



Cebrim

Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

BOLETIM

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN: 2763-7654 (Versão eletrônica)

ISSN: 1413-9626 (Versão impressa)

Ano XXV - Número 01 - Jan-Fev-Mar/2021



**Conselho
Federal de
Farmácia**

Expediente



Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)
Mônica Meira Leite Rodrigues (AL)
Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)
Carlos André Oeiras Sena (AP)
Altamiro José dos Santos (BA)
Egberto Feitosa Filho (CE)
Forland Oliveira Silva (DF)
Gedayas Medeiros Pedro (ES)
Ernestina Rocha de Sousa e Silva (GO)

Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)
Gerson Antônio Pianetti (MG)
Márcia Regina Gutierrez Saldanha (MS)
José Ricardo Arnaut Amadio (MT)
Walter da Silva Jorge João (PA)
João Samuel de Morais Meira (PB)
José de Arimatea Rocha Filho (PE)
Ítalo Sávio Mendes Rodrigues (PI)
Luiz Gustavo de Freitas Pires (PR)

Maely Peçanha Fávoro Retto (RJ)
Lenira da Silva Costa (RN)
Jardel Teixeira de Moura (RO)
Erlandson Uchôa Lacerda (RR)
Josué Schostack (RS)
Hortência Salett Muller Tierling (SC)
Maria de Fátima Cardoso Aragão (SE)
Antônio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior (SP)
Martha de Aguiar Franco Ramos (TO)

Coordenador Técnico-Científico do CFF e Subcoordenador do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim):

Rogério Hoefler

Farmacêuticos do Cebrim:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Letícia Nogueira Leite
Pamela Alejandra Escalante Saavedra
Rogério Hoefler

Conselho Editorial:

Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano
Sílvia Regina Secoli

Editora-Chefe:

Letícia Nogueira Leite

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rosângela Caetano
Sílvia Regina Secoli

Editores de Revisão:

Carla Penido Serra
Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro
Elaine Miranda
Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui
Guacira Corrêa de Matos
Fernanda Inês Ribeiro Vaz
Joice Zuckermann
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim
Luciane Cruz Lopes
Luiz Carlos Costa Ferreira
Marta Maria de França Fonteles
Mirian Parente Monteiro
Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo
Selma Rodrigues de Castilho
Sílvio Barberato Filho
Taís Freire Galvão
Tarcisio José Palhano
Teresa Leonardo Alves
Vera Lúcia Edais Pepe

Revisão Final:

Letícia Nogueira Leite
(ORCID: 0000-0002-4490-5165)
Rosângela Caetano
(ORCID: 0000-0003-1480-2453)
Tarcisio José Palhano

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia
SHIS QI 15 Lote L - Lago Sul
Brasília - DF - Brasil
CEP: 71635-615
Fone: +55 (61) 3878-8757/3878-8756
E-mail: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br
Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

Pag.
04



Segurança e racionalidade
de combinações analgésicas
isentas de prescrição

Pag.
05

Interações medicamentosas
graves relacionadas às
intoxicações por paracetamol

Pag.
11



O Cebvim responde

Pag.
18

Informe-se

Pag.
19



Caro leitor,

Analgésicos e adjuvantes terapêuticos são muito utilizados de forma combinada para tratar dores, tais como cefaleias e dores musculoesqueléticas. No primeiro artigo desta edição, discutimos o uso racional e seguro de combinações analgésicas, particularmente formulações com cafeína e relaxantes musculares. São sumarizadas situações que requerem cautela no uso de combinações analgésicas, particularmente aquelas isentas de prescrição.

Na sequência, trazemos um artigo sobre interações medicamentosas graves, nos casos de intoxicações por paracetamol. O conhecimento sobre os fatores que favorecem os casos de intoxicação por paracetamol no Brasil e o tratamento das intoxicações são informações importantes para os profissionais da saúde. Neste artigo, são discutidos o cenário atual e o papel dos profissionais da saúde na prevenção e no tratamento da intoxicação por paracetamol.

Aproveitamos a oportunidade para divulgar a campanha *“Descarte Aqui – a destinação correta do medicamento também é sua responsabilidade”*, que pode ser um canal de comunicação e integração entre os estabelecimentos coletores e a população, além da promoção de ações educativas sobre o uso racional de medicamentos, a automedicação e o descarte adequado de medicamentos.

Boa leitura!



Letícia Nogueira Leite
Editora-chefe do Boletim
Farmacoterapêutica

Prezado leitor,

Informamos que os editores do boletim Farmacoterapêutica assinam uma declaração pessoal de isenção de conflito de interesses anualmente. O contato com o Conselho Editorial poderá ser feito por meio do endereço eletrônico: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br

Segurança e racionalidade de combinações analgésicas isentas de prescrição



Letícia Nogueira Leite, MSc, PhD

Farmacêutica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia

ORCID: 0000-0002-4490-5165

Introdução

Chamam-se de combinações em doses fixas os medicamentos que contêm dois ou mais fármacos em formulação única¹. Embora haja estímulo para que sejam desenvolvidas e usadas,

muitas vezes são irracionais em sua composição ou acarretam prejuízos para o usuário. Alguns aspectos devem ser observados antes de optar pelo emprego das combinações (Quadro 1).

Quadro 1. Aspectos que devem ser levados em consideração antes de optar pelo emprego das combinações em doses fixas.

1. Se todos os fármacos da formulação apresentam eficácia para a indicação proposta;
2. Se todos os fármacos da formulação estão em dose adequada aos pacientes que dela possam se beneficiar;
3. Se há possibilidade de se requerer ajuste de dose para um ou mais dos fármacos da formulação;
4. Se os perfis farmacocinéticos dos fármacos presentes na formulação são compatíveis com o esquema posológico proposto;
5. Se há risco de aumento de efeito adverso clinicamente relevante entre os fármacos da formulação;
6. Se há risco de interação indesejada entre os fármacos, e
7. Se os pacientes podem desenvolver tolerância a algum dos fármacos.

Fonte: adaptado de Wannmacher; Hoefler (p. 1)¹.



Além de efetivos e seguros, os medicamentos devem ser preferencialmente de baixo custo, de fácil aquisição e administração. É importante que o profissional de saúde informe os usuários sobre a composição desses produtos e sobre situações específicas que podem aumentar o risco de efeitos adversos e de intoxicações (por exemplo, o uso de dois ou mais medicamentos com duplicidade desses fármacos)^{1,2}.

Analgésicos e adjuvantes terapêuticos têm sido usados de forma combinada, visando suplementar eficácia, exercer efeito corretivo sobre ação indesejável de um deles ou lograr novo efeito, de modo a evitar o uso de fármacos menos seguros. As combinações, particularmente formulações contendo cafeína e relaxantes musculares com ácido acetilsalicílico, dipirona ou paracetamol, são amplamente utilizadas para dor, incluindo dores musculoesqueléticas, enxaqueca e outras cefaleias. A seguir, são sumarizadas situações que requerem cautela no uso de combinações analgésicas, particularmente aquelas isentas de prescrição.

Cafeína

A cafeína é uma metilxantina que inibe a enzima fosfodiesterase e possui efeitos antagonistas nos receptores centrais de adenosina. É um estimulante do sistema nervoso central e do centro respiratório³. Tem sido amplamente utilizada em preparações analgésicas para aumentar a analgesia, todavia, seu benefício é discutível. Não é considerada um analgésico quando

isolada, mas tem sido usada como adjuvante em combinação com vários analgésicos isentos de prescrição por muitos anos, na crença de que aumenta o efeito analgésico⁴. Os mecanismos propostos pelos quais a cafeína pode contribuir para aumentar a eficácia de analgésicos incluem⁴:

- melhora da absorção, por meio da diminuição do pH e aumento do fluxo sanguíneo gástrico;
- redução da depuração metabólica de medicamentos por meio de redução do fluxo sanguíneo hepático;
- bloqueio das ações periféricas pró-nociceptivas da adenosina;
- regulação negativa da transcrição da COX-2;
- mudanças no humor e estado emocional, contribuindo para mudanças na percepção da dor.

Uma revisão Cochrane⁵ envolvendo 20 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos (n=7238), avaliou a eficácia relativa de uma única dose de um analgésico combinado à cafeína e a mesma dose do analgésico isolado, sem restrição sobre o analgésico utilizado ou o quadro algico estudado. A busca incluiu as bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Medline*, *Embase* e *Oxford Pain Relief Database*, pesquisadas até agosto de 2014. A maioria dos estudos usou paracetamol (500 mg a 1500 mg) ou ibuprofeno (100 mg a 400 mg), com 100 mg a 200 mg de cafeína. As condições de dor mais comumente estudadas foram dor dentária pós-operatória, dor pós-parto e cefaleia. Houve um pequeno benefício na analgesia, em cerca de 5% a 10% dos participantes, quando utilizado o analgésico + cafeína em comparação com analgésico isolado [Número necessário para tratar (NNT) 14; Intervalo de confiança de 95% (IC95%): 9,9-24; Risco relativo

(RR) 1,2 (IC95%:1,1-1,3)], que não dependeu do tipo de analgésico combinado. O uso do analgésico + cafeína aumenta discretamente o número de pessoas que obtêm alívio da dor. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao analgésico ou à cafeína nesses estudos (evidência de baixa qualidade).

Doses de cafeína menores que 65 mg têm benefício clínico duvidoso, mas há no mercado brasileiro algumas associações com essas dosagens. Uma revisão da literatura, publicada em 2001, demonstrou que há alguma evidência de que a cafeína possa ser útil como adjuvante do analgésico no alívio da cefaleia, mas, aparentemente, a dose deve ser de no mínimo 65 mg; doses maiores podem aumentar o risco de um evento adverso [(RR=1,60 (IC95%:1,26-2,03)]. As evidências para esses efeitos da cafeína em outros tipos de dor, como pós-parto, pós-operatória, dental, reumática e dores do câncer, foram inconclusivas⁶.

A cafeína pode causar irritação gastrointestinal, insônia, agitação, nervosismo ou inquietação. Doses mais altas de cafeína também podem causar palpitações ou taquiarritmia, além de aumentar a frequência e a gravidade de eventos adversos. É fundamental instruir os pacientes a relatar sinais/sintomas de estimulação excessiva do sistema nervoso central ou disritmia cardíaca³.

Relaxantes musculares

Os relaxantes musculares formam um grupo heterogêneo de medicamentos com uma ampla variedade de indicações, como tratamento de condições musculoesqueléticas periféricas, dores neuropáticas, espasticidade, fibromialgia, cefaleia tensional, discinesias tardias e ataxia⁷. Os relaxantes musculares antiespasmódicos são usados para diminuir o espas-

mo muscular associado a condições dolorosas como a dor lombar. Podem ser classificados em benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos. Os não benzodiazepínicos incluem uma variedade de fármacos que podem atuar no tronco encefálico ou no nível da medula espinhal⁸.

Muitas vezes, os relaxantes musculares não benzodiazepínicos são utilizados como adjuvantes no enfrentamento da dor e, frequentemente, compõem os medicamentos isentos de prescrição (MIP). Segundo o guia da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma, o segundo e o sexto medicamentos mais vendidos em 2019 eram associações de analgésico com relaxante muscular^{7,9}. Entre os relaxantes musculares não benzodiazepínicos empregados em formulações de MIP estão o carisoprodol e a orfenadrina.

O carisoprodol é um relaxante dos músculos esqueléticos, de ação central, utilizado para tratar o desconforto associado a condições musculoesqueléticas agudas e dolorosas. O mecanismo de ação do carisoprodol ainda não é totalmente conhecido, mas dados em animais sugerem que doses altas podem deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos. O carisoprodol tem efeitos antiespasmódicos moderados e é levemente sedativo^{3,10}.

Para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos em adultos, o carisoprodol é geralmente empregado, por via oral, em três a quatro doses diárias de 250 mg a 350 mg. No entanto, diversas formulações isentas de prescrição comercializadas no Brasil têm dosagens menores, não alcançando, portanto, a dose mínima eficaz relatada em diversos estudos^{3,13}.

Importante salientar que até o momento, as evidências de eficácia do carisoprodol quando associado a analgésico são escassas. Os poucos estudos que apóiam a eficácia do carisoprodol

no alívio da dor musculoesquelética apresentam importantes deficiências metodológicas e na análise estatística. Além disso, o carisoprodol é associado a risco de abuso, comprometimento psicomotor e intoxicação, além de ser considerado impróprio para idosos em razão dos efeitos anticolinérgicos, sedação e risco de queda. Se for usado, o carisoprodol deve ser limitado a terapia de curto prazo (14 dias) e evitado em pacientes com história de abuso^{3,10,11,12}.

Uma revisão Cochrane¹², envolvendo ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, avaliou a eficácia e a segurança de relaxantes musculares benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos como adjuntos no tratamento da dor lombar inespecífica. A busca incluiu as bases de dados *Cochrane Library*, *Medline* e *Embase*, até outubro de 2002.

Nesta revisão, foram feitas metanálises para avaliar os desfechos *presença de dor* (três ensaios clínicos incluídos; n= 469 pacientes) e *eficácia global na perspectiva do paciente* (três ensaios clínicos incluídos; n= 303), por períodos de seguimento de 2 a 4 dias ou de 5 a 7 dias. Os resultados das metanálises não demonstraram diferença estatisticamente significativa da adição de relaxante muscular não benzodiazepínico aos analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), em comparação ao placebo. Por outro lado, em uma das metanálises que avaliaram o desfecho *efeito adverso* (três ensaios clínicos incluídos; n= 506 pacientes), a adição de relaxante muscular não benzodiazepínico aos analgésicos e AINE aumentou o risco de efeito adverso sobre o sistema nervoso central (RR: 2,77; IC95%: 1,18-6,46; I²: 51%).

Importante destacar que os três estudos usados nas metanálises que avaliaram os desfechos *presença de dor* e *eficácia global* estudaram associações de analgésicos/AINE com o relaxante muscular não benzodiazepínico tiza-

nidina. Na metanálise que avaliou o desfecho *efeito adverso* no sistema nervoso central foram utilizados 2 estudos com tizanidina e um estudo com ciclobenzaprina. Entretanto, não foi encontrado registro de medicamento no Brasil contendo tizanidina associada a analgésico ou AINE.

Nesse sentido, a *American Pain Society* recomenda o uso de paracetamol e AINE como fármacos de primeira linha para dor lombar aguda, reservando relaxantes musculares como tratamento alternativo^{14,15}. Os relaxantes musculares, como o carisoprodol e a orfenadrina, estão associados a mais efeitos adversos, como sedação, sonolência, tontura, cefaleia, visão turva, náusea e vômito^{12,16}.

A orfenadrina é um derivado da difenidramina que tem propriedades anti-histamínicas, anticolinérgicas e analgésicas. Geralmente, é associada a analgésicos não opioides e cafeína, com o objetivo de potencializar a ação analgésica da formulação¹⁷.

Um estudo duplo-cego (n=44), controlado por placebo, avaliou a eficácia da combinação de orfenadrina + paracetamol (35 mg + 450 mg), três vezes ao dia, por sete dias, em pacientes com mialgia secundária à tensão da musculatura cervical e tensão musculoesquelética torácica superior. O efeito do tratamento da dor foi avaliado diariamente, por meio de uma escala visual analógica. A combinação produziu um alívio significativo da dor no segundo dia de tratamento, em comparação com o placebo. Contudo, este estudo não avaliou os fármacos isolados o que impossibilita qualquer avaliação da superioridade da combinação¹⁸.

Um outro estudo¹⁹ duplo-cego, controlado por placebo (n=400), avaliou a eficácia do tratamento com clormezanona, orfenadrina e orfenadrina + paracetamol em pacientes com espasmos dolorosos de músculos esqueléticos,

causados por cinco doenças musculoesqueléticas comuns (tensão cervical, lombalgia aguda, síndrome das costas dolorosas, síndrome cervical e síndrome isquiática). As doses utilizadas foram cloromezanona 200 mg, três vezes ao dia; citrato de orfenadrina 100 mg, duas vezes ao dia; e orfenadrina 35 mg + paracetamol 450 mg, três vezes ao dia. Os pacientes foram tratados por uma semana e, em seguida, solicitados a fazer uma avaliação subjetiva do tratamento. Cinquenta e sete por cento melhoraram com cloromezanona, 66% melhoraram com orfenadrina e 71% melhoraram com a combinação orfenadrina + paracetamol; a resposta ao placebo foi de 53%. A superioridade da orfenadrina em relação ao placebo foi discreta.

Considerações finais

As combinações em doses fixas, no geral, devem ser usadas apenas se cada componente for necessário para o efeito desejado e se os potenciais benefícios clínicos superarem os riscos adicionados de efeitos adversos pelo uso de dois ou mais fármacos. Diversas formulações que contêm analgésicos e adjuvantes de forma combinada têm evidente relação benefício-dano desfavorável, comumente, em combinações injustificadas, com componentes ineficazes, perigosos, ou em dosagens subterapêuticas.

Muitos dos relaxantes musculares, por exemplo, são pouco tolerados pelos idosos, em razão dos efeitos anticolinérgicos, sedação e risco de quedas, e possíveis fraturas. Além disso, o carisoprodol e a orfenadrina estão associados a mais efeitos adversos, como sedação, sonolência, tontura, cefaleia, visão turva, náusea e vômito. A cafeína pode causar irritação gastrointestinal, insônia, agitação, nervosismo ou inquietação, e doses subterapêuticas são

Geralmente, a dose de orfenadrina utilizada para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos em adultos é de 100 mg, duas vezes ao dia, por via oral. No entanto, diversas formulações isentas de prescrição comercializadas no Brasil têm dosagens de 35 mg de orfenadrina, menores do que a dose indicada para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos^{3,13}.

A falta de evidência de alta qualidade é uma das principais limitações da literatura sobre relaxantes musculares utilizados em combinação com analgésicos para o tratamento de condições musculoesqueléticas. Muitos ensaios clínicos utilizam métodos não validados para avaliar importantes desfechos clínicos, como espasticidade, dor ou força muscular²⁰.

frequentemente utilizadas em combinação com analgésicos isentos de prescrição.

Embora estudos demonstrem benefícios de algumas combinações de analgésicos e cafeína, carisoprodol ou orfenadrina, *versus* placebo, para o alívio da dor, a literatura ainda é limitada e faltam evidências de alta qualidade e estudos bem delineados comparando tais combinações aos analgésicos isolados. É importante considerar se o paciente necessita da associação de analgésico + adjuvante, ou se somente o analgésico seria suficiente.

Em vista disso, é essencial que a seleção do medicamento seja baseada, a despeito da efetividade para aquela indicação, no perfil de efeitos adversos, preferência do paciente, potencial de abuso, potencial de interação com outros medicamentos, custo e outras características individuais dos fármacos, sempre considerando as evidências existentes.

Referências

1. Wannmacher L, Hoefler R. Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais. Brasília: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2007;4(7). [acesso em 2 fev 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/>
2. Fuchs FN, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
3. IBM Micromedex® [internet]. Greenwood Village: IBM Watson Health [acesso em 2 mar 2021]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
4. Derry S, Wien PJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus caffeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD011509.
5. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12).
6. Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety.* 2001;24(15):1127-42.
7. Cascaes LHFS, Oliveira JC. Evidências sobre relaxantes musculares de uso ambulatorial: Uma revisão da literatura. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2017;12(39):1-14.
8. Jackson MD, Ryan DM. Drugs of Importance in Rehabilitation. In: DeLisa JA, editor. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice.* 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company;1993.
9. Associação da Indústria Farmacêutica de pesquisa [internet]. Guia 2020 Interfarma [acesso em 20 mar 2021]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br>
10. Cascaes LHFS, Oliveira JC. Evidências sobre relaxantes musculares de uso ambulatorial: Uma revisão da literatura. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2017;12(39):1-14. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmf12\(39\)1500](http://dx.doi.org/10.5712/rbmf12(39)1500)
11. Boothby LA, Doering PL, Hatton RC. Carisoprodol: a marginally effective skeletal muscle relaxant with serious abuse potential. *Hosp Pharm.* 2003;38(4):337-45.
12. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [internet]. [acesso em 14 mar 2021]. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
14. U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations. 2019. [acesso em 15 fev 2021] Disponível em: <https://www.hhs.gov/>
15. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.* 2008;78(3):365-70.
16. Rached RDV, Rosa CDP, Alfieri FM, Amaro SMC, Nogueira B, Dotta L et al. Chronic nonspecific low back pain: rehabilitation. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013;59(6):536-53.
17. Waldman HJ. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(7):434-41.
18. Hoivik HO, Moe N. Effect of a combination of orphenadrine/paracetamol tablets (Norgesic) on myalgia: a double-blind comparison with placebo in general practice. *Curr Med Res Opin.* 1983;8:531-35.
19. Valtonen EJ. A controlled clinical trial of chlormezanone, orphenadrine, orphenadrine/paracetamol and placebo in the treatment of painful skeletal muscle spasms. *Ann Clin Res.* 1975;7(2):85-8.
20. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(2):140-75.
21. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(6):313-24.



Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol

Julia Hiromi Hori Okuyama, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0002-5862-7928

Letícia Mariano Lagemann, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0001-5225-2865

Marcus Tolentino Silva, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0002-7186-9075

Introdução

A utilização do medicamento certo para as necessidades clínicas individuais, em doses e períodos corretos, ao menor custo individual e coletivo, segue os preceitos do uso racional de medicamentos¹. Novos fármacos podem propiciar uma melhor sobrevida da população, desde que sejam eficazes, seguros e eficientes.

É comum observarmos uso simultâneo de dois ou mais medicamentos na população em geral¹. Diferentes prescritores de distintas categorias e especialidades ignoram, por vezes, a existência do uso corrente de medicamentos, circunstanciado pela falta de um sistema de informação. Outro fator importante é a auto-

medicação, já perpetuada de forma cultural na sociedade e que nem sempre é consequência do baixo poder aquisitivo ou da precariedade dos serviços de saúde. O uso irracional de medicamentos, principalmente daqueles de fácil aquisição e de venda livre ao público, é impulsionado pelo *marketing* farmacêutico. Tais elementos combinam-se e são independentes. Assim, tem-se observado o consumo exacerbado de medicamentos e a associação inoportuna entre eles e, conseqüentemente, o aumento de eventos indesejados como as intoxicações².

Evidências quanto à intoxicação por medicamentos são frequentes e o paracetamol

figura como protagonista em muitos países³. Conhecer as características que favorecem esses desfechos, como a acessibilidade, o excesso de apresentações comerciais com paracetamol, a farmacologia, o perfil dos intoxicados (fatores de risco), o cenário atual e os tratamentos das intoxicações, são informações importantes para os profissionais da saúde e a população em geral. O presente artigo tem como objetivo discutir a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol.

Paracetamol: características, ação e metabolização

Reconhecido como um medicamento comum para o tratamento de dor e febre, o paracetamol teve sua composição química sintetizada por Morse em 1878⁴ e foi utilizado clinicamente por von Mering em 1887⁵, mas logo foi abandonado por uma suposta toxicidade. Sua utilização como analgésico ocorreu apenas na década de 1950, nos Estados Unidos, e foi amplamente disseminada na década de 1970 com melhores dados de segurança. Atualmente, o paracetamol é um dos medicamentos da classe dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no Brasil e no mundo^{6,7}. Em 2018, o seu princípio ativo figurou entre as 20 apresentações mais comercializadas no Brasil, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁸.

Em comparação aos opiáceos, o paracetamol tem pouca ação analgésica no controle da dor intensa e tem limitado efeito respiratório. Apesar de estar associado a maior segurança gastrointestinal, seus efeitos em processos inflamatórios são incipientes quando comparados com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)⁹. Por se tratar de um medicamento de venda livre, o paracetamol é muito utilizado nos casos de dores leves a moderadas e, também,

como antipirético – principalmente em crianças e em gestantes¹⁰. O uso contínuo e exagerado se torna algo comum, por ser um medicamento de fácil acesso e de baixa percepção sobre sua toxicidade – que pode ser acentuada quando associada a outras substâncias^{11,12}. Embora o paracetamol seja usado com segurança por milhões de pessoas a cada ano, doses elevadas resultam em efeitos adversos importantes¹³.

Comercialmente, o paracetamol é disponível como agente único e, também, em combinações de doses fixas com outros fármacos. Apesar de ser amplamente estudado, o seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido. A absorção ocorre no trato gastrointestinal, majoritariamente no nível do intestino delgado. Do que foi absorvido, cerca de 90% são metabolizados através da conjugação com ácido glucurônico e sulfato em metabólitos não tóxicos excretados pelos rins. Os 10% restantes são oxidados pelo citocromo P-450, que forma o composto tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o qual é inativado por conjugação com glutatona. Em doses altas de paracetamol, as reservas de glutatona se esgotam e ocorre o acúmulo do NAPQI, que se liga a macromoléculas vitais do fígado, levando à hepatotoxicidade¹⁴.

As evidências sobre os efeitos da interação medicamentosa do paracetamol com outros fármacos são de baixa qualidade, já que ensaios clínicos randomizados com essa finalidade são escassos¹⁴. Atualmente, a polifarmácia é comum e o risco de interação deve ser considerado, já que o medicamento é frequentemente utilizado em todas as faixas etárias. Na maior parte das vezes, os mecanismos de interação alteram a farmacocinética do paracetamol, seja na absorção pela modificação do esvaziamento gástrico, ou na competição da metabolização hepática feita pelo citocromo P-450, que muda a concentração plasmática do metabólito NAPQI¹⁴.

Intoxicações relacionadas ao paracetamol

O paracetamol foi aprovado para uso clínico na década de 1950, mas as preocupações referentes à sua segurança só se intensificaram na década de 1980 quando, mundialmente, o consumo do medicamento ultrapassou o do ácido acetilsalicílico¹⁵. Conforme o aumento no consumo, notificações relacionadas a hepatotoxicidade e à insuficiência hepática aumentaram nos Estados Unidos, no Reino Unido e em vários outros países^{16,17,18}.

Os casos de intoxicação podem ser classificados como intencionais ou não intencionais. Os casos intencionais relacionam-se ao uso acima da posologia aprovada pelos órgãos regulatórios, usualmente em dose única, que é facilitada pelo seu acesso e baixo custo. Os casos de intoxicação não intencionais ocorrem em adultos e crianças, e correspondem aos usos de forma indevida, em doses inadequadas por período prolongado. Isto ocorre por falta de informação sobre o medicamento ou ainda por prescrição inapropriada.

Altas concentrações plasmáticas do paracetamol são observadas na associação com analgésicos opiáceos, devido ao efeito narcótico de retardar o esvaziamento gástrico¹⁹. Estudo que analisou o controle da dor com paracetamol e ibuprofeno no pré-operatório de amigdalectomia e adição de tramadol no pós-operatório observou a duração analgésica prolongada²⁰.

Relatos sobre toxicidade a partir da indução enzimática do citocromo P-450 pelo uso concomitante de álcool, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e zidovudina com o paracetamol são controversos¹⁴. Mas os casos de hepatotoxicidade são evidenciados em uso de doses não terapêuticas e em casos de intencionalidade²¹. Assim, recomenda-se prudência no uso concomitante por falta de evidências quanto à dose segura no contexto do uso crônico de álcool²².

Sistemas de informação e intoxicações associadas a interações medicamentosas graves no Brasil

Os sistemas de informação contendo casos de intoxicação pelo uso de medicamentos, no Brasil ainda são deficitários em qualidade, confiabilidade e disponibilidade para uma adequada vigilância sanitária e epidemiológica. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é provido por notificações de doenças, agravos e intoxicações de notificação obrigatória pelos profissionais da saúde. Os registros de notificação em campos abertos e sem padronização no SINAN permitem erros e dificultam uma correta interpretação dos dados²³. Para uma melhor análise de estimativas sobre intoxicações, os registros necessitam ser recodificados nos bancos, caso a caso, para uma correta identificação dos agentes químicos envolvidos e categorização por classes ou grupos farmacológicos, em casos de medicamentos. Uma classificação mais adequada, como o uso da Denominação Comum Brasileira²⁴ é imprescindível, por utilizar o nome genérico, de uso público e reconhecido cientificamente. A seguir, apresentamos uma investigação baseada nos casos de intoxicação por paracetamol disponíveis no SINAN, com o intuito de mapear as interações medicamentosas graves²⁵.

No Brasil, de acordo com os registros do SINAN de 2017, ocorreram 3.831 intoxicações com paracetamol. Destas, foi possível identificar 763 associações com outros medicamentos. Após limpeza e recodificação do banco, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*, a gravidade das possíveis interações foi analisada de acordo com o *Micromedex*[®]. Houve maior prevalência de interações medicamentosas graves na população entre 18-36 anos (54%), mulheres (77%) e nas regiões Sul e Centro-Oeste (10%)²⁵. Estas intoxicações parecem ser mais

frequentes no último trimestre do ano (outubro, novembro e dezembro, em comparação aos demais meses, com 2,9 casos/dia) e nos dias de semana (segunda a sexta-feira, em comparação aos sábados e domingos, com 2,3 casos/dia). A cada dez intoxicações por paracetamol registradas no SINAN, uma envolveu interação

medicamentosa grave. Tais interações aumentaram conforme o aumento da idade e tentativas de suicídio. Observou-se também que as interações medicamentosas graves ocorreram 2,56 vezes mais quando a associação envolveu analgésicos e 4,04 vezes mais na presença de AINEs (Figura 1).

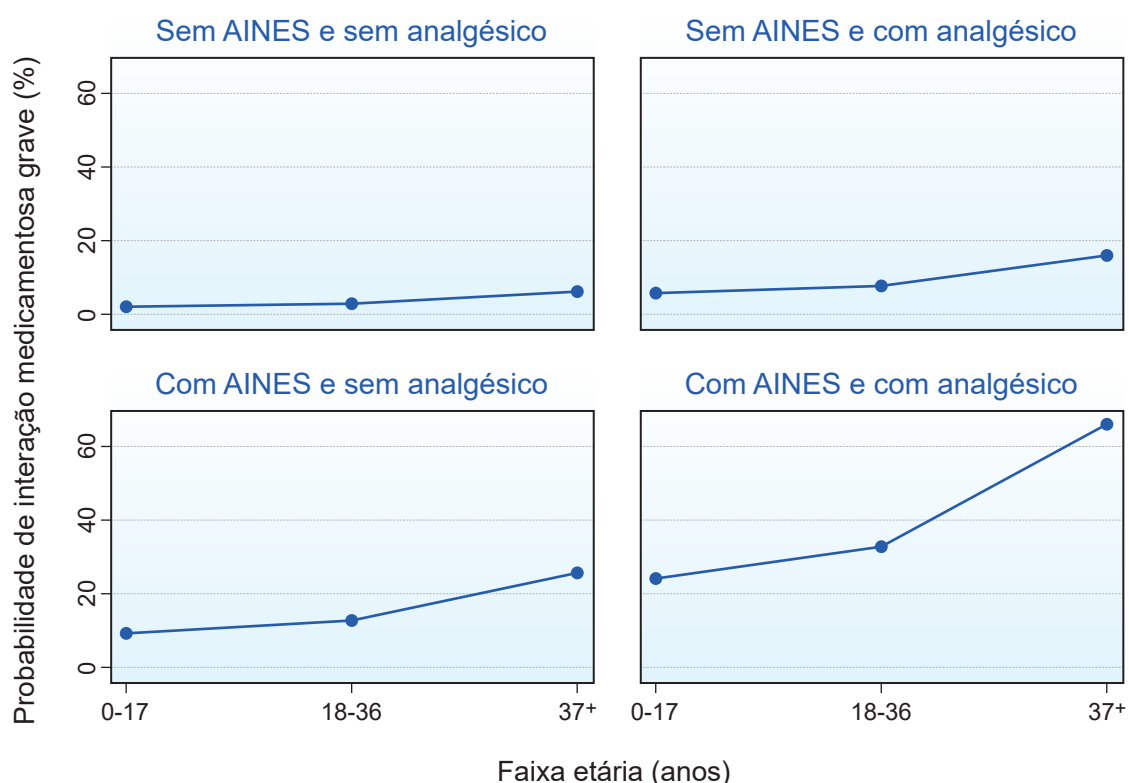


Figura 1. Probabilidade de interação medicamentosa grave entre usuários de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais, de acordo com a faixa etária. Fonte: elaborado pelos autores conforme análise dos registros do SINAN de 2017²⁵. AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Papel dos profissionais da saúde na prevenção e tratamento da intoxicação por paracetamol

A disponibilidade de medicamentos de venda livre, os isentos de prescrição ou também conhecidos como “*over-the-counter*”, facilita a automedicação e o aumento de intoxicações. O monitoramento, a orientação por profissionais da saúde e o rápido reconhecimento da intoxi-

cação são importantes nas intervenções para o tratamento da overdose de paracetamol.

O nomograma de Rumack-Matthew de tratamento para intoxicação por paracetamol²⁶ foi estabelecido conforme a concentração sérica sobre o tempo de ingestão e é utilizado em al-

guns países (Figura 2). Os países que não seguem esta classificação definem os casos como ingestão aguda e o tratamento com n-acetilcisteína é iniciado²⁷. O tratamento atual preconizado na intoxicação por paracetamol é o uso de carvão ativado dentro de uma a duas horas após a ingestão para reduzir a absorção de pa-

racetamol e a administração de n-acetilcisteína intravenosa ou oral³. O monitoramento da intoxicação por paracetamol é aconselhado a partir de exames laboratoriais. O tratamento com n-acetilcisteína é eficaz na proteção hepática, quando realizado dentro de oito a dez horas após a ingestão²⁶.

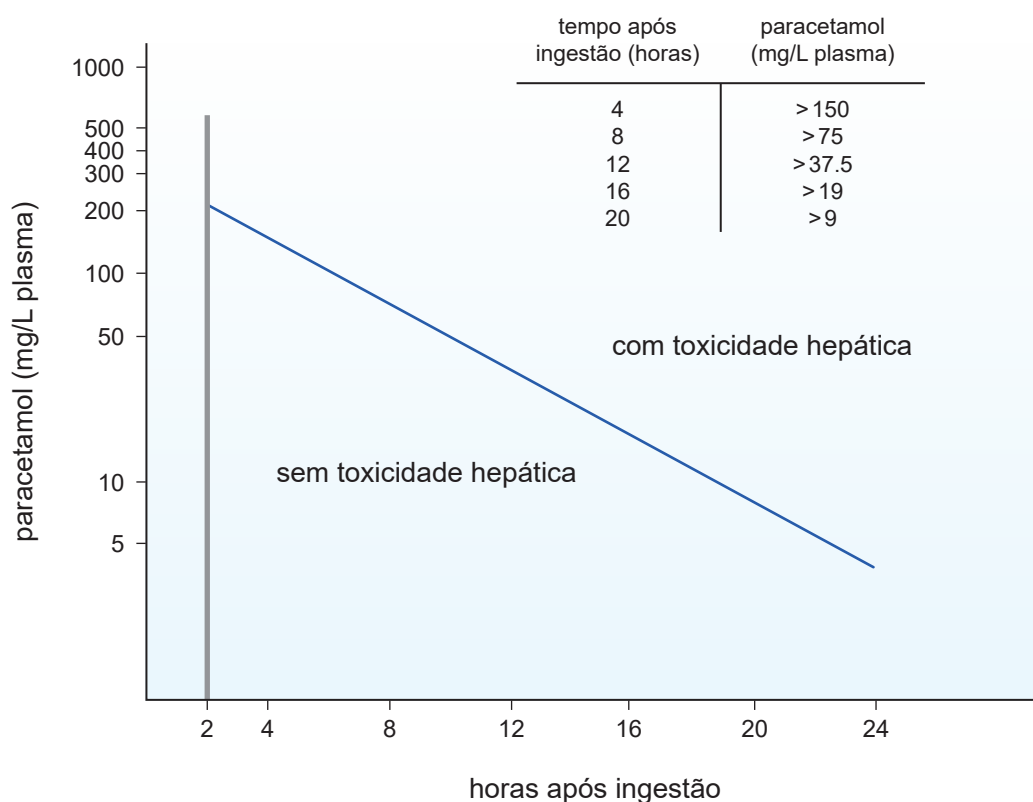


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew para intoxicação por paracetamol (adaptado pelos autores para a língua portuguesa)²⁸.

A disponibilidade dos antídotos para administração rápida é fundamental para a recuperação em casos de intoxicação por paracetamol. A *Food and Drug Administration* recomenda a n-acetilcisteína intravenosa (IV), em doses iniciais de 150 mg/kg durante 60 minutos, seguidas de duas doses de manutenção. Uma segunda dose de 50 mg/kg, infundida em quatro horas, seguida por uma terceira dose de 100

mg/kg, em 16 horas²⁹. No Brasil, a n-acetilcisteína injetável é disponível apenas na dosagem de 100 mg/mL, em ampola de 3 mL, apresentação com dosagem muito baixa para o tratamento de intoxicação³⁰, se observadas as doses acima citadas. A disponibilidade de uma única apresentação e a necessidade de grande quantidade em estoque desfavorecem um tratamento adequado em unidades de urgência.

Considerações finais

Aliado à facilidade de aquisição, o paracetamol é utilizado em todas as faixas de idade, conforme preconizado em bula. Este fato dificulta o monitoramento e as perspectivas de uma regulação mais rígida quanto ao consumo indevido. Apesar de ser um fármaco descoberto na década de 1950, seus mecanismos de interação ainda não foram totalmente elucidados. Interações graves, resultantes de uma possível interferência do esvaziamento gástrico ou modificações nos parâmetros farmacocinéticos na presença de outros medicamentos, são pouco evidenciadas ou demonstradas em estudos robustos. Além das reações adversas clássicas a respeito dos riscos hepáticos do paracetamol, há necessidade de mais informações quanto ao malefício em uso associado com outros medicamentos e de forma prolongada.

Notificações quanto à intoxicação pelo paracetamol são investigadas em todo o mundo, e esses registros costumam ser mais graves nos casos intencionais do que naqueles não inten-

cionais. Para a implantação de regulamentações pertinentes e vigilância quanto a reações adversas ao paracetamol, torna-se necessário estabelecer sistemas com padronização para o preenchimento das informações. Isto permitiria uma análise com maior qualidade e evitaria o retrabalho de recodificação, assim como resultados mais fidedignos, robustos e, consequentemente, conclusões mais bem fundamentadas.

Na análise dos casos de intoxicação por paracetamol registrados no SINAN, em 2017, observou-se que uma em dez intoxicações com paracetamol era de interações graves. O risco foi maior com o passar da idade e nos usuários concomitantes de analgésicos e AINEs. Além da rápida identificação por parte dos profissionais quanto a reações adversas provocadas por essas interações, a notificação da intoxicação, assim como a disponibilidade de formulações em concentrações adequadas para o uso imediato da n-acetilcisteína, são estratégias essenciais para a recuperação do paciente intoxicado.

Referências

1. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13:733-6.
2. Aquino DSd, Barros JACd, Silva MDPd. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:2533-8.
3. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:Cd003328.
4. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1878;11(1):232-3.
5. Von Mering J. Beitrage zur Kenntniss der antipyretica. *Ther Monatsch*. 1893;7:577-87.
6. WHO. World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 [Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>, accessed 02/01/2020.
7. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1231-45.
8. BRASIL. ANVISA – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. Brasília 2019.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*. 2006;12(3-4):250-75.

10. Tatiana Paschoalette Rodrigues B, Jhonattas Alexandre Barbosa F, Marta Maria de França F, Matheus Eugênio de Sousa L, Teresa Maria de Jesus Ponte C. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. *Revinter*. 2017;10(3):134-54.
11. Paracetamol: Patients are not sufficiently aware of the harms. *Prescrire Int*. 2019;28(208):249-50.
12. Pinto N, Araujo da Silva G, Santos E, Brito N. Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. *FACIDER Revista Científica*. 2015;7:1-20.
13. Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, Zhu M, Michaels NL, Funk AR, et al. Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(9):1011-21.
14. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):56-66.
15. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(2):117-21.
16. Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *J Affect Disord*. 2020;276:699-706.
17. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, Macdonald E, Yao Z, Finkelstein Y. Trends of intentional drug overdose among youth: a population-based cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(7):711-5.
18. Spyres MB, Farrugia LA, Kang AM, Aldy K, Calello DP, Campleman SL, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry-the 2019 Annual Report. *J Med Toxicol*. 2020;16(4):361-87.
19. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2(6):509-13.
20. Hannam JA, Anderson BJ, Potts A. Acetaminophen, ibuprofen, and tramadol analgesic interactions after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(10):841-51.
21. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947-54.
22. Tanaka E, Yamazaki K, Misawa S. Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(5):325-32.
23. Gandolfi E, Andrade Mda G. [Drug-related toxic events in the state of São Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(6):1056-64.
24. Ministério da Saúde – Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos, e dá outras providências.
25. Lagemann LMO, J. H. H.; Silva, M. T. Análise das interações medicamentosas graves nas intoxicações por paracetamol no Brasil. IV MEETING NACIONAL FARMÁCIA CLÍNICA; Mato Grosso do Sul. 2020. p. 20.
26. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
27. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(1):87-91.
28. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med*. 2014; 72(5):251-7.
29. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(2):91-8.
30. Galvão TF, Bucarechi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antidotes and medicines used to treat poisoning in Brazil: needs, availability and opportunities.. *Cad Saude Publica*. 2013;29 (Suppl 1):S167-77.

O Cebrim responde



Pergunta

Trabalho em unidade de pronto atendimento e têm surgido muitas dúvidas quanto à dosagem do carvão ativado em pó nos casos de intoxicação. Gostaria de saber ao certo quantos gramas do pó devem ser administrados a adultos e crianças.

Resposta

Carvão vegetal ativado é um material poroso, muito adsorvente, que se liga a diversas substâncias, diminuindo sua disponibilidade para absorção sistêmica no trato gastrointestinal. O carvão ativado diminui a absorção sistêmica de vários agentes tóxicos, incluindo ácido acetilsalicílico, barbitúricos, paracetamol, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e grande parte dos produtos inorgânicos ou orgânicos. Algumas substâncias não são adsorvidas pelo carvão, tais como álcoois, álcalis, ácidos e metais (sódio, potássio, ferro, lítio e magnésio)^{1,2}.

Esquemas de administração^{1,2,3}

Crianças

Intoxicação como antídoto inespecífico

- Até 1 ano: 10 a 25g ou 0,5 a 1g/kg, por via oral, nasogástrica ou orogástrica, em dose única, ou repetir a cada 4 a 6 horas.
- 1 ano a 12 anos: 25 a 50g ou 0,1 a 1g/kg, por via oral, nasogástrica ou orogástrica, administrados até 1 hora ou o mais breve possível após

a intoxicação. Ou, dose inicial de 10 a 25g, seguida de 1 a 2g/kg a cada 2 a 4 horas.

Adultos

Intoxicação como antídoto inespecífico

- Dose única: 25 a 100g, por via oral, nasogástrica ou orogástrica. Intoxicação por substância altamente tóxica ou letal: 1,5 a 2g/kg.
- Doses múltiplas: dose inicial de 50 a 100g, por via oral, nasogástrica ou orogástrica, seguida de 12,5g a cada 1 hora, ou 25g a cada 2 horas, ou 50g a cada 4 horas. Intoxicação por substância altamente tóxica ou letal: 1 a 1,5g/kg/h até a recuperação do paciente. Doses múltiplas de carvão ativado podem ser necessárias para intoxicação conhecida causada por amitriptilina, digoxina, diazepam, nortriptilina, piroxicam, salicilatos, vancomicina, entre outros.

O maior benefício do carvão ativado é alcançado quando administrado no prazo de até 1 hora ou o mais breve possível após a intoxicação, sob a forma de uma suspensão aquosa, somente em pacientes que estejam conscientes e hábeis para proteger suas vias respiratórias^{1,3}.

Referências

1. IBM Micromedex® [internet]. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
2. 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: Ministério da Saúde, 2010.
3. MedSUS [internet]. Medicamentos Indicados pelo SUS. Ministério da Saúde. Android (2021) [Aplicativo móvel]. Disponível em: Play Store.

Pergunta

A bula da acetilcisteína cita o soro glicosado 5% para sua diluição. Pode ser diluída em soro fisiológico 0,9%?

Resposta

A acetilcisteína é um fármaco muito útil no tratamento de pacientes com intoxicação por paracetamol. Além disso, é agente mucolítico que reduz a viscosidade de secreções, provavelmente pela quebra de ligações bissulfeto em mucoproteínas¹. Para diluição da acetilcisteína

antes da administração intravenosa, recomenda-se, preferencialmente, o uso de solução aquosa de glicose 5%^{1,2,3}.

Nos casos em que a glicose não pode ser usada como diluente, aceita-se o uso de solução aquosa de cloreto de sódio 0,9% como alternativa^{1,2}.

Referências

1. IBM Micromedex® [internet]. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
2. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing; 2013.
3. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 17th edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.

Informe-se

EVITE SOBRA DE MEDICAMENTOS. PEÇA ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO!

5 DE MAIO
Dia do Uso Racional de Medicamentos

Confira as farmácias participantes:
descarteaqui.cff.org.br

60 anos Conselho Federal de Farmácia

O Conselho Federal de Farmácia (CFF) lançou, em alusão ao Dia do Uso Racional de Medicamentos, 5 de maio, uma campanha nacional pelo uso racional de medicamentos (URM): **Descarte Aqui – a destinação correta do medicamento também é sua responsabilidade.** A ação educativa abordou os temas de automedicação, logística reversa de medicamentos e educação em saúde nas redes sociais. Os farmacêuticos poderão inscrever as farmácias para oferecer o serviço de descarte de medicamentos e a população poderá pesquisar onde pode realizar essa destinação final. Informações sobre a campanha estão disponíveis em: <http://descarteaqui.cff.org.br/>



Cebtrim

**Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos**

*29 anos trabalhando pelo
Uso Racional de Medicamentos*