deverá ser ponderada a criação de formações mais especializadas sobre os grupos farmacoterapêuticos com maior quantidade de MNSRM autorizados, priorizando áreas de formação e talvez até a investigação da utilidade das mesmas para os profissionais.

As vias de administração predominantes são a via oral e o uso cutâneo com 55.1% e 24.0%.

As embalagens mais comuns nos MNSRM são os blisters, os frascos e as bisnagas tal como seria de esperar visto que as formas farmacêuticas mais comuns são os comprimidos, os xaropes e os géis.

Assim, as vias de administração encontram-se em concordância com as formas farmacêuticas mais comuns e estas com as embalagens.

As DCI existentes são de 296 e 654 nomes de medicamentos já que existem vários medicamentos com a mesma DCI.

Atualmente, 251 DCI não se encontram nos MNSRM autorizados e destas não estão presentes 191 princípios ativos que também não se encontram nos MNSRM autorizados.

A lista de Excel anteriormente mencionada foi utilizada para selecionar os medicamentos autorizados e comercializados, e realizou-se o *download* de todos os RCM através da base de dados do INFOMED. Contudo, foi necessário enviar um correio eletrónico a solicitar alguns RCM pois não se encontravam disponíveis *online*. Existindo mesmo uma situação em que o medicamento, Helios, não aparecia na base de dados atual e 14 medicamentos que não apresentavam RCM aprovado em Portugal.

Os RCM são fontes de informação oficiais para profissionais de saúde na UE, onde constam informações sobre a segurança e eficácia do medicamento. Estes devem ser claros, concisos e utilizar informação baseada nas evidências científicas de forma a ser utilizado pelo profissional de saúde na sua prática clínica diária. São também necessários para o processo de autorização de comercialização, devendo se manter atualizados durante o ciclo de vida do medicamento. (Arguello, Salgado, & Fernandez-Llimos, 2015; Beers, Egberts, Leufkens, & Jansen, 2013; Salgado, Arguello, Martinez-Martinez, Benrimoj, & Fernandez-Llimos, 2013)

Contudo, dos RCM selecionados existiam ainda 32 com datas de aprovação anteriores a 1 de Janeiro de 2005, ou seja, apresentavam mais de 10 anos. Sendo um ponto negativo para este trabalho, visto que atualmente poderão existir interações mais relevantes que não se encontravam descritas na altura devido a falta de estudos ou desconhecimento da sua ocorrência e interações com os novos medicamentos que têm surgido no mercado.

Assim, pode ser colocada em questão a atualidade da informação que neles consta. Além do facto, da informação por vezes ser confusa e incompleta.

Salgado *et al.* (2013) revelaram que 50% dos RCM utilizados apresentavam menos de seis meses, mas que estas atualizações não podem ser associadas a maior qualidade da informação.

Contudo, esta dissertação utilizou para recolha de informação das interações e incompatibilidade 261 RCM em que as últimas datas de aprovação eram inferiores a 31 de Dezembro de 2014. Salientamos ainda que foram utilizados os RCM com as datas de aprovação mais recentes para cada DCI.

Apesar de a base de dados para *download* dos RCM seja uma entidade reguladora nacional e não o *site* da EMA, a entidade reguladora nacional é obrigada a utilizar as diretrizes aprovadas e publicadas pela EMA e Comissão Europeia, devendo assim os RCM serem os mesmos. Deste modo, os dados não estão de acordo com as esperadas.

Ao analisar os RCM verificou-se uma grande discrepância e confusão relativamente aos conceitos interações e incompatibilidades. Não devendo ser analisada apenas uma das secções mas ambas a fim de se realizar uma correta análise sobre quais as interações e quais as incompatibilidades, pois muitas vezes estas surgem na secção errada ou mesmo misturadas.

O analisador por vezes pode necessitar de reler várias vezes para diferenciar corretamente a informação. Assim como, existem algumas interações e incompatibilidades que apresentam pouca informação para o analisador.

Deste modo, outro parâmetro apontar era a falta de homogeneidade na terminologia utilizada, questão que já havia sido colocada por outros autores.

Arguello *et al.* (2015) estudou a informação presente nos RCM sobre a utilização durante a gravidez e amamentação, concluindo que existia falta de informação e homogeneidade de padronização da terminologia utilizada em todo o RCM. Apesar dos fabricantes demorarem algum tempo desde a autorização de comercialização até à nova atualização do RCM, este não se traduz necessariamente num aumento da qualidade de informação. Existem ainda, 9% dos RCM sem estudos e 15% não contêm informação sobre o controlo dos estudos.

Um estudo sobre a aplicabilidade da informação presente no RCM sobre ajustes na dose em insuficientes renais também revelou que os RCM atualizados apresentam lacunas de informação que limitam a sua utilidade para os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. Indicando que 15% do RCM apresentava informação deficiente e 40% apresentava informações relevantes mas não explícitas. (Salgado *et al.*, 2013)

Este estudo também não encontrou diferenças entre as informações fornecidas pelos RCM dos medicamentos órfãos e não-órfãos. (Salgado *et al.*, 2013)

Outro estudo sobre a informação para a correta prescrição em pacientes idosos analisou a aplicabilidade da informação dos RCM para estes pacientes e verificou que as informações constadas nestes eram insuficientes devendo ser melhoradas. (Beers *et al.*, 2013)

Relativamente, as datas de autorização existiam medicamentos na qual esta não constava.

Neste trabalho foram utilizadas poucas fontes de informação para a análise das interações. Contudo, existe discrepância entre as fontes de referência sobre o significado clínico das interações, severidade da interação e nos restantes fatores documentados.

Acompanhando implicações a nível da gestão das interações e na atitude do profissional de saúde. Os profissionais de saúde utilizam os compêndios para apoiar nas decisões clínicas, todavia, a falta de concordância entre os critérios de inclusão e classificação podem afetar as suas decisões. (Fulda, Valuck, Zanden, Parker, & Byrns, 2000; Vitry, 2007)

Estas discrepâncias entre as fontes de informação sobre o significado clínico das interações encontram-se retratadas em dois estudos. (Fulda *et al.*, 2000; Vitry, 2007)

Fulda *et al.* (2000) encontrou também variações significativas entre a quantidade de interações para cada fármaco de determinada classe farmacêutica. A informação disponível sobre as interações medicamentosas também não se encontrava nas cinco fontes utilizadas pelos autores mas em uma a duas fontes, em aproximadamente 50% das situações.

Segundo Fulda *et al.* (2000), existe a necessidade de se criar métodos para resolver as discrepâncias tendo em conta as evidências científicas.

Vitry (2007) também encontrou entre 14% a 44% de discrepâncias entre fontes sobre as interações consideradas importantes e as interações por fármaco raramente foram encontradas em mais do que uma ou duas fontes utilizadas pelo autor.

Segundo Vitry (2007), o Micromedex é das bases de dados mais utilizadas pelos profissionais de saúde nos EUA para classificar a gravidade e qualidade da documentação. Contudo esta fonte é considerada inconsistente.

As discrepâncias podem advir das diferenças entre os critérios de inclusão para os diferentes compêndios, devido as diferentes fontes de informação (exemplo: publicações noutras línguas, RCM, relatórios de vigilância nacionais, entre outros) e os compêndios não utilizam a mesma extrapolação de uma interação individual para outros fármacos da classe terapêutica. (Vitry, 2007)

Hansen *et al. cit in* Fulda *et al.* (2000) também consideraram que os compêndios apresentam limitadas e insuficientes informações sobre a gravidade das interações e qualidade da documentação. Estes autores consideram importante a utilização de critérios como plausibilidade biológica, a frequência com que ocorre a utilização concomitante na população geral e a informação existente nos RCM.

Deste modo, é importante criar métodos para a inclusão e classificação das interações tendo em conta uma terminologia padronizada e boas evidências epidemiológicas que permita aos profissionais de saúde adquirir as informações pertinentes. (Vitry, 2007)

De acordo com os resultados obtidos, existem dez DCI com interações contraindicadas.

❖ *Deanol + heptaminol*

Não é possível comparar o risco da interação da associação deanol e heptaminol com os IMAO devido à falta de informação disponível. Seria também importante uma revisão por parte do laboratório do RCM visto que o que se encontra disponível é de 2005.

❖ *Dimetindeno + fenilefrina*

○ **Fenilefrina**

A maioria das fontes de informação consultadas encontra-se de acordo com a recomendação do RCM que indica que a associação da fenilefrina com os IMAO é contraindicada.

❖ *Acetilcisteína*

Averiguou-se que a informação do RCM não apresenta concordância com as outras fontes de informação consultadas, já que estas fontes não consideram a interação da acetilcisteína com a nitroglicerina grave ao ponto de considerá-la contraindicada.

❖ *Dextrometorfano*

A informação do RCM encontra-se em uniformidade com a das fontes de referência. Assim, a associação do dextrometorfano com os IMAO é contraindicada.

❖ *Esomeprazol e omeprazol*

A utilização concomitante do omeprazol e do esomeprazol com o nelfinavir é contraindicada encontrando-se a informação de acordo com o RCM do produto.

❖ *Miconazol*

Tendo em conta os resultados obtidos o miconazol apresenta interações com os fármacos que prolongam o intervalo QT, alcalóides ergotamínicos, inibidores da redutase da HMG-CoA, triazolam oral e midazolam oral.

○ **Miconazol com fármacos que prolongam o intervalo QT**

Verificou-se que nas fontes pesquisadas esta interação apresenta pouca relevância e pouca informação. Sendo difícil fundamentar a interação ou mesmo classificá-la.

Assim, não é possível comparar a informação com a do RCM do produto.

- **Miconazol com alcalóides ergotamínicos**

A informação é insuficiente para se poder realizar qualquer comentário.

Apenas se pode realizar uma crítica que advém do facto de o RCM desta DCI apesar de ser uma fonte oficial, carecer de acessibilidade para os profissionais de saúde. Uma vez que não é acessível ir verificar quais os fármacos que pertencem a esta categoria.

- **Miconazol com inibidores da redutase da HMG-CoA**

As fontes não classificam a interação sendo impossível contrastar com a indicada no RCM. Apenas é possível afirmar que algumas das interações não estão totalmente esclarecidas sendo necessários mais estudos para as fundamentar.

- **Miconazol com triazolam oral**

Os fabricantes contraindicam esta associação, como se verifica no RCM. Todavia, esta interação segundo as fontes de referência pode ser utilizada desde que medidas de precaução sejam realizadas.

Assim, será útil uma revisão do RCM de modo a reclassificar esta interação.

- **Miconazol com midazolam oral**

Os resultados obtidos no RCM contraindicavam a associação do midazolam com o miconazol, contudo a fonte consultada indica que se a terapêutica for adaptada e monitorizada esta pode ser utilizada.

❖ *Orlistato*

O orlistato segundo a informação obtida apresentava contraindicação para a sua coadministração com a ciclosporina e com os anticoagulantes orais (varfarina).

- **Orlistato com ciclosporina**

A maioria das fontes aconselham a evitar a associação mas não a contraindicam como no RCM. Ou seja, se possível deve ser evitada mas quando necessária a associação pode ser utilizada desde que rigorosamente monitorizada.

- **Orlistato com anticoagulantes orais**

Esta interação apresenta uma gravidade moderada mas não é contraindicada a utilização concomitante, apenas se recomenda o controlo do INR. Necessitando assim, de uma revisão da literatura por parte dos fabricantes a de fim atualizar o RCM.

- ❖ *Ácido Acetilsalicílico*

- **Ácido acetilsalicílico com metotrexato**

As fontes analisadas indicam que esta interação não é contraindicada. Deve ser evitada mas quando necessário pode ser utilizada desde que monitorizada rigorosamente. Assim, a informação não se apresenta em concordância com a do RCM.

- **Ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais**

De acordo com as fontes analisadas, esta interação não é contraindicada e pode ser utilizada desde que rigorosamente monitorizada. Assim, a informação não se apresenta em concordância com a do RCM.

Devem ainda, ser mencionadas as diferenças em termos de classificação e gravidade da interação de acordo com a dose de ácido acetilsalicílico utilizada.

- ❖ *Ácido ascórbico + ácido acetilsalicílico*

A interação da associação ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico com o metotrexato parece ocorrer devido ao ácido acetilsalicílico.

- **Ácido ascórbico com metotrexato**

A interação do ácido ascórbico (ou vitamina C) com o metotrexato apresenta pouca informação disponível. Não sendo possível classificar a interação.

- **Ácido acetilsalicílico com metotrexato**

O ácido acetilsalicílico apresenta interações com o metotrexato como mencionadas anteriormente na secção do ácido acetilsalicílico, subsecção metotrexato (a interação deve ser evitada e só utilizada quando necessário desde que monitorizada rigorosamente).

Conclusão

O mercado de MNSRM em Portugal apresenta 2202 MNSRM, mas apenas 1048 se encontravam autorizados. Encontrando-se este grupo em crescimento, todavia este aumento também pode estar relacionado com os MNSRM-EF que não foram considerados nesta dissertação. Constituindo uma limitação neste trabalho.

Dos 1048 MNSRM autorizados apenas 12.2% eram genéricos e apenas o Nazonite®, que tinha como DCI a fexofenadina era compartilhado pelo escalão C (37%) por ser um medicamento antialérgico.

Os grupos farmacoterapêuticos com mais medicamentos são o grupo seis (medicamentos que atuam no aparelho digestivo), grupo dois (medicamentos que atuam no sistema nervoso central), grupo treze (medicamentos utilizados em afeções cutâneas), grupo cinco (medicamentos do aparelho respiratório) e grupo nove (medicamentos que atuam no aparelho locomotor).

Será importante em estudos futuros investigar se existe alguma relação com os MNSRM mais vendidos e com os fármacos mais envolvido no processo automedicação.

Poderá também ser útil a priorização de áreas de formação para estes grupos farmacoterapêuticos, e posteriormente a realização de um estudo para verificar a importância ou qualidade destas formações para os profissionais de saúde.

As vias de administração predominantes eram a via oral e o uso cutâneo; as formas farmacêuticas mais comuns os comprimidos, os xaropes e os geles; as embalagens mais comuns eram os blisters, os frascos e as bisnagas. Assim, estes dados encontram-se em concordância.

Atualmente, existem 251 DCI e 191 princípios ativos que não estão presentes nos MNSRM autorizados em Portugal.

Relativamente, à viabilidade da informação dos RCM e sua aplicação na prática clínica verificou-se que estes apresentam várias limitações. Sendo importante, que os fabricantes revejam estas questões.

Conclusão

As interações farmacêuticas consideradas contraindicadas segundo o RCM nem sempre se encontravam de acordo com as informações existentes nos compêndios.

Conclui-se assim, que as fontes de informação apresentam pouca coerência na inclusão e classificação das interações. Sendo importante em estudos futuros a consulta de mais fontes de informação e a criação de critérios a nível internacional para se adaptar uma terminologia mais homogênea.

Em estudos futuros será importante a inclusão dos MNSRM-EF e a comparação das interações que se encontram noutras categorias (por exemplo: “a evitar”) com as fontes de referência.

Bibliografia

- ✓ AHFS (2015). *Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists®. ISBN 978-1-58528-418-4.
- ✓ Arguello, B., Salgado, T. M., & Fernandez-Llimos, F. (2015). Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 537–44. doi: 10.1111/bcp.12515
- ✓ Asseray, N., Ballereau, F., Trombert-Paviot, B., Bouget, J., Foucher, N., Renaud, B., Queneau, P. (2013). Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: A cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Safety*, 36(12), 1159–1168. doi: 10.1007/s40264-013-0114-y
- ✓ Baxter K. (Ed.) (2010). *Stockley's Drug Interactions* (9th ed.). London: The Pharmaceutical Press.
- ✓ Beers, E., Egberts, T. C. G., Leufkens, H. G. M., & Jansen, P. A. F. (2013). Information for Adequate Prescribing to Older Patients. *Drugs & Aging*, 30(4), 255–262. doi: 10.1007/s40266-013-0059-y
- ✓ Bennadi, D. (2013). Self-medication: A current challenge. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5(1), 19–23. doi: 10.4103/0976-0105.128253
- ✓ Cruz, P. S., Caramona, M., & Guerreiro, M. P. (2015). Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal: A reflection on self-medication and non-prescription medicines in Portugal. *Revista Portuguesa Farmacoterapia*, 7, 83–90.
- ✓ Decreto-Lei n.º128/2013, de 5 de Setembro (2013), Artigo N.º115, alínea n.º3. Diário da República N.º171/ I Série. Ministério da Saúde. Lisboa
- ✓ Deliberação N.º1/CD/2015, de 8 de Janeiro (2015). Lisboa: INFARMED
- ✓ Despacho N.º17690/2007, de 23 de Julho (2007). Diário da República N.º154/ II Série. Ministério da Saúde. Lisboa
- ✓ Drugdex® system. (2015) [Intranet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex.
- ✓ Estatuto do Medicamento, Decreto-lei N.º176/2006, de 30 de Agosto (2006). Diário da República N.º167/ I Série. Ministério da Saúde. Lisboa

- ✓ European Society of Hypertension (ESH) & European Society of Cardiology (ESC) (2013). Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- ✓ Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. (2014). *La Revue Prescrire*, 34(374), 1-656.
- ✓ Fulda, T. R., Valuck, R. J., Zanden, J. Vander, Parker, S., & Byrns, P. J. (2000). Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 61(8), 540–548. doi: 10.1016/S0011-393X(00)80036-3
- ✓ Hopf, Y., Watson, M., & Williams, D. (2008). Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharmacy World and Science*, 30(6), 854–862. doi: 10.1007/s11096-008-9240-5
- ✓ INFARMED I.P. (2015, Janeiro). Estatística do Medicamento 2013;
- ✓ Jain, S., Malvi, R., & Purviya, J. K. (2011). Concept of Self Medication: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, 2(3), 831–836.
- ✓ Joint Statement by The FIP and the WSMI. (1998). *Responsible Self-Medication*. Disponível a 11 de Agosto em: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=241&table_id=
- ✓ Lexi-comp® Online, Lexi-Interact™. (1978-2015). Hudson, Ohio: Lexi-comp Inc.
- ✓ Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 23, 63–73.
- ✓ Olivença, P. & Simón, A. (2009). *Ficha técnica do CIM: Interações Medicamentosas na Prática Farmacêutica*. ROF 91.
- ✓ Organização Mundial de Saúde (2000). *Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication*. Disponível a 11 de Agosto em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>
- ✓ Rang, H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. & Henderson G. (2011) *Rang & Dale Farmacologia* (T. F. Robaina et al., Trad) (7.^aed.). Rio de Janeiro: Elsevier. ISBN 978-85-352-4172-3.

- ✓ Resumo das Características do Medicamento ACARILBIAL. Aprovado em 14/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Acetilcisteína Sandoz. Aprovado em 27/05/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Actolaxan. Aprovado em 13/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento AFEBRYL. Aprovado em 26/05/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Agiolax. Aprovado em 25/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Albosan. Aprovado em 16/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Algesal. Aprovado em 27/09/2004. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Alka-Seltzer. Aprovado em 14/11/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ALLERGODIL. Aprovado em 16/07/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Allergodil. Aprovado em 29/04/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Ambroxol Tussilene. Aprovado em 06/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ANANASE. Aprovado em 29/08/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Anginova. Aprovado em 06/02/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ANTIBIOPHILUS. Aprovado em 01/10/2004. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Antigrippine. Aprovado em 04/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Arcalion. Aprovado em 11/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Asparten 5. Aprovado em 20/01/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento ASPEGIC 500. Aprovado em 26/06/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ASPIRINA C. Aprovado em 23/01/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Aspirina Microactive. Aprovado em 27/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Autritis. Aprovado em 05/06/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BACIDERMA. Aprovado em 13/06/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BACITRACINA ZIMAIA. Aprovado em 26/12/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bálsamo Analgésico Basi. Aprovado em 23/01/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bálsamo Analgésico Sanitas. Aprovado em 15/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bálsamo Analgésico. Aprovado em 22/11/2000. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Banhóleum Composto. Aprovado em 14/11/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Banhóleum. Aprovado em 27/04/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BEBEGEL. Aprovado em 15/04/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Beconase Inalador Nasal. Aprovado em 04/09/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Becozyme forte. Aprovado em 11/03/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Becozyme. Aprovado em 24/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BEKUNIS. Aprovado em 22/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento BEKUNIS® CHÁ 0 INSTANTÂNEO. Aprovado em 20/05/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BEKUNIS® CHÁ 0. Aprovado em 20/05/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento BENADERMA. Aprovado em 01/10/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Benadon. Aprovado em 14/01/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Benfotiamina Farnoz. Aprovado em 21/08/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Benylin. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bepanthe Plus. Aprovado em 26/05/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bepanthe. Aprovado em 23/02/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Betadine. Aprovado em 25/05/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Betadine. Aprovado em 31/07/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Betadine. Aprovado em 31/07/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Betadine. Aprovado em 31/07/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Biafine. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bisolspray Nebulicina Adulto. Aprovado em 28/10/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bisoltussin. Aprovado em 09/11/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Bromexina Tussilene. Aprovado em 06/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento BUCAGEL. Aprovado em 30/09/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Buscopan. Aprovado em 10/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Caladryl. Aprovado em 03/12/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Caladryl. Aprovado em 03/12/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Calcium Sandoz Forte. Aprovado em 09/09/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Calicida Indiano. Aprovado em 23/07/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Calicida Moreno. Aprovado em 10/04/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Calmurid. Aprovado em 27/12/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Canespor. Aprovado em 22/12/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Canespor. Aprovado em 22/12/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Canesten. Aprovado em 25/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento CARENA. Aprovado em 10/08/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Casenlax. Aprovado em 19/06/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Catabina. Aprovado em 17/07/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cebiolon. Aprovado em 13/04/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cetavlex. Aprovado em 08/06/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cetix. Aprovado em 31/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Chloraprep laranja. Aprovado em 04/04/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cincofarm. Aprovado em 27/07/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cobaxid. Aprovado em 12/06/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Colluduo. Aprovado em 10/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Combantrin. Aprovado em 06/07/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Corsodyl Dental. Aprovado em 19/11/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento CYCLO 3. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Cyteal. Aprovado em 18/12/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Daflon 500. Aprovado em 14/07/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dagrabel. Aprovado em 12/12/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dagravit 8. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dagravit B Complex Forte. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DAGRAVIT D-CALCIUM. Aprovado em 05/11/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dagravit Total 30. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Daktacort. Aprovado em 19/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DAKTARIN. Aprovado em 19/02/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DAKTARIN. Aprovado em 22/12/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Davilose. Aprovado em 27/06/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Debridat 200. Aprovado em 10/07/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DÉBRUMYL. Aprovado em 11/05/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Decatyleno. Aprovado em 28/02/1996. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dek. Aprovado em 28/05/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DENTISPRAY. Aprovado em 27/12/2004. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dermofix. Aprovado em 06/02/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Diclodent 0.074% Solução Bucal. Aprovado em 23/11/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dioralyte. Aprovado em 18/01/2004. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DM Gel. Aprovado em 31/10/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DODEPAR. Aprovado em 06/07/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dolorilgel. Aprovado em 15/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dormidina. Aprovado em 22/12/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dormidina. Aprovado em 22/12/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Doxi-OM. Aprovado em 31/12/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Draminal. Aprovado em 06/06/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Drenoflux. Aprovado em 30/11/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Drill Mucolítico Adulto. Aprovado em 14/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Drill sem açúcar. Aprovado em 29/02/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dulcogotas. Aprovado em 26/03/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dulcolax. Aprovado em 15/04/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Dulcolax. Aprovado em 14/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento DYNERGUM. Aprovado em 19/04/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Elás. Aprovado em 25/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Elmex Gel. Aprovado em 23/01/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Enjomin. Aprovado em 23/01/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Euphon. Aprovado em 05/02/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Eurax. Aprovado em 16/03/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Excedrin. Aprovado em 28/01/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento FAKTU. Aprovado em 06/12/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Feldene. Aprovado em 18/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fenergan. Aprovado em 28/12/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fenistil Gel. Aprovado em 15/04/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fenistil. Aprovado em 13/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fenivir. Aprovado em 07/04/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fenolip. Aprovado em 14/04/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Finalgon. Aprovado em 21/10/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fitocreme. Aprovado em 28/09/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fitocreme. Aprovado em 28/09/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento FLECTOR Tissugel. Aprovado em 24/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Flogoral. Aprovado em 27/07/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fluocaril Bi-Fluoré 250. Aprovado em 15/11/2000. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Fluvermal. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Gaviscon. Aprovado em 24/06/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Gino-Canesten. Aprovado em 12/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Gino-Canesten. Aprovado em 12/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Ginsana. Aprovado em 08/06/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Gretalvite. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Griponal. Aprovado em 30/08/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Gyno-Pevaryl. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Halibut. Aprovado em 04/04/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Hansaplast Emplastro Térmico. Aprovado em 30/07/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Helios. Aprovado em 27/12/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Hemeran Gel. Aprovado em 30/09/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Hemofissural. Aprovado em 15/03/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Hextril. Aprovado em 25/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento HIBITANE. Aprovado em 26/10/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento HYDROTRICINE. Aprovado em 31/08/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ib-u-ron. Aprovado em 13/04/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Ilgesin. Aprovado em 08/08/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Imodium Plus. Aprovado em 28/06/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Imodium Rapid. Aprovado em 23/10/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Imogas. Aprovado em 04/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Importal. Aprovado em 28/04/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Kemphor. Aprovado em 30/03/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Kompensan. Aprovado em 25/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Kompensan-S. Aprovado em 21/04/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lacteol. Aprovado em 18/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lactulose Generis 666,7 mg/ml Xarope. Aprovado em 20/10/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lasa. Aprovado em 30/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lassadermil. Aprovado em 30/10/2002. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Latesil. Aprovado em 22/01/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lauroderme. Aprovado em 27/10/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lauroderme. Aprovado em 27/10/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lauroderme. Aprovado em 27/03/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Leite de Magnésia Phillips. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Levotuss. Aprovado em 11/10/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Lidonostrum Gele 2%. Aprovado em 15/11/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Liposic. Aprovado em 06/09/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Liquifilm. Aprovado em 18/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Locabiosol 125 microgramas. Aprovado em 19/11/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Maalox Plus. Aprovado em 11/05/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Madécassol. Aprovado em 12/11/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Madécassol. Aprovado em 30/11/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Madécassol. Aprovado em 30/11/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Maxfluor. Aprovado em 16/09/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Maxius. Aprovado em 20/05/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mebocaína Anti-Inflam. Aprovado em 28/01/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mebocaína Forte. Aprovado em 10/04/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mebocatuss. Aprovado em 09/02/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MEDALGINAN. Aprovado em 11/03/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Melhoral. Aprovado em 10/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MENTOCAÍNA-R. Aprovado em 26/06/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MICROLAX. Aprovado em 28/01/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Milid. Aprovado em 09/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mobilisin. Aprovado em 31/03/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mobilisin. Aprovado em 18/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Momendol. Aprovado em 08/02/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MUCINUM. Aprovado em 07/07/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MUCODOX. Aprovado em 19/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento MUCOFALK. Aprovado em 20/04/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Mycostatin. Aprovado em 06/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Nazonite. Aprovado em 25/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NEOBEFOL. Aprovado em 23/01/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Neobradoral. Aprovado em 15/11/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NEO-CYSTINE. Aprovado em 05/05/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Neo-Sinefrina. Aprovado em 11/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Nexium Control. Aprovado em 04/06/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Nicotinell® Mint. Aprovado em 22/06/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NIFLUX. Aprovado em 27/05/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NiQuitin Clear. Aprovado em 31/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NiQuitin Clear. Aprovado em 31/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento NiQuitin Clear. Aprovado em 31/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Niquitin Menta. Aprovado em 31/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Norit Carbomix. Aprovado em 05/11/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Norlevo. Aprovado em 16/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Normacol Plus. Aprovado em 14/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Nupercainal. Aprovado em 16/03/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Nygen. Aprovado em 16/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Octiset. Aprovado em 18/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Olfen. Aprovado em 10/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Onglinex. Aprovado em 25/10/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Opticrom. Aprovado em 25/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Oratol. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Orlistato ratiopharm. Aprovado em 25/07/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Otoceril. Aprovado em 31/01/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Oxolamina. Aprovado em 02/05/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Ozonol. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Panasorbe. Aprovado em 31/03/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Panasorbe. Aprovado em 29/06/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento PANKREOFLAT. Aprovado em 01/03/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Panoxyl Wash. Aprovado em 28/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pansebase. Aprovado em 28/12/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pantelmin. Aprovado em 20/12/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento PANTOLOC Control. Aprovado em 10/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Parafinina. Aprovado em 04/12/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Paramolan C. Aprovado em 25/10/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Parasidose. Aprovado em 19/01/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pepsa-Lax. Aprovado em 14/02/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pepsamar. Aprovado em 28/05/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pevaryl. Aprovado em 07/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Phosphalugel. Aprovado em 16/03/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Piky. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento POLISULFADÊ. Aprovado em 26/05/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Procto-Glyvenol. Aprovado em 22/02/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Proctolog. Aprovado em 30/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Proctolog. Aprovado em 30/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Prospanthus. Aprovado em 11/06/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Prospanthus. Aprovado em 11/06/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Protovit N. Aprovado em 01/03/2005. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Pyralvex. Aprovado em 28/08/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Quinodermil As. Aprovado em 16/11/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Quitoso. Aprovado em 25/09/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Rayonfur. Aprovado em 29/09/1999. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Redrate. Aprovado em 29/08/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Relavit Fósforo. Aprovado em 15/06/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Rennie Digestif. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento REUMON Gel. Aprovado em 04/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Rhinospray. Aprovado em 19/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Rimanal Gel. Aprovado em 24/04/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Riopan. Aprovado em 18/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Rosalgin. Aprovado em 18/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Septolete Mentol. Aprovado em 12/08/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Sinecod. Aprovado em 27/07/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Skinoren. Aprovado em 24/03/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Softasept Coloured. Aprovado em 24/04/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Softasept. Aprovado em 24/04/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Sperti Preparacao H. Aprovado em 01/06/2001. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento STERILLIUM. Aprovado em 20/09/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Strepfen Laranja sem açúcar. Aprovado em 30/06/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento STREPFEN Mel e Limão. Aprovado em 06/08/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Strepsils Limão Sem Açúcar. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Strepsils Mel e Limão. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Strepsils Morango Sem Açúcar. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Systral. Aprovado em 20/03/2002. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tantum Verde. Aprovado em 10/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tantum Verde. Aprovado em 19/11/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tantum. Aprovado em 10/11/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tantum. Aprovado em 21/11/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tavégyl Gel. Aprovado em 11/09/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tavegyl. Aprovado em 11/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tedol. Aprovado em 12/06/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Termocol. Aprovado em 12/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento THROMBOCID. Aprovado em 18/03/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Transact Lat. Aprovado em 15/03/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Transpulmina (Adulto). Aprovado em 18/12/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Trifosfaneurina. Aprovado em 24/08/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Tussoral. Aprovado em 16/06/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento UL-250. Aprovado em 28/10/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Ulcerase. Aprovado em 24/07/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Valdispert. Aprovado em 25/11/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Valdispert. Aprovado em 22/12/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vaporil. Aprovado em 02/09/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Varimine Stress (Tutti-Frutti). Aprovado em 19/11/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento VE 150. Aprovado em 15/05/1991. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Venex. Aprovado em 28/02/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Venoparil. Aprovado em 06/02/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Venoruton (com sabor a laranja). Aprovado em 12/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Venoruton Gel. Aprovado em 11/10/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Venosmil. Aprovado em 28/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vibrocil ActilongDuo. Aprovado em 17/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vibrocil. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vibrocil. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt

- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vicks Inalador. Aprovado em 27/07/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vicks Vaporub. Aprovado em 26/04/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vicks Xarope Expectorante Mel. Aprovado em 14/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vi-Dailin. Aprovado em 05/06/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento VITAMINA A COMPOSTA LABESFAL. Aprovado em 28/01/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Vitaminoftalmina A. Aprovado em 23/02/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Voltaren 25. Aprovado em 28/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Xarope Maçãs Reinetas. Aprovado em 30/05/2007. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Xilometazolina Novartis. Aprovado em 26/11/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Zeldilon 5%. Aprovado em 24/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Zovirax. Aprovado em 10/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ZP-Dermil. Aprovado em 13/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento ZP-Dermil. Aprovado em 13/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Resumo das Características do Medicamento Zymafluor. Aprovado em 28/04/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt
- ✓ Salgado, T. M., Arguello, B., Martinez-Martinez, F., Benrimoj, S. I., & Fernandez-Llimos, F. (2013). Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(11), 1973–1979. doi: 10.1007/s00228-013-1560-2

- ✓ Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Hasford, J., Rottenkolber, D., Farker, K., Drewelow, B., ... Thürmann, P. (2014). Self-Medication with Over-the-Counter and Prescribed Drugs Causing Adverse-Drug-Reaction-Related Hospital Admissions: Results of a Prospective, Long-Term Multi-Centre Study. *Drug Safety*, 37(4), 225–235. doi: 10.1007/s40264-014-0141-3
- ✓ Schneeweiss, S., Göttler, M., Hasford, J., Swoboda, W., Hippus, M., Hoffmann, A. K., ... Krappweis, J. (2001). First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 196–200.
- ✓ Shaghghi, A., Asadi, M., & Allahverdipour, H. (2014). Predictors of Self-Medication Behavior: A Systematic Review. *Iranian Journal of Public Health*, 43(2), 136–146.
- ✓ Sihvo, S., Klaukka, T., Martikainen, J., & Hemminki, E. (2000). Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56(6-7), 495–499.
- ✓ Vitry, A. I. (2007). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 709–714. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x
- ✓ Wazaify, M., Kennedy, S., Hughes, C. M., & McElnay, J. C. (2005). Prevalence of over-the-counter drug-related overdoses at accident and emergency departments in Northern Ireland. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 30, 39–44.
- ✓ Yoon, S. L., & Schaffer, S. D. (2006). Herbal, Prescribed, and Over-the-Counter Drug Use in Older Women: Prevalence of Drug Interactions. *Geriatric Nursing*, 27(2), 118–129. doi: 10.1016/j.gerinurse.2006.02.014