

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**MEDICAMENTOS DE VENDA SEM PRESCRIÇÃO E FÁRMACOS QUE ATUAM
NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ELABORAÇÃO DE MATERIAL
INFORMATIVO SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

PAOLA CRISTINI GAMA SILVA

PORTO ALEGRE, JULHO DE 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**MEDICAMENTOS DE VENDA SEM PRESCRIÇÃO E FÁRMACOS QUE ATUAM
NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ELABORAÇÃO DE MATERIAL
INFORMATIVO SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

PAOLA CRISTINI GAMA SILVA

Profa. Dra. TANIA ALVES AMADOR

ORIENTADORA

Trabalho apresentado como requisito parcial
para aprovação na Disciplina de Trabalho de
Conclusão do Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PORTO ALEGRE, JULHO DE 2018

APRESENTAÇÃO

Este artigo foi elaborado segundo as normas da “Revista Brasileira de Farmácia”, que estão apresentadas em anexo.

Medicamentos de venda sem prescrição e fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central: elaboração de material informativo sobre interações medicamentosas

Resumo: Pacientes em tratamento com fármacos que atuam no sistema nervoso central (FarmSNC) são especialmente vulneráveis a interações medicamentosas pela prática de automedicação, mais provavelmente pelo uso de medicamentos isentos de prescrição (MIP's). **Objetivo:** identificar as possíveis interações medicamentosas entre FarmSNC e MIP's comumente utilizados e criar um guia de consulta rápida sobre estas interações para prescritores, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. **Metodologia:** realizou-se uma revisão narrativa na literatura especializada, utilizando-se bases de dados e livros de referência em interações medicamentosas, buscando-se interações entre os FarmSNC da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Porto Alegre e MIP's identificados por *ranking* de venda e em uma pesquisa de base populacional em nível nacional sobre automedicação. **Resultados:** foram encontradas 58 possibilidades de interações entre os dois grupos de fármacos, manifestadas como risco de sangramento, síndrome serotoninérgica, efeitos anticolinérgicos, efeitos adrenérgicos, aumento de sedação, risco de toxicidade e perda de efeito. Três categorias de interação apresentaram sério risco de vida. **Conclusão:** o uso de MIP's deve ser orientado para que seja realmente seguro. O farmacêutico é o profissional em maior contato com essas informações, e deve disseminá-las aos demais profissionais de saúde e aos pacientes, atentando, neste caso, para necessidades especiais dos pacientes com transtornos do sistema nervoso central.

Palavras-chave: Automedicação, Interações medicamentosas, Medicamentos isentos de prescrição, Sistema nervoso central.

Over-the-counter drugs and drugs that act in the Central Nervous System: development of informative material on drug interactions

Abstract: Patients undergoing treatment with pharmaceuticals that act on the central nervous system (PharmCNS) are especially vulnerable to drug interaction due to the practice of self-medicating, characterized by the use of over-the-counter drugs (OTC's). **Objectives:** identify the possible drug interaction between commonly used PharmCNS and OTC's, and to create a brief guide about these interactions for the health care professional's use. **Methods:** a narrated review of the specialized literature, using databases and reference books on drug interaction, searching for interactions between PharmCNS from the List of Essential Medicines of Porto Alegre city and OTC's identified by sales ranking and by a national level survey on self-medicating. **Results:** 58 possibilities of interactions were found between the two groups of pharmaceuticals, manifested as risks of bleeding, serotonin syndrome, anticholinergic effects, increase of sedation, toxicity risk and loss of effect. Three categories of interactions present serious death risk. **Conclusions:** the use of OTC's must be orientated in order to be actually safe. The pharmacist is the professional with the most knowledge on the matter, and must disseminate this information to other health care professionals, as well as patients, attempting, in this case, to the especial needs of the patients with central nervous system disorders.

Keywords: Central nervous system, Drug interactions, Nonprescription drugs, Self medication.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
3. RUSLTADOS E DISCUSSÃO.....	9
3.1. Guia de Consulta Rápida.....	13
3.1.1. Interações ‘Importantes’.....	15
3.1.2. Interações ‘Moderadas’.....	18
3.1.3. Interações ‘Leves’.....	22
3.2. Limites do estudo.....	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICES.....	30
ANEXOS.....	33

Medicamentos de venda sem prescrição e fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central: elaboração de material informativo sobre interações medicamentosas

Paola Cristini Gama Silva & Tânia Alves Amador

1. INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é definida como a ação farmacológica *in vivo*, quando da administração de dois ou mais medicamentos, diferente da conhecida para cada medicamento isoladamente. Nestas interações um fármaco modifica o efeito do outro, aumentando-o, diminuindo-o ou causando uma resposta não justificada pelo seu mecanismo de ação (sinergismo, antagonismo ou idiosincrasia), por meios farmacodinâmicos ou farmacocinéticos. As interações farmacodinâmicas são conhecidas e previstas pelo modo de ação do fármaco, sendo às vezes pretendidas para resolver determinadas questões terapêuticas em politerapia. As interações farmacocinéticas dependem muitas vezes, além dos fármacos envolvidos, das condições do paciente, como estado nutricional, hidratação e condições de metabolização e excreção dos fármacos (polimorfismos enzimáticos e afecções hepáticas ou renais) (Tatro, 2015).

A ocorrência das interações não se distribui igualmente em todos os pacientes, mesmo naqueles com mesmo esquema terapêutico, de modo que se tornam difíceis de prever. As chances de que ocorram aumentam proporcionalmente ao número de medicamentos usados concomitantemente, e ao número de prescritores envolvidos no cuidado ao paciente. Para reduzir as chances de que uma interação ocorra e cause danos, torna-se necessário, então, conhecer o paciente e suas doenças e atentar para seu estado fisiológico, especialmente importante no caso de crianças e idosos devido a alterações farmacocinéticas que ocorrem nestas populações, e conhecer todos os medicamentos habitualmente utilizados, prescritos e não-prescritos, incluindo aqui os hábitos de automedicação, para educar o paciente quanto aos riscos e necessidade de atenção ao próprio tratamento (Tatro, 2015; Brasil, 2010).

Uma população vulnerável em termos de polifarmácia e possibilidade de ser alvo de interações medicamentosas é a de pessoas em tratamento com fármacos que atuam no sistema nervoso central (FarmSNC). Transtornos envolvendo o sistema nervoso central (SNC) estão entre as doenças mais prevalentes da atualidade, responsáveis por alta carga deletéria

sobre o paciente, e, conforme a população envelhece, encaminham-se para se tornar quadro comum nos serviços de saúde (Whiteford *et.al*, 2013).

Estudos mostram que os transtornos do SNC, especialmente os psiquiátricos, estão em vários casos associados a outras comorbidades (Moreira *et.al*, 2011; Boing *et.al*, 2012), incluindo muitas vezes dores agudas ou crônicas (Gonçalves & Kapczinski, 2008), o que leva não somente a polifarmácia, em boa parte dos casos, mas também a automedicação, prática que se mostra extremamente corriqueira, especialmente para tratar quadros dolorosos (Arrais *et.al*, 2016; Demétrio *et.al*, 2012; Gonçalves & Kapczinski, 2008), e que, quando não praticada de forma orientada ou racional, pode se tornar um risco para o paciente. Os Transtornos Mentais Comuns (TMC), caracterizados, sobretudo, por quadros depressivos e ansiosos (Paraná, 2014), afetam de 13 a 44% da população brasileira. Um estudo em nível mundial relata que 40,5% dos casos de doenças psiquiátricas respondem por quadros depressivos, 14,6% ansiedade, 7,4% esquizofrenia e 7,0% dos casos são relatados como transtorno afetivo bipolar. A carga deletéria ao indivíduo causada por tais morbidades, de curso crônico ou altamente comprometedor, equivale a 22,9% das limitações relacionadas a doenças no mundo todo, sendo a taxa mais alta entre todas as causas estudadas (Whiteford *et.al*, 2013). Isto sugere não só necessidade primordial do tratamento de tais doenças, mas também atenção às comorbidades.

Como boa parte dos transtornos do SNC é de curso crônico ou sujeito a recidivas, devemos considerar que tais diagnósticos afetam também a percepção de saúde por parte do paciente, podendo estar relacionados a um maior cuidado e busca por atendimento em saúde para as mais diversas queixas (Zackiewicz, 2002). Interessante mencionar que tais comportamentos são associados ao sexo feminino. De fato, há estudos demonstrando que as mulheres são mais afetadas por transtornos psiquiátricos, devido a fatores biológicos ou pressão social (Rocha & Werlang, 2013; Viana & Andrade, 2012; Lima *et.al*, 2008), e que há uma associação entre a busca de atendimento nos serviços de saúde, presença de TMC e sexo feminino (Lima *et.al*, 2008), evidenciando um maior autocuidado entre as mulheres, também associadas à prática de automedicação (Arrais *et.al*, 2016).

A automedicação é um comportamento previsto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), não somente pelo dado antropológico, mas também como recurso de apoio aos sistemas de saúde ao redor do mundo (WHO, 1998). Estudos de farmacoeconomia calculam que para cada R\$ 1,00 gasto em medicamentos isentos de prescrição (MIP's) se economiza R\$ 7,00 ao sistema de saúde, além de desafogar a rede poupando atendimentos a casos menos

graves, somando estes dados à Declaração de Direitos do Paciente da *World Medical Association*, que preconiza que todas as pessoas tem direito a educação em saúde para ter o discernimento necessário para fazer escolhas corretas no cuidado da própria saúde (Rodrigues, 2017). Entretanto, vários estudos apontam a automedicação como um problema de saúde pública, responsável por agravos relacionados a reações adversas e resultando em internações hospitalares (Arrais *et.al*, 2016). Por este motivo, é necessário contextualizar a automedicação como uma medida que, orientada por profissionais de saúde capacitados, por meio da educação do paciente com relação à própria saúde, pode se tornar uma forma segura de autocuidado.

Considerando que pessoas portadoras de transtornos do SNC podem ter propensão à automedicação por meio de MIP's, e que a anulação desta prática é inviável do ponto de vista social e econômico, é relevante considerar a orientação a respeito das possíveis interações medicamentosas entre os medicamentos de uso crônico e os de uso eventual adquiridos sem prescrição. Neste sentido, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão das possíveis interações medicamentosas entre os fármacos que atuam no SNC mais comumente utilizados e aqueles relacionados como sendo, possivelmente, os mais usados em automedicação, e, a partir dos dados levantados, elaborar um instrumento de consulta rápida para prescritores da rede pública sintetizando as potenciais interações medicamentosas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram coletadas informações em bases de dados e literatura específicas, sobre interações medicamentosas entre fármacos que atuam no SNC (para fins deste artigo, doravante FarmSNC) e MIP's. A pesquisa foi realizada nas bases: *Micromedex*, *Drugs* e *Medscape*. Além disso, foram usados os guias *Drug Interaction Facts* (Tatro, 2015) e Formulário Terapêutico Nacional (Brasil₁, 2010).

Critérios de seleção dos FarmSNC: consultou-se a lista de substâncias sujeitas a controle especial da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Porto Alegre (REMUME-POA), que foi atualizada em 2016 (Porto Alegre, 2016). A indicação terapêutica destes fármacos foi confirmada no Formulário Terapêutico Nacional (Brasil₁, 2010), e em diretrizes terapêuticas brasileiras específicas para: transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, transtorno depressivo maior e distímia, transtornos ansiosos e insônia (Brasil₂, 2016; Brasil₃, 2013; Bacelar & Pinto, 2013; Versiani, 2008; Fleck, 2003). Para os fins desta pesquisa não

foram incluídos fenitoína e fenobarbital, indicados na rede municipal apenas como antiepilépticos, sem uso no tratamento de transtornos psiquiátricos.

Critérios de seleção dos MIP's: foram selecionados os medicamentos mais bem posicionados, em valor de venda, no Guia Interfarma 2017, o que configura uma demanda relativamente alta por tais medicamentos. A Interfarma é uma associação, segundo descrito em seu *site* na internet, “*composta por laboratórios nacionais e internacionais de pesquisa e uma start up*” (Interfarma, 2018), que anualmente apresenta um *ranking* de venda (em valores monetários) de medicamentos. A escolha por essa fonte de dados se deu por não se encontrar disponível uma relação dos MIP's mais consumidos, por unidades vendidas, pela população brasileira. Para minimizar o viés que essa fonte pode trazer à pesquisa, utilizou-se complementarmente o estudo de Arrais *et. al.* (2016) sobre automedicação que destacava os MIP's mais encontrados na “Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de medicamentos (PNAUM)”. O artigo foi localizado por meio de busca nas bases *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Lilacs* utilizando a palavra-chave “automedicação”, sem restrição de idioma ou ano de publicação. As indicações terapêuticas dos MIP's foram pesquisadas nas bulas dos medicamentos e em diretrizes terapêuticas de sociedades médicas e protocolos do Ministério da Saúde e de manejo clínico para cefaléia, lombalgia e cervicalgia (ANVISA, 2013; Pinto *et.al*, 2009; Wagner *et.al*, 2009; Brazil *et.al*, 2001). A situação regulatória de venda (isenta de prescrição) foi confirmada na seção “Dizeres Legais” na bula do medicamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 11 FarmSNCs na REMUME-POA, pertencentes às classes terapêuticas dos agentes anticolinérgicos (antiparkinsonianos), ansiolíticos, antidepressivos, antiepilépticos e antipsicóticos (Quadro 1). Quanto aos MIP's foram identificadas 10 substâncias contidas em seis MIP's no *ranking* da Interfarma, e, além desses, a busca na literatura recuperou o uso por automedicação de paracetamol e fenilefrina (Arrais *et.al*, 2016); as características destes fármacos são apresentados no Quadro 2.

Quadro 1. Características dos fármacos indicados para doenças que afetam o SNC e disponíveis na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) de Porto Alegre. (2018).

Fármaco	Apresentação Disponível pela REMUME-POA	Classificação ATC Nível 2/Nível 3¹	Indicação Terapêutica em Psiquiatria²
Ácido valpróico	250 mg/mL – solução oral 250 mg – cápsula 500 mg – comprimido revestido	antiepilépticos/ antiepilépticos	transtorno afetivo bipolar
Amitriptilina	25 mg - comprimido	psicoanalépticos/ antidepressivos	transtorno depressivo maior e insônia
Biperideno	2 mg – comprimido	antiparkinsonianos/ agentes anticolinérgicos	distúrbios motores pelo uso de neurolépticos
Carbamazepina	200 mg/mL – suspensão oral 200 mg – comprimido	antiepilépticos/ antiepilépticos	transtorno afetivo bipolar
Clonazepam	2,5 mg/mL – solução oral	antiepilépticos/ antiepilépticos	transtorno de ansiedade
Clorpromazina	40 mg/mL – solução oral 25 mg – comprimido 100 mg comprimido	psicolépticos/ antipsicóticos	esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e outros transtornos psicóticos
Diazepam	5 mg – comprimido	psicolépticos ansiolíticos	transtorno de ansiedade generalizada e insônia transitória
Fluoxetina	20 mg – cápsula	psicoanalépticos / antidepressivos	transtorno depressivo maior, e transtornos de ansiedade, transtorno afetivo bipolar
Haloperidol	2 mg/mL – solução oral 1 mg – comprimido 5 mg – comprimido 50 mg/mL (decanoato) – solução injetável	psicolépticos/ antipsicóticos	esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e outros transtornos psicóticos agudos
Imipramina	25 mg – comprimido	psicoanalépticos/ antidepressivos	transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade
Lítio	300 mg – comprimido	psicolépticos/ antipsicóticos	transtorno afetivo bipolar

Fonte: ¹World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO, 2017). ²Brasil₂, 2016; Brasil₃, 2013; Bacelar & Pinto, 2013; Versiani, 2008; Fleck, 2003.

Observou-se que os fármacos do *ranking* da Interfarma são os mesmo encontrados no estudo sobre automedicação, com exceção da fenilefrina e paracetamol e, segundo Arrais *et.al.* (2016), são usados em quadros autolimitados, como resfriados, e sintomas dolorosos, independentemente da condição financeira do usuário.

Quadro 2. Características dos medicamentos isentos de prescrição mais vendidos (em valor monetário) e usados para automedicação e indicações associadas. (2018).

Fármacos ¹	Medicamentos ¹	Classificação ATC por fármaco (Nível 3) ²	Quadro Clínico Relevante Associado ³
Bicabornato de sódio + carbonato de sódio + ácido cítrico	Sal de Frutas ENO [®]	antiácido/ antiácido/ digestivos, incluindo enzimas	transtornos estomacais ácidos
Dipirona + butilbrometo de escopolamina	Buscopan Composto [®]	outros analgésicos e anti-piréticos/ antieméticos e antinauseantes	espasmos e cólica gastrointestinal
Dipirona + cafeína + clorfeniramina	Benegrip [®]	outros analgésicos e anti-piréticos/ psicoestimulantes/ anti-histamínicos para uso sistêmico	sintomas gripais
Dipirona + cafeína + isometepteno	Neosaldina [®]	outros analgésicos e anti-piréticos/ psicoestimulantes/ drogas para distúrbios gastrointestinais funcionais	cefaléias
Dipirona + cafeína + orfenadrina	Dorflex [®]	outros analgésicos e anti-piréticos/ psicoestimulantes/ relaxante muscular de ação central	lombalgia, cervicalgia
Ibuprofeno	Advil [®]	anti-inflamatório e antirreumático não esteróide	quadros dolorosos e febris
Paracetamol + clorfeniramina + fenilefrina ⁴	—	outros analgésicos e anti-piréticos/ anti-histamínicos para uso sistêmico/ descongestionantes nasais para uso sistêmico	sintomas gripais

Fonte¹Interfarma (2017).²World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO, 2017).³ANVISA (2013), Pinto *et.al.* (2009), Wagner *et.al.* (2009), Brazilet.*al.* (2001).

A pesquisa sobre interações medicamentosas nas bases de dados selecionadas não encontrou informações disponíveis sobre carbonato de sódio e ácido cítrico. Os resultados a seguir referem-se, portanto, à pesquisa conduzida com 10 substâncias contidas em MIP's e 11 FarmSNC.

Identificaram-se 58 possíveis interações, com distribuição heterogênea entre as cinco fontes de pesquisa. Vinte e três (39,65%) destas interações se repetiram em mais de uma fonte, somando um total de 102 resultados pesquisados. A maioria dos resultados repetidos (12 interações; 52,17%) aparece em duas fontes, e apenas quatro delas foram relatadas nas cinco fontes pesquisadas.

A distribuição das interações encontradas e as respectivas fontes utilizadas encontram-se na Tabela 1. Não foram encontrados relatos de interação entre o fármaco isometepteno e os FarmSNC selecionados para esta pesquisa.

Tabela 1. Distribuição dos resultados para a busca de interações medicamentosas entre medicamentos isentos de prescrição e FarmSNC. (2018)

Fonte ¹	Interações encontradas		Interações repetidas em outras fontes		Nível de gravidade mais encontrado	
	Nº	%	Nº	%	—	%
<i>Drug Interaction Facts</i>	11	10,78	11	100	10 'moderadas'	90,91
<i>Drugs</i>	36	35,29	21	58,33	41 'moderadas'	83,33
Formulário Terapêutico Nacional	8	7,84	8	100	8 'sem classificação'	100
<i>Medscape</i>	29	28,43	16	55,17	28 'requer monitoramento'	75,86
<i>Micromedex</i>	18	17,65	11	64,11	15 'importantes'	72,22
Total	102	99,99	—	—	—	—

Fonte¹: *Drugs* (2018), *Medscape* (2018), *Micromedex* (2018), Tatro (2015), Brasil₁ (2010).

Foram encontradas diferenças entre as categorizações de gravidade descritas nas bases e livros utilizados. O Formulário Terapêutico Nacional (Brasil¹, 2010) não explicita nenhum nível de gravidade para as interações pesquisadas, relatando, apenas, se a interação é bem documentada. A plataforma *Medscape* não descreve os riscos e os efeitos associados a sua classificação, que é: **grave** (sugerindo uso alternativo), **requer monitoramento**, e **leve/insignificante** (*Medscape*, 2018). As classificações encontradas nas demais fontes de pesquisa são descritas em termos de risco ao paciente e/ou manejo de seus efeitos.

De acordo com a introdução do livro *Drug Interaction Facts* (Tatro, 2015) a categorização das interações é apresentada como: “**maior** (risco de vida ou dano permanente), **moderado** (deterioração do status do paciente), e **menor** (pouco efeito ou incômodo)”. A descrição de todos os níveis de gravidade possíveis se encontra no rodapé da página virtual para cada interação pesquisada nas plataformas *Drugs*, que classifica:

maior: efeito de alta significância clínica: a combinação deve ser evitada, pois os riscos superam os benefícios; **moderado:** efeito clínico moderado: a combinação destes medicamentos pode ocorrer em situações especiais; e **menor:** efeito de pouca significância clínica. O risco da interação deve ser avaliado e um plano de monitoramento instituído (*Drugs*, 2018);

e *Micromedex*, onde as categorias encontradas foram:

contraindicada: os medicamentos são contraindicados para uso concomitante; **importante:** a interação apresenta perigo à vida e/ou requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; **moderada:** a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requer uma alteração no tratamento; **secundária:** a interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento; e por último a interação pode ser **desconhecida** (*Micromedex*, 2018).

Em praticamente todas as fontes de informações sobre as interações medicamentosas, recomenda-se avaliar o risco da interação e elaborar um plano de monitoramento para que se possa conhecer e intervir quando necessário (*Drugs*, 2018; *Medscape*, 2018; *Micromedex*, 2018, Tatro, 2105).

3.1. Guia de Consulta Rápida

Para o material de consulta proposto (Figura 1), buscou-se homogeneizar e interligar as categorias de gravidade, considerando o número de fontes de informação que apresentaram a mesma interação classificada com gravidade equivalente, e quando houve diferença, selecionou-se a de melhor evidência, designada nas bases como “as mais documentadas”. Elaborou-se, então, uma classificação única sumarizando os dados encontrados nas cinco fontes de pesquisa utilizadas, que está descrita no Quadro 3.

As manifestações clínicas de cada interação também foram agrupadas em sete categorias distintas, de acordo com as descrições e embasamento farmacológico encontrados nas bases de dados e livros consultados: risco de sangramento, efeitos adrenérgicos, síndrome serotoninérgica, sedação, efeitos anticolinérgicos, risco de toxicidade, e perda de efeito. Foi observado que a interação entre dois medicamentos selecionados pode manifestar até três efeitos clínicos diferentes, e cada uma destas manifestações foi classificada individualmente quanto à gravidade.

Quadro 3. Equivalência das classificações de risco entre as diferentes fontes de pesquisa (2018)

Fonte ¹	Classificação		
	Importante	Moderada	Leve
<i>Drug Interaction Facts</i>	Risco de vida ou dano permanente	Deterioração do status do paciente	Pouco efeito ou incômodo
<i>Drugs</i>	Efeito de alta significância clínica. A combinação deve ser evitada pois os riscos superam os benefícios	Efeito clínico moderado. A combinação destes medicamentos pode ocorrer em situações especiais	Efeito de pouca significância clínica. O risco da interação deve ser avaliado e um plano de monitoramento instituído.
<i>Medscape</i>	Recomenda uso alternativo	–	–
<i>Micromedex</i>	Perigo à vida e/ou requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves	Exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requer uma alteração no tratamento	Efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.

Fonte¹: *Drugs*(2018), *Medscape* (2018), *Micromedex* (2018), Tatro (2015).

Figura 1. Guia de interações medicamentosas entre fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central e medicamentos isentos de prescrição comumente utilizados - 2018

Fármacos	Fenilefrina	Dipirona	Ibuprofeno	Clorfeniramina	Orfenadrina	Escopolamina	Cafeína	Paracetamol	
Amitriptilina	M	I	I	I	M	M	M		
Fluoxetina		I	I*	A.A.;I*	I	M	M		
Imipramina	M	I	I	I	M	M	M		
Lítio	D.V.L	I*	I	M	M		ret.;M	M	
Clorpromazina	M	M		M	M	M	D. Cl; M	D. Cl; M	
Haloperidol	M			M	M	M	D.H; M	D.H; M	
Clonazepam	M			M	M		L	A. Mt; L	D. P; L
Diazepam				M	M		L	A. Mt; L	D. P; L
Biperideno	M			M	M	M		D.Pab;L	
Ác. Valpróico				M	M			A. Mt; L	D. P; L
Carbamazepina			D.C.;L	M	M			A. Mt; M	D. P; L

I: Importante; L: Leve; M: Moderada. *: Classificação segundo Micromedex, mais grave que em outras fontes. **AA**: Aumenta conc. AINE (inibe metabolismo); **A.Mt**: Aumenta conc. metabólitos tóxicos(induz metabolismo);**D.A**: Diminui conc. AINE (induz metabolismo); **D.C**: Diminui conc. Carbamazepina (induz metabolismo); **D.Cl**: Diminui efeito. da Clorpromazina (interfere na absorção); **D.H**: Diminui efeito do. Haloperidol; **D.P**: Diminui com. Paracetamol (induz metabolismo); **D.Pab**: Diminui conc. Paracetamol (interfere na absorção); **D.V**: diminuição da vasoconstrição causada pela Fenilefrina; **ret.**: aumento da conc. Lítio se retirada da cafeína habitual

LEGENDA DE CORES

	sedação ou depressão do SNC ou efeitos antihistaminérgicos
	risco de sangramento
	efeitos anticolinérgicos
	síndrome serotoninérgica
	risco de toxicidade - inibe metabolismo de AINE ou induz metabolismo de paracetamol ou diminui excreção de lítio
	perda de efeito - induz metabolismo de AINE ou paracetamol, ou interferência anticolinérgica ou efeito incerto sobre sedação ou excreção de lítio aumentada
	efeitos adrenérgicos com aumento de risco cardiovascular.

Este material foi idealizado para consulta rápida em atendimento ambulatorial. Algumas das interações encontradas são descritas somente para a administração intravenosa dos fármacos pesquisados. Quando o risco de interação permanece em sua administração oral, mesmo reduzido, esta foi incluída no material de consulta. As interações com bicarbonato de sódio, porém, não estabelecem paralelo com a quantidade de fármaco presente no MIP ou não foram consideradas clinicamente relevantes, sendo pobremente justificadas e excluídas do material informativo, apesar de constarem na contagem dos resultados encontrados.

3.1.1 Interações ‘Importantes’

As interações classificadas com “importantes” foram relatadas com nível de gravidade equivalente na maioria das fontes, e podem promover risco de síndrome serotoninérgica, aumento do risco de sangramento, aumento dos efeitos adrenérgicos ou risco de toxicidade – este último é classificado como “importante” principalmente em casos de toxicidade de lítio.

Síndrome serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica foi indicada como possível para as interações amitriptilina-clorfeniramina e fluoxetina-clorfeniramina. Nos dois casos, ambos os fármacos envolvidos inibem a recaptação de serotonina, causando efeito aditivo, cuja manifestação sintomática varia em nível de gravidade e se instala dentro de 24 horas da administração de substâncias serotoninérgicas em excesso. Pacientes graves buscam atendimento, geralmente, dentro de seis horas, apresentando sintomas como hipertermia, hipertensão, taquicardia, hiperreflexia, mioclonias, diarreia, agitação, confusão e delírio, podendo evoluir para rabdomiólise, falência renal, convulsão, acidose metabólica, coagulação intravenosa disseminada, coma e morte. (*Micromedex*, 2018; Volpi-Abadie, Kaye & Kaye, 2013; Frank, 2008).

A taxa de mortalidade descrita para esta manifestação é de 2% a 12% mas, se tratada, a recuperação ocorre dentro de 24 horas (Frank, 2008). O primeiro passo para o tratamento é a suspensão de qualquer substância ou medicamento suspeito, independente da gravidade do quadro, e em casos leves pode ser a única medida necessária. Tais quadros leves se manifestam como agitação, mioclonias e leve hiperreflexia, ansiedade, tremores e calafrios e leve hipertensão, e são geralmente confundidos com efeitos adversos e, portanto, não tratados (Volpi-Abadie, Kaye & Kaye, 2013).

Apesar da possibilidade da síndrome serotoninérgica se manifestar em monoterapia, estes casos são menos graves, sendo preocupantes aqueles relacionados a interações medicamentosas (Frank, 2008). Para que se planeje um monitoramento destas manifestações é recomendado que prescritores e profissionais de saúde em geral suspeitem de síndrome serotoninérgica sempre que houver a possibilidade conhecida de interação no tratamento do paciente, e que, na apresentação de sintomas, seja feito o levantamento sobre medicamentos não prescritos e suplementos em uso atual ou recente pelo paciente (*Micromedex*, 2018; Volpi-Abadie, Kaye & Kaye, 2013; Frank, 2008).

Sangramento

O uso concomitante de amitriptilina-ibuprofeno, fluoxetina-ibuprofeno, imipramina-ibuprofeno, amitriptilina-dipirona, fluoxetina-dipirona e imipramina-dipirona pode favorecer o risco de sangramento. As interações com ibuprofeno foram relatadas em todas as fontes de pesquisa, com nível de gravidade equivalente à importante ou moderado, enquanto as interações com dipirona foram encontradas em apenas duas das fontes de busca utilizadas devido a sua proibição em diversos países (*Micromedex*, 2018; Brasil₁, 2010).

Casos de sangramento relacionados a antidepressivos são considerados incomuns e classificados às vezes como moderados (Yuan, Tsoi & Hunt, 2006), contudo há suspeitas de subnotificação destes eventos (Gahr *et.al*, 2015). Sabe-se, pois, da gravidade das consequências desta manifestação, incluindo a possibilidade de desfechos fatais, especialmente em populações idosas, polimedicadas, em tratamento contínuo com anticoagulantes ou anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e com histórico de sangramento (Yuan, Tsoi & Hunt, 2006). Substâncias com alta (fluoxetina) e moderada (amitriptilina e imipramina) afinidade por receptores serotoninérgicos diminuem a agregação plaquetária mesmo em pouco tempo de uso (Wang *et.al*, 2014), facilitando o sangramento em lesões pré-existentes, como feridas cirúrgicas, e em pacientes em tratamento após acidente vascular cerebral (AVC) e com histórico de úlceras gástricas (Gahr *et.al*, 2015).

O aumento da secreção ácida no estômago, causada pela atividade serotoninérgica dos antidepressivos, e a redução na camada protetora de muco gastroprotetora, causada pela inibição da cicloxigenase1 (COX-1) por parte dos AINEs, promove grande aumento no risco de sangramento no trato gastrointestinal superior (TGIS) quando fármacos destas duas classes são utilizados em conjunto. A interação fluoxetina-ibuprofeno também resulta, segundo as bases pesquisadas, em risco de toxicidade de ibuprofeno, cuja metabolização é diminuída pela fluoxetina (Gahr *et.al*, 2015). Este mecanismo de interação também foi classificado como

grave por contribuir diretamente com o risco de sangramento, especialmente no TGIS, que aumenta em até 12 vezes para a associação destes dois fármacos (Yuan, Tsoi & Hunt, 2006).

Quanto ao risco de hemorragia intracraniana, é relatado que este é aumentado mesmo em pacientes que tratam depressão pós-AVC com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) isoladamente, elevando a tendência de morte neste grupo de pacientes (Mortensen *et.al*, 2013), e que a interação entre AINEs e qualquer classe de antidepressivos aumenta ainda mais este risco em apenas 30 dias de tratamento (Shin *et.al*, 2015). É importante ressaltar que o risco de sangramento causado por estas interações é aumentado, e especialmente grave, em populações específicas; de pacientes polimedicados, idosos ou que tenham histórico de sangramento gastrointestinal prévio (Yuan, Tsoi & Hunt, 2006). Para prevenção desta interação é necessário definir se o paciente faz parte da população de risco, caso em que a monitorização da terapia e de sintomas deve ser mais constante, e em todos os casos deve-se atentar para medicamentos em uso concomitante e esclarecer o risco da automedicação com AINEs, recomendando, quando possível, o uso de outros analgésicos (Micromedex, 2018).

Efeitos adrenérgicos

A exacerbação de efeitos adrenérgicos foi descrita para as interações amitriptilina-fenilefrina e imipramina-fenilefrina, desencadeada pela adição de mecanismos adrenérgicos. O estímulo noradrenérgico provocado por estes antidepressivos tricíclicos (ADT), inibindo a recaptação de noradrenalina, (ANVISA, 2013), em conjunto com o efeito vasopressor da fenilefrina, um simpatomimético alfa-adrenérgico, resultam em efeitos potencialmente graves, incluindo tremores, dor no peito, arritmia e hipertensão prolongada e severa (Micromedex, 2018).

Tais efeitos foram considerados importantes repetidamente nas fontes de pesquisa, devido ao potencial risco à vida, e foram atribuídos a esta interação medicamentosa quando da administração intravenosa da fenilefrina, utilizada especialmente como adjuvante em anestesiologia (Boakes *et.al*, 1973). Não há, no entanto, dados na literatura relatando ou comprovando a ocorrência de tais efeitos e interações quando a fenilefrina é administrada por via oral. As apresentações comerciais contem baixas concentrações deste fármaco, que sofre metabolismo de primeira passagem quando administrado por esta via, reduzindo sua biodisponibilidade. Apesar disso, medicamentos contendo fenilefrina são contraindicados para pacientes hipertensos, e amitriptilina e imipramina tem recomendação de uso cauteloso em pacientes com alterações cardiovasculares (ANVISA, 2013). Em consideração a estas

recomendações, à imprevisibilidade da interação, e o potencial fatal de tais efeitos, optou-se por manter a interação categorizada como importante, e recomenda-se a advertência ao paciente em uso concomitante destes medicamentos.

Intoxicação por Lítio

As interações que aumentam o risco de toxicidade, de um ou ambos os fármacos, consideradas “importantes” compreendem, além da já citada interação fluoxetina-ibuprofeno, cuja toxicidade influencia no risco de sangramento, as interações lítio-dipirona e lítio-ibuprofeno, que podem induzir a níveis tóxicos do FarmSNC. Os AINEs reduzem a taxa de filtração glomerular e a excreção de sódio, que estando alteradas, reduzem a excreção do lítio, que é eliminado em sua quase totalidade por livre filtração, sendo reabsorvido com o sódio no túbulo renal (Brater, 1999, Timmer & Sands, 1999). O lítio possui janela terapêutica estreita, devendo ser monitorizado de acordo com o nível sérico – litemia – ao menos semestralmente. (Brasil, 2016). No entanto, as manifestações de toxicidade se apresentam em níveis séricos variados, e mesmo em concentrações consideradas terapêuticas, especialmente em intoxicações crônicas (Timmer & Sands, 1999).

Apesar disso, recomenda-se que a litemia seja avaliada em quatro a cinco dias após o início de um tratamento com AINEs, caso esta seja necessária, e que a dose de lítio seja ajustada conforme o risco (Hersh & Moore, 2015). Os efeitos da interação medicamentosa com AINEs tendem a se manifestar em pacientes em uso crônico de lítio, que apresentam acumulação intracelular e intracerebral do fármaco devido a suas características farmacocinéticas. Por este motivo as manifestações clínicas em intoxicações de cunho crônico podem parecer incongruentes à litemia, que se mostra útil somente para avaliar a intoxicação de casos agudizados em seu início (Hassan *et.al*, 2013). O tratamento é determinado pelos sintomas, que incluem diarreia, náusea, vômito, hipersalivação, fraqueza muscular, tremores, problemas de marcha e de fala, mioclonias, nistagmo, confusão, síncope, e convulsões, podendo evoluir para falência renal, coma e morte, sendo a hemodiálise muitas vezes necessária (Timmer & Sands, 1999). Relatos deste tipo de interação provêm de atendimento hospitalar (Hersh & Moore, 2015), e a possibilidade deste quadro ser causado por automedicação alerta para a necessidade de orientação a pacientes em uso continuado de lítio a aos prescritores e demais profissionais da saúde com os quais eles entram em contato.

3.1.2. Interações ‘Moderadas’

Foram consideradas “moderadas” todas as interações que podem causar aumento da sedação e de efeitos anticolinérgicos, juntamente com algumas interações passíveis de aumento nos efeitos adrenérgicos, perda de efeito e risco de intoxicação.

Sedação

A possibilidade de aumento da sedação ou de depressão do SNC foi relatada para as interações de todos os FarmSNC pesquisados, à exceção do biperideno, com a clorfeniramina, e para as interações de ácido valpróico, amitriptilina, carbamazepina, clonazepam, diazepam, fluoxetina e lítio com orfenadrina. Tais efeitos só foram relatados para estas interações em duas bases de dados, considerados em todos os casos com grau de gravidade moderado ou equivalente (*Drugs*, 2018; *Medscape*, 2018). O efeito sobre o receptor histaminérgico H1 pela ação da clorfeniramina, antagonista histaminérgico H1 de primeira geração (Ng *et.al*, 2004), e da orfenadrina, derivado histaminérgico (Desaphy *et.al*, 2009), causa sedação e potencializa os efeitos depressores de outros fármacos (Barkin R. & Barkin D., 2001). Todos os FarmSNC envolvidos nesta interação são associados a efeitos adversos de sonolência e/ou sedação, devido a seus mecanismos histaminérgicos, serotoninérgicos ou gabaérgicos (*Micromedex*, 2018).

O risco de depressão respiratória, mesmo com a potencialização promovida pelo anti-histamínico, é pequena e associada à sobredosagem (Horsfall & Sprague, 2017). A sonolência excessiva, no entanto, pode se manifestar em letargia e falta de atenção, e está associada a dificuldade em realizar atividades diárias, baixo rendimento no trabalho, acidentes de trânsito, quedas com possíveis fraturas e aspiração causada por problemas de deglutição; as duas últimas mais propensas a ocorrer em idosos (Dhingra *et.al*, 2015). Portanto, é necessário alertar aos pacientes sobre a possibilidade de interação, que pode incorrer em alterações na rotina, e aos profissionais que os acompanham, pois a excessiva sonolência pode interferir na adesão ao tratamento, e um ajuste na dose do medicamento prescrito pode ser necessário (*Drugs*, 2018).

Efeitos anticolinérgicos

A exacerbação de efeitos anticolinérgicos foi relatada nas interações entre os FarmSNC amitriptilina, biperideno, clorpromazina, haloperidol e imipramina, e os MIP's contendo clorfeniramina, orfenadrina e escopolamina, e foi classificada com gravidade moderada ou equivalente nas quatro fontes de pesquisa em que foram encontrados resultados para estas interações (*Drugs*, 2018; *Medscape*, 2018; *Micromedex*, 2018; Tatro, 2015).

Todos os fármacos supracitados possuem diferentes graus de atividade anticolinérgica. A adição de seus mecanismos pode causar sintomas como visão turva, midríase, hiperreflexia, agitação, taquicardia, hipertensão ou hipotensão, hipertermia, retenção urinária, diminuição ou ausência de ruídos intestinais e íleo paralítico. O paciente deve ser avisado da possibilidade desta interação e orientado a reconhecer os sintomas caso esta não possa ser evitada (*Drugs*, 2018).

Os sintomas mais característicos da exacerbação de atividade anticolinérgica são a diminuição de ruídos intestinais, retenção urinária e midríase, e devem ser usados pelo paciente para orientar-se pela busca de atendimento, e pelos profissionais de saúde para distinguir de outros quadros, como síndrome serotoninérgica ou desordem psiquiátrica aguda (Kemmerer, 2007).

Efeitos adrenérgicos

As interações clorpromazina-fenilefrina e biperideno-fenilefrina foram relatadas apenas uma vez cada nas fontes de pesquisa, e classificadas para moderado efeito adrenérgico. A interação com biperideno pode levar a hipertensão e taquicardia (*Drugs*, 2018), e a interação com clorpromazina aumenta o risco de morte súbita por arritmia, (*Medscape*, 2018). Biperideno é recomendado para uso cauteloso em pacientes com arritmia, enquanto a clorpromazina tem sido associada a eventos de morte súbita cardiovascular sem mecanismo associado (*Micromedex*, 2018).

Apesar do desfecho grave proporcionado por ambos os quadros, não há evidências farmacológicas ou epidemiológicas o bastante para que tais interações sejam consideradas importantes, de modo que continuaram classificadas como “moderada” no material de consulta produzido por esta pesquisa (*Drugs*, 2018; *Micromedex*, 2018). De qualquer forma, essa informação serve de sinalizador para a possibilidade de ocorrência desta interação.

Perda de efeito

Moderada perda de efeito foi relatada para as interações amitriptilina-fenilefrina, clonazepam-fenilefrina, imipramina-fenilefrina, clorpromazina-fenilefrina, haloperidol-fenilefrina, clorpromazina-orfenadrina, haloperidol-orfenadrina, clorpromazina-escopolamina, haloperidol-escopolamina, amitriptilina-cafeína e lítio-cafeína; todos casos em que o MIP causa diminuição do efeito do FarmSNC. As interações de amitriptilina, clonazepam, clorpromazina, haloperidol e imipramina com fenilefrina, e amitriptilina-cafeína foram classificadas desta forma em uma das bases de dados devido aos efeitos incertos sobre a

sedação pela associação de um alfa-adrenérgico ou estimulante do SNC a fármacos de conhecido efeito sedativo, podendo prejudicar o paciente quando tal efeito é pretendido na terapia (*Medscape*, 2018).

O efeito anticolinérgico da orfenadrina causa diminuição do esvaziamento gástrico, retardando a absorção de clorpromazina e proporciona aumento de seu metabolismo pela parede intestinal. Este efeito é relatado como tendo início lento e, portanto, mais prejudicial para terapias contínuas com ambos os fármacos (*Micromedex*, 2018), o que não seria o caso de uso por automedicação.

Porém o efeito anticolinérgico da escopolamina e da orfenadrina também produz sintomas psicóticos e cognitivos, antagonizando o efeito clínico de clorpromazina e haloperidol, não sendo recomendado o uso repetido destes fármacos em pacientes que fazem tratamento contínuo com antipsicóticos, especialmente para esquizofrenia (Koola, 2018; Barak & Weiner, 2011).

A interação lítio-caféina foi considerada importante para o uso crônico de caféina e moderada quando em uso esporádico, como ocorre com o uso de MIP's contendo caféina (*Drugs*, 2018; *Micromedex*, 2018, Tatro, 2015). O uso das duas substâncias em conjunto é possível, mas o paciente deve ser avisado desta interação, pois em caso de tratamento com medicamentos contendo caféina o efeito do lítio pode ser diminuído, devido à excreção aumentada causada pelo efeito diurético da caféina (Malhi *et.al.*, 2012).

Possibilidade de intoxicação

As intoxicações passíveis de ocorrer nas interações medicamentosas lítio-caféina e carbamazepina-paracetamol foram consideradas moderadas. A interação entre lítio e caféina pode levar a níveis tóxicos do FarmSNC no momento em que a caféina é retirada do tratamento ou reduzida na dieta, quando ocorre a diminuição da diurese causada pela mesma, e do *clearance* de lítio (Malhi *et.al.*, 2012). Caso a terapia com lítio seja determinada durante o uso de caféina, quando esta for retirada a dose de lítio poderá necessitar de ajuste, para não incorrer em toxicidade (*Micromedex*, 2018).

A interação entre carbamazepina e paracetamol, por sua vez, pode causar hepatotoxicidade por ação do anticonvulsivante sobre o metabolismo do analgésico. Tal interação foi relatada em todas as fontes de pesquisa e considerada moderada – na maioria dos casos –, leve, ou sem classificação. A carbamazepina induz o metabolismo do paracetamol, mas uso de doses terapêuticas em pacientes com bom aporte nutricional não apresenta riscos,

que aumentam com o uso crônico ou sobredose de um dos dois fármacos, podendo levar à falência hepática com poucos sintomas. A orientação ao paciente psiquiátrico, contudo, deve ser cautelosa, visto que muitos relatos de intoxicação por paracetamol decorrem de tentativas de suicídio (*Micromedex*, 2018).

3.1.3. Interações ‘Leves’

As interações classificadas como “leves” compreendem perda de efeito e toxicidade.

A interação carbamazepina-ibuprofeno, categorizada como perda de efeito, resulta em diminuição dos níveis séricos de carbamazepina pela indução da enzima CYP3A4 causada pelo ibuprofeno. Esta interação foi relatada em apenas uma base de dados e também sugere inibição da CYP2C9 pela carbamazepina, elevando ligeiramente os níveis séricos de ibuprofeno, sem que este efeito tenha sido descrito como risco de toxicidade (*Medscape*, 2018).

O efeito estimulante da cafeína antagoniza os efeitos sedativos e ansiolíticos dos benzodiazepínicos nas interações clonazepam-cafeína e diazepam-cafeína, que foram relatadas em apenas uma base de dados, como leve ou insignificante (*Micromedex*, 2018), assim como a interação lítio-fenilefrina, que resulta em diminuição do efeito vasopressor da fenilefrina (*Medscape*, 2018). Recomenda-se orientação ao paciente sobre os possíveis desfechos e alternativas de tratamento para evitá-los.

A interação biperideno-paracetamol foi relatada em apenas uma das fontes de pesquisa. O efeito anticolinérgico do biperideno retarda o esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, a absorção do paracetamol, resultando em leve diminuição do efeito (*Drugs*, 2018). Foi relatado leve perda de efeito do paracetamol também para as interações com os FarmSNC ácido valpróico, carbamazepina, clonazepam e diazepam, devido à indução enzimática da CYP450 promovida por estes, aumentando o metabolismo do analgésico (*Medscape*, 2018). Por efeito deste mecanismo, as interações ácido valpróico-paracetamol, clonazepam-paracetamol e diazepam-paracetamol foram relacionadas a um leve aumento no risco de hepatotoxicidade devido à elevação nos níveis do metabólito tóxico do paracetamol (*Medscape*, 2018).

3.2. Limites do estudo

Várias vezes a classificação de gravidade para uma mesma interação diferiu entre as fontes de pesquisa. Algumas classificavam a interação com base na classe farmacológica ou no mecanismo de ação ao invés de demonstrar evidências individualizadas para os fármacos em questão. A interação entre paracetamol e carbamazepina, por exemplo, foi relatada em todas as fontes de pesquisa, classificada como moderada na maioria delas. Esta interação foi classificada como leve apenas por uma base de dados, a única a relatar a interação de paracetamol com os outros FarmSNC, classificando todas como leves ou insignificantes. Por meio destas informações não é possível julgar se a indução enzimática promovida pela carbamazepina é mais significativa que a de outros fármacos, e se a interação que ocorre com eles oferece realmente menor, ou se a classificação sofreu um viés.

As evidências utilizadas pelas bases de dados para justificar as interações eram na maioria das vezes antigas. Considerando que na prática profissional estas bases de dados são mais usadas para consulta que os artigos científicos, apenas os casos mais graves ou pobremente justificados foram revistos na literatura em busca de novas evidências. Apesar de não encontrar-se discrepância entre as informações revistas, sugerindo atualização adequada das bases de dados, este tratamento não foi dispensado a todas as interações por fugir da intenção do estudo de propagar informação de fácil acesso.

A escolha dos fármacos pelo *ranking* de lucro em valor monetário e pela relação de medicamentos dispensados pelo serviço municipal engloba boa parte dos fármacos utilizados em automedicação e em doenças do SNC, mas não corresponde necessariamente ao total deles, aos que carecem de maior atenção por terem desfechos mais graves, ou que se apresentam em novas evidências e diretrizes terapêuticas já reconhecidas na rotina clínica. Assim, os pacientes com maior poder de compra que podem e, mais frequentemente, utilizam medicamentos não relacionados na REMUME-POA, e que também tenham maior acesso à compra de medicamentos para automedicação, podem não ser beneficiados por esta pesquisa.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos isentos de prescrição são assim categorizados por serem considerados minimamente seguros para a maioria da população e por serem idealizados para uso por curto

tempo. Tal segurança permite ao paciente o tratamento de quadros leves e autolimitados sem avaliação ou supervisão médica ou odontológica, com base em sua própria cultura e conhecimentos prévios sobre sua saúde e seu corpo. Este comportamento de autocuidado é natural e instintivo, e, não podendo ser suprimido, é absorvido pelo sistema de saúde como componente de uma etapa inicial do processo de restabelecimento do bem estar, antes de o paciente ser atendido pela rede e na esperança de que muitos destes atendimentos possam ser evitados, nos casos em que não são realmente necessários, diminuindo custos (Rodrigues, 2017). Nessa perspectiva, parece inconcebível a existência de casos de internação hospitalar com cuidados intensivos causados pelo uso indiscriminado dos MIP's que deveriam evitar maiores gastos ao sistema.

Para evitar tais situações é imprescindível que o paciente seja educado para o uso correto e os riscos do uso de medicamentos quando da existência de outra terapia farmacológica ou doenças de base. No Brasil, o processo de autocuidado sempre passa, em algum momento, pelas drogarias (Arrais *et.al.* 2016), Portanto, é mais que urgente que estas sejam compreendidas como um serviço de saúde, a estar sob a responsabilidade de um profissional de saúde designado para isso e que compreenda a importância da sua orientação.

A população ao qual foi direcionada a pesquisa é um componente representativo no consumo de cuidados à saúde, e que, por diversos fatores, deverá aumentar em número em um futuro próximo (Whiteford *et.al.*, 2013). Tais pacientes crônicos muitas vezes têm uma relação particular com seu estado de saúde. Isso pode se traduzir em maior ou menor cuidado e informação sobre medicamentos e sobre seu estado clínico (Zackiewicz, 2002). No caso específico do paciente psiquiátrico, o uso de medicamentos, controlados ou não, pode ser perigoso, levando em conta momentos de impulsividade ou depressão com possível idealização suicida ocasionada pelos transtornos. Por este motivo o material informativo aqui sugerido é voltado para profissionais de saúde, em especial para os médicos responsáveis pela prescrição e acompanhamento destes pacientes, mas também serve de alerta para farmacêuticos que dispensam MIPs.

O farmacêutico é o profissional em maior contato com medicamentos, seus efeitos, interações e efeitos adversos, e vem sendo valorizado por disseminar o uso racional de medicamentos por meio da educação dos pacientes. Em casos de automedicação na farmácia comunitária, o farmacêutico poderia e deveria alertar sobre todos os riscos aqui discutidos. Porém, não só o farmacêutico tem pouco aporte para desempenhar esta tarefa no local de trabalho, como também não possui, na maioria das vezes, o preparo adequado que uma

orientação a um paciente tão específico, como o psiquiátrico, exige. Se por um lado os profissionais de saúde de modo geral necessitam ser alertados sobre estas interações medicamentosas, o farmacêutico necessita maior capacitação a respeito da população, das doenças e dos comportamentos que podem interferir no uso de medicamentos.

A maioria das interações aqui apresentadas pode ser evitada ou manejada por orientações simples, como a troca do MIP ou do horário de administração e somente casos especiais necessitam supervisão médica e ajuste de dose do FarmSNC, ou acompanhamento de uma interação que não possa ser evitada. A possibilidade de evitar maiores problemas com medidas tão simples alerta para a necessidade urgente de divulgação das informações sobre medicamentos, utilizando-se de conversas, estudos e materiais como o que foi aqui apresentado.

Espera-se que este tipo de atitude acompanhe e seja padrão para novas gerações de farmacêuticos, e que esta recente aproximação com o paciente favoreça a capacitação para o cuidado clínico em populações especiais.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Bulário Eletrônico. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>>. Acesso em: 20 de maio de 2018.
2. Arrais PSD, Eneida M, Dal Pizzol TS, Ramos LR, Serrate SM, Luiza VL, Urruth NLT, Rocha MF, Oliveira MA, Dâmaso AB. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*. 50 (2):1 – 11, 2016.
3. Bacelar A, Pinto Jr. LR. Associação Brasileira do Sono. Insônia: do diagnóstico ao tratamento: III Consenso Brasileiro de Insônia. São Paulo: Omnifarma, 2013;
4. Barak S, Weiner I. The M1/M4 preferring agonist xanomeline reverses amphetamine-, MK801- and scopolamine-induced abnormalities of latent inhibition: putative efficacy against positive, negative and cognitive symptoms in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 14(9): 1233 – 1246, 2011.
5. Barkin RL & Barkin D. Pharmacologic management of acute and chronic pain: focus on drug interactions and patient-specific pharmacotherapeutic selection. *Southern Medical Journal*. 94 (8): 756 – 770, 2001.
6. Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, Barar FSK, Benedikter LT, Prichard BNC. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *British Medical Journal*. 1 (5849): 311 – 315, 1973.
7. Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres Kg, Peres MA. Associação entre depressão e doenças crônicas: estudo populacional. *Revista de Saúde Pública*. 46 (4): 617 – 23, 2012.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília, DF, 2010. 1135 p
9. Brasil. Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Brasília, DF. 30 de março de 2016.
10. Brasil. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Brasília, DF, 9 de abril de 2013.
11. Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, Fernades AR, Appel C, Maçaneiro CH, Ribeiro CH, Gomes C, Meirelles ES, Puertas EB, Landin E, Egypto EJP, Appel F, Dantas FLR, Façanha Filho FAM, Furtado GE, Carneiro Filho GS, Cecin HA, Defino HL, Carrete Jr. H, Natour J, Marques Neto JF, Amaral Filho JC, ProvenzaJR, Vasconcelos JTS, Amaral LLF, Vialle LRG, Masini M, Taricco MA, Brotto MWI, Daniel MM, Sposito M, Moraes OJS, Botelho RV, Xavier RM, Radominski SC, Daher S, Lianza S, Amaral SR, Antonio SF, Barros Filho TE, Viana U, Vieira VP, Ferreira WHR, Stump XMG. Diagnóstico e Tratamento das Lombalgias e Lombociatalgias. Projeto Diretrizes. 2001.
12. Brater DC. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Renal Function: Focus on Cyclooxygenase -2– Selective Inhibition. *The American Journal of Medicine*. 107 (6A): 65S – 70S, 1999.
13. Demétrio GS, Rodriguez GG, Traebert J, Piovezan AP. Prevalência de automedicação para tratamento de dor em município do sul do Brasil. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 41(3):54 – 59, 2012.

14. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, Costanza T, Gaudioso C, Delmas P, George Jr AL, Camerino DC. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain*. 142: 225 – 235, 2009.
15. Dhingra L, Ahmed E, Shin J, Scharaga E, Magnun M. Cognitive effects and sedation. *Pain Medicine*. 16 (1): s37 – s43, 2015.
16. *Drugs.com. Interactions Checker*. cp 2000-2018. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug_interactions.html>. Acessado em 9 de abril de 2018.
17. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 25 (2): 114 – 122, 2003
18. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Canadian Family Physician*. 54: 988 – 992, 2008.
19. Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Hiemke C, Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C. Risk of Bleeding Related to Selective and Non-selective Serotonergic Antidepressants: A Case/Non-case Approach Using Data from Two Pharmacovigilance Databases. *Pharmacopsychiatry*. 48 (1): 19 – 24, 2015.
20. Gonçalves DM, Kapczinski F. Prevalência de transtornos mentais em indivíduos de uma unidade de referência para Programa Saúde da Família em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 24 (9): 2043 – 2053, 2008.
21. Guia Interfarma 2017. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2017-interfarma.pdf>>. Acesso em 13 de novembro de 2017.
22. Hassan S, Khalid F, Alirhayim Z, Amer S. Lithium Toxicity in the Setting of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Medications. *Case Reports in Nephrology*. v 2013, 2013.
23. Hersh EV & Moore PA. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 36 (6): 739 – 744.
24. Horsfall JT & Sprague JE. The Pharmacology and Toxicology of the ‘Holy Trinity’. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 120 (2): 115 – 119, 2017.
25. *IBM Micromedex® Drug Interaction Checking* (versão eletrônica). *Truven Health Analytics*. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/>>. Acessado em 9 de abril de 2018.
26. Interfarma – Quem Somos. Disponível em: <[https://www.interfarma.org.br/quem-somos/interfarma - quem somos](https://www.interfarma.org.br/quem-somos/interfarma-quem-somos)>. Acesso em 8 de junho de 2018.
27. Kemmerer DA. Anticholinergic Syndrome. *Journal of Emergency Nursing*. 33(1): 76 – 78, 2007.
28. Koola MM. Anticholinergics to treat antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Time to avoid this practice. *Asian Journal of Psychiatry*. 31: 100 – 101, 2018.
29. Lima MCP, Menezes PR, Carandina L, Cesar CLG, Barros MBA, Goldaum M. Transtornos mentais comuns e uso de psicofármacos: impacto das condições socioeconômicas. *Revista de Saúde Pública*. 42 (4): 717 – 723, 2008
30. Malhi GS, Tanius M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 46 (3): 192 – 211, 2012.

31. Medscape. *DrugInteraction Checker*. cp 1994-2018. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>>. Acesso em 10 de abril de 2018.
32. Moreira 2011 Moreira JKP, Bandeira M, Cardoso CS, Scalon JD. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em uma população assistida por equipes do Programa Saúde da Família. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 60 (3): 221 – 226, 2011.
33. Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP; Andersen G. Post Stroke Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clinical Outcome Among Patients With Ischemic Stroke: A Nationwide Propensity Score–matched Follow-up Study. *Stroke*. 44 (2): 420 – 426, 2013
34. Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, Shek LPC. Central Nervous System Side Effects of First- and Second-Generation Antihistamines in School Children With Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparative Study. *Pediatrics*. 113 (2): e116 – e121, 2004.
35. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. Linha guia de saúde mental. - Curitiba: SESA, 2014. 56 p.
36. Pinto MEB, Wagner HL, Klafke A, Ramos A, Stein AT, Castro Filho ED, Pereira CF, Sarmiento E. Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. 2009.
37. Porto Alegre. Secretaria Municipal de Saúde. Coordenação de Assistência Farmacêutica. REMUME POA 2012. Atualizada em 2016. Disponível em: <http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/remumearquivo24.11.16site.pdf>. Acesso em 11 de novembro de 2017.
38. Rocha BS, Werlang MC. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. *Ciência & Saúde Coletiva*. 18 (11): 3291 – 3300, 2013.
39. Rodrigues AC. Uso de medicamentos isentos de prescrição e economias geradas para os sistemas de saúde: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Economia em Saúde*. 9(1): 128-36, 2017.
40. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee, J Park BJ. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *British Medical Journal*. 351: h3517, 2015.
41. Tatro DS. Drug Interaction Facts – the authority on drug interactions. ST Louis: Facts&Comparisons, 2015. 2560p.
42. Timmer RT & Sands JM. Lithium Intoxication. *Journal of the American Society of Nephrology*. 10 (3): 666 – 674, 1999.
43. Versiani M. Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. 2008
44. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of- Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 34:249 – 260, 2012.
45. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome. *The Ochsner Journal*. 13 (4): 533 – 540, 2013.
46. Wagner HL, Bareiro AOG, Stein AT, Castro Filho ED, Pereira CF, Ribeiro R. Cervicalgia: Tratamento na Atenção Primária à Saúde. Projeto Diretrizes. 2009.

47. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, Li SY, Luo JC, Wang SJ, Tang CH, Liu CJ, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lu CL. Short-Term Use of Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *American Journal of Psychiatry*. 171 (1): 54 – 61, 2014.

48. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJL, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 382: 1575 – 1586, 2013.

49. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultive Group on the role of the pharmacist. Geneva: World Health Organization, 1998.

50. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DD Index 2018. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_dd_index/>. Acessado em 08 de junho de 2018.

51. Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective Serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? *The American Journal of Medicine*. 119: 719 – 727, 2006.

52. Zackiewicz C. *Investigação das práticas de automedicação em pacientes crônicos sob terapia medicamentosa*. 2003. Rio de Janeiro. 90p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), fundação Oswaldo Cruz (Escola Nacional de Saúde Pública). Rio de Janeiro.

APÊNDICES

Fármacos	Fenilefrina	Dipirona	Ibuprofeno	Clorfeniramina	Orfenadrina	Escopolamina	Cafeína	Paracetamol
Amitriptilina	M ⁴ I ^{1,2,3,4}	I ³	I ³	I ³ M ^{1,4} M ²	M ⁴ M ^{2,4}	M ^{2,4}	M ⁴	
Fluoxetina		I ^{1,3}	I ^{*1,2,3,4,5} A.A.; I ^{*4}	I ³ M ²	M ²			
Imipramina	M ⁴ I ^{2,3,4}	I ³	I ⁴	M ⁴ M ²	M ²	M ⁴		
Lítio	D.V.L ⁴	I ^{*1,3}	I ^{1,2,3,4,5}	M ²	M ²		ret.; M ^{2,3,5} M ³	
Clorpromazina	M ⁴ M ⁴			M ⁴ M ²	M ^{2,3} D. Cl; M ^{3,5}	M ^{2,4} D. Cl; M ^{4,5}		
Haloperidol	M ⁴			M ⁴ M ²	M ^{1,2} D.H; M ⁵	M ^{2,4,5} D.H; M ^{4,5}		
Clonazepam	M ⁴			M ^{2,4}	M ²		L ³	A. Mt; L ⁴ D. P; L ⁴
Diazepam				M ^{1,2,4}	M ^{2,4}		L ³	A. Mt; L ⁴ D. P; L ⁴
Biperideno	M ²			M ²	M ²	M ²		D.Pab; L ²
Ác. Valpróico				M ²	M ²			A. Mt; L ⁴ D. P; L ⁴
Carbamazepina			D.C.; L ⁴	M ²	M ²			A. Mt; M ^{1,2,3,4,5} D. P; L ⁴

I: Importante; L: Leve; M: Moderada. *: Classificação segundo Micromedex, mais grave que em outras fontes. **AA**: Aumenta conc. AINE (inibe metabolismo); **A.Mt**: Aumenta conc. metabólitos tóxicos(induz metabolismo);**D.A**: Diminui conc. AINE (induz metabolismo); **D.C**: Diminui conc. Carbamazepina (induz metabolismo); **D.Cl**: Diminui efeito. da Clorpromazina (interfere na absorção); **D.H**: Diminui efeito do. Haloperidol; **D.P**: Diminui com. Paracetamol (induz metabolismo); **D.Pab**: Diminui conc. Paracetamol (interfere na absorção); **D.V**: diminuição da vasoconstrição causada pela Fenilefrina; **ret.**: aumento da conc. Lítio se retirada da cafeína habitual

LEGENDA DE CORES

	sedação ou depressão do SNC ou efeitos antihistaminérgicos
	risco de sangramento
	efeitos anticolinérgicos
	síndrome serotoninérgica
	risco de toxicidade - inibe metabolismo de AINE ou induz metabolismo de paracetamol ou diminui excreção de lítio
	perda de efeito - induz metabolismo de AINE ou paracetamol, ou interferência anticolinérgica ou efeito incerto sobre sedação ou excreção de lítio aumentada
	efeitos adrenérgicos com aumento de risco cardiovascular.

Como utilizar este material:

- A tabela deve ser lida cruzando a linha do correspondente ao medicamento que atua no Sistema Nervoso Central de interesse com a coluna correspondente ao medicamento de venda livre de interesse para encontrar a interação possível entre eles.
- Cada cor representa um tipo de interação e a gravidade se dá pelas letras “I”, “M” e “L”, de acordo com a legenda abaixo da tabela.
- Quando alguma informação adicional é necessária há uma sigla antes da classificação de gravidade, explicada na legenda abaixo da tabela.
- Os números que seguem a classificação de gravidade correspondem às fontes de pesquisa de onde a informação foi retirada.

Referências:

- 1 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília, DF, 2010. 1135 p
- 2 - *Drugs.com. Interactions Checker*. cp 2000-2018. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug_interactions.html>. Acessado em 9 de abril de 2018.
- 3 - *IBM Micromedex® Drug Interaction Checking (versão eletrônica). Truven Health Analytics*. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/>>. Acessado em 9 de abril de 2018.
- 4 - *Medscape. Drug Interaction Checker*. cp 1994-2018. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>>. Acesso em 10 de abril de 2018.
- 5 - Tatro DS. *Drug Interaction Facts – the authority on drug interactions*. ST Louis: Facts&Comparisons, 2015. 2560p.

Autoria: Paola Cristini Gama Silva e Tânia Alves Amador.

ANEXOS

ANEXO A — INSTRUÇÕES PARA AUTORES – REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA

Guia para Autores

INSTRUÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores ad hoc, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (double-blindpeerreview) - e conforme disponibilidade de espaço.

Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (double-blindpeerreview). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (single-blindpeerreview).

Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referências. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico): Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Deverá ser adotado o Sistema Internacional (SI) de medidas.

As equações necessárias a compreensão do texto deverão ser editadas utilizando software compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

ATENÇÃO:

QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS devem ter largura de no máximo 18,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.

A RBF recomenda a utilização de Referências Bibliográficas atualizadas, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitem de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito.

TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em VERMELHO e devolvidas à Comissão Editorial através do e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br

FORMATAÇÃO DO TEXTO

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o Microsoft Word. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas do título até a página final.

Devem ser adotadas no texto apenas abreviações padronizadas. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O estilo de itálico deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e apresentadas em arquivo separado.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

Autores: deverão ser inseridos os nomes completos dos autores, sem abreviaturas, adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados e separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor. (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso).

Título: deverá ser informativo e conciso, não poderá ultrapassar 30 palavras, digitado em negrito em letras minúsculas, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos. Fonte Times New Roman (tamanho 14).

Afiliação do autor: cada nome de autor deverá receber um número arábico sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

Resumo (Abstract): deverá ser escrito na segunda página do manuscrito, não excedendo a 200 palavras, contendo informações sucintas que descrevam o objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão.

Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na terceira página do manuscrito e revisado por um profissional de edição de língua inglesa. Os manuscritos em inglês deverão apresentar Resumo em português. **Palavras-chave (Keywords):** são fundamentais para a classificação e indexação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por vírgula e a primeira letra de cada palavra-chave deverá estar em maiúscula.

Introdução: Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

Metodologia ou Percurso Metodológico: Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão, de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa, população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados é necessário informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais é imprescindível informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Quanto ao estudo de espécies vegetais, deve-se indicar o seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

Resultados e Discussão: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema, ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

Conclusões: apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

Agradecimentos: opcional, deverá aparecer antes das referências.

Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos: Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior, numerada consecutivamente em algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito, legenda em fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado, com largura máxima de 18,25cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com seus respectivos símbolos. Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela. Não é permitida a utilização de figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico sem autorização prévia dos autores e/ou da revista.

Ilustrações com baixa resolução poderão ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito.

As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar termo de autorização de uso de imagem para a publicação das mesmas. Referências:

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por et al. (Wayner et al., 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor. A citação de mais de uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica, com cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

a) Artigos de periódicos:

As abreviaturas dos títulos dos periódicos deverão ser grafadas em itálico, definidas através de consulta ao Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>); Base de dados PubMed; Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde (<http://portal.revistas.bvs.br/>); US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), consultando em JournalsDatabase e para títulos nacionais ABNT NBR 6032, agosto de 1989 (Abreviatura de títulos de periódicos e publicações seriadas). Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

Autor (es)*. Título do artigo. Título do periódico em itálico. Número do volume (indicação do fascículo entre parênteses): página inicial – página final do artigo, ano de publicação.

Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. Rev. Bras. Farm. 90(1): 14 – 18, 2009.

Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. Rev. Bras. Farm. 90(1): 14–18, 2009.

b) Livros:

Com 1 autor

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. volume, capítulo, número total de páginas.

Casciato DA. Manual de oncologia clínica. 2. ed. São Paulo: Tecmed, 2008. v. 3, cap. 1, 1136 p.

Com 2 autores

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

Com autoria corporativa

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):

Autor (es) da obra ou do capítulo. Título do capítulo. In _____. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Rang HP, Dale MM & Ritter JM. Quimioterapia do câncer. In _____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. In: Autor (es) da obra (ou editor). Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:

Autor. Título (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau e especialidade), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida. Local.

Sampaio IR. Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):

Autor (es). Título do trabalho. Nome do evento, nº do evento. Cidade, País, Ano. p.

Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada aepinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. Reunião Anual da SBPC, 54. Goiânia, Brasil, 2002. p. 126

e) Patentes:

Entidade responsável e/ou autor(es). Título. Número da patente, data(s) (do período de registro). Se possível o número encontrado no do Chemical Abstracts.

Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. JP 61,118,396, 1986. Chemical Abstracts 105: 178423q.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). Unidade de Apoio, Pesquisa e Desenvolvimento de Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP). Paulo Estevão Cruvinel. Medidor digital multissensor de temperatura para solos. BR n. PI 8903105-9, 26 jun. 1989, 30 maio 1995.

f) Bulas de medicamentos

Conforme modelo:

Resprin: comprimidos. Responsável técnico Delosmar R. Bastos. São José dos Campos: Johnson & Johnson, 1997. Bula de remédio.

g) Leis, Resoluções e demais documentos

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n o 44, de 17 de agosto de 2009.

Brasil. Lei no 9.887, de 7 de dezembro de 1999. Altera a legislação tributária federal. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 8 dez. 1999. Seção 1, p. 29514.

h) Banco/Base de Dados

Conforme o modelo:

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em:

<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

SUBMISSÃO

Todos os manuscritos deverão ser submetidos exclusivamente através do e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br, em texto compatível com o editor Word, acompanhado de todos os apêndices devidamente preenchidos e assinados.

Os autores deverão informar a área de concentração (Apêndice 1), a categoria do manuscrito (Artigo Original, Artigo de Revisão ou Resumo de Tese/ Dissertação); apresentar carta de encaminhamento ao Editor (a) Chefe (Apêndice 2) e declaração de originalidade e cessão de direitos autorais (Apêndice 3). É responsabilidade dos autores reconhecer e informar ao Conselho Editorial da existência de conflitos de interesse, que possam exercer qualquer influência em seu manuscrito. Desta forma, as relações financeiras ou de qualquer outra ordem deverão ser comunicadas por cada um dos autores em declarações individuais (Apêndice 4).

Confirmação de submissão: O autor receberá por e-mail um documento com o número do protocolo confirmando o recebimento do artigo pela Revista Brasileira de Farmácia- RBF, caso o artigo esteja de acordo com os padrões técnicos estabelecidos pelas normas da Revista. Em caso de adequações a equipe da RBF encaminhará um e-mail com esta notificação, caso o autor não receba qualquer comunicação no período de 72 horas, o mesmo deverá entrar em contato com o Conselho Editorial da RBF através do e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br.

A Revista Brasileira de Farmácia submeterá os manuscritos recebidos à análise de dois consultores ad hoc, que emitirão seu pareceres através de formulário específico de avaliação, os mesmos terão autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação ou não, podendo inclusive, apresentar ao(s) autor (es) sugestões para que sejam feitas as alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da Revista. Solicita-se aos autores que, na eventualidade de reapresentação do texto, o façam evidenciando as alterações através da sinalização do texto em cor vermelha como forma de identificação rápida e facilitação do processo de avaliação. Caso necessário, poderá o autor dispor de argumentação teórica em carta anexa resumizando as alterações realizadas ou não, que poderão ser aceitas ou não pelos revisores.

Os nomes dos autores e dos avaliadores dos manuscritos permanecerão em sigilo.

O trabalho aceito para publicação só poderá seguir para diagramação caso TODOS os autores tenham assinado o termo de publicação (Apêndice 3). Qualquer tipo de solicitação ou informação quanto ao andamento ou

publicação do artigo poderá ser solicitado através do e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br baseado no número do protocolo recebido pelo autor correspondente.

O Conselho Editorial da RBF se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa e tem plena autoridade de decisão sobre a publicação de manuscritos, quando os mesmos apresentem os requisitos adotados para a avaliação de seu mérito científico, considerando-se sua originalidade, ineditismo, qualidade e clareza. Todas as ideias e conclusões apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor(es) e não reflete, necessariamente, a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial da RBF.

A RBF não cobra taxas ou qualquer valor para publicação de artigos.

ITENS DE VERIFICAÇÃO PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores deverão verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. Somente receberão número de protocolo os artigos que estiverem em conformidade com as Normas para Publicação na RBF: O manuscrito se encontra de acordo com o escopo da Revista Brasileira de Farmácia.

A contribuição é original, inédita e não está sendo avaliada por outra revista.

Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word ou equivalente.

O e-mail para envio do manuscrito está disponível.

O texto está em espaçamento duplo; fonte tamanho 12, estilo Times New Roman; com figuras e tabelas não inseridas no texto, mas em arquivo separado.

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos em Critérios para preparação dos manuscritos. (Atenção às citações no texto e referências bibliográficas).

Todos os apêndices estão preenchidos e devidamente assinados. (Atenção especial ao preenchimento dos apêndices).

Ao submeter um manuscrito, os autores aceitam que o copyright de seu artigo seja transferido para a Revista Brasileira de Farmácia, se e quando o artigo for aceito para publicação. Artigos e ilustrações aceitos tornam-se propriedade da Revista Brasileira de Farmácia.