



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Interações medicamentosas com agentes
antineoplásicos num contexto hospitalar**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Sofia Pereira Mendes

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado

Covilhã, outubro de 2016

Aos meus pais.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado por todo o apoio, disponibilidade e dedicação demonstrados durante o desenvolvimento desta dissertação.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira EPE, pela simpatia, disponibilidade e por serem um exemplo de grande qualidade e profissionalismo. À Prof.^a Olímpia Fonseca, por mostrar que a exigência se traduz em qualidade e pela preocupação que demonstrou para que o estágio em Farmácia Hospital fosse o mais enriquecedor possível.

À Dra. Rita Cruz e à Dra. Joana Ascensão pelo apoio demonstrado durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, bem como à equipa da Farmacia Holon Covilhã e da Farmácia Pedroso. Agradeço também à Dra. Natália Oliveira, que me acompanhou na Farmácia Diamantino, pelo seu empenho em demonstrar-me o excelente trabalho desempenhado nesta farmácia.

À Ana, Marta e Telma, por me terem apoiado neste percurso com a sua amizade e simpatia.

À Patrícia, minha companheira de estágio, por me ter acompanhado nos bons e maus momentos.

À minha família, nomeadamente aos meus pais e irmãos, pelo apoio e esforço durante estes 5 anos.

Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em três capítulos, sendo o primeiro referente à investigação desenvolvida, o segundo ao estágio em Farmácia Hospitalar e o terceiro ao estágio em Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo visa a investigação das interações medicamentosas com agentes antineoplásicos num contexto hospitalar. Os doentes oncológicos têm um grande risco de sofrerem interações medicamentosas devido ao elevado número de fármacos necessários para tratar a sua patologia, incluindo agentes antitumorais e terapia de suporte. Surge então a necessidade da criação de uma base de dados que será integrada no sistema de deteção automático de interações medicamentosas do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. A base de dados foi elaborada com base nas interações medicamentosas existentes entre alguns dos antineoplásicos administrados neste hospital, nomeadamente fluorouracilo, ciclofosfamida, hidroxiureia, bevacizumab, megestrol, leuprorrelina, anastrozol, letrozol e bicalutamida, e outros fármacos com Autorização de Introdução no Mercado em Portugal. A pesquisa das interações farmacológicas fundamentou-se na consulta do Resumo das Características do Medicamento dos antineoplásicos nomeados anteriormente, na enciclopédia *online* Drugs.com, Epocrates® *online*, Medscape *online* e no manual Stockley's Drug Interactions 2015 pocket companion. A pesquisa foi feita de forma a serem selecionadas as interações farmacológicas com maior relevância clínica. No geral, as interações com antineoplásicos envolveram principalmente o metabolismo hepático via citocromo P450, a inibição de enzimas, a toxicidade aditiva, competição pela mesma enzima metabolizadora, antagonismo da ação terapêutica e o deslocamento de proteínas plasmáticas. Com a melhoria contínua do nosso conhecimento relativo aos mecanismos de interação e o contributo adicional de fatores dos doentes (p. ex., genética, género), os riscos associados a estas interações podem ser melhor previstas, avaliadas e geridas para reduzir a frequência de efeitos adversos clinicamente relevantes. A criação de bases de dados que serão introduzidas no sistema informático de um hospital pode ajudar os médicos a reconhecer e prevenir interações medicamentosas potencialmente perigosas na prática clínica.

O segundo capítulo descreve o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 26 de janeiro a 21 de março de 2016. O estágio foi orientado pela Prof.^a Olímpia Fonseca e pela restante equipa dos Serviços Farmacêuticos. São descritas as atividades que acompanhei e participei, bem como os conhecimentos que adquiri.

O terceiro capítulo descreve o estágio curricular em Farmácia Comunitária, que decorreu em três farmácias do grupo Holon, a Farmácia Diamantino, a Farmácia Holon Covilhã e a Farmácia Pedroso, no período de 22 de março a 13 de junho. O estágio foi orientado pela

Dra. Rita Cruz e pela restante equipa das três farmácias. Este capítulo descreve as tarefas desenvolvidas por um farmacêutico comunitário e outras atividades associadas à Farmácia Comunitária.

Palavras-chave

Interações medicamentosas, Antineoplásicos, Cancro, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária

Abstract

This dissertation is divided into three chapters, the first concerning the research carried out, the second chapter refers to Hospitalar Pharmacy traineeship and the third chapter refers to the Community Pharmacy traineeship.

The first chapter aims to investigate the drug interactions with antineoplastic agents in a hospital setting. Patients with cancer have a high risk of suffering from drug interactions due to the large number of drugs needed to treat their disease, including antitumor agents and supportive therapy. For that reason there is the need to create a database which will be integrated in the automatic detection system of drug interactions of the Centro Hospitalar Cova da Beira. The database was developed based on the drug interactions of some of the existing antineoplastic agents in this hospital, in particular fluorouracil, cyclophosphamide, hydroxyurea, bevacizumab, megestrol, leuprolide, anastrozole, letrozole and bicalutamide, and medicines with marketing authorisation in Portugal. The research of drug interactions was based upon Summary of Product Characteristics of the antineoplastic agents previously named, the online encyclopedia Drugs.com, Epocrates© online, Medscape online and Stockley's Drug Interactions 2015 pocket companion guide. The research was done in order to select drug interactions with greater clinical relevance. Overall, interactions with antineoplastic agents mainly involve hepatic metabolism via cytochrome P450, enzyme inhibition, additive toxicity, competition for the same metabolizing enzyme, antagonism of therapeutic effect and plasma protein binding displacement. With the continuous improvement of our knowledge concerning the interaction mechanisms and the additional contributing factors of patients (e.g. genetics, gender), the risks associated with these interactions can be better planned, assessed and managed to reduce the frequency of clinically relevant adverse effects. The creation of databases that will be introduced into the computer system of a hospital can help physicians recognize and prevent potentially dangerous drug interactions in clinical practice.

The second chapter describes the traineeship in Hospital Pharmacy, conducted in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, between January 26th and March 21st of 2016. The traineeship was mentored by Prof.^a Olímpia Fonseca and coworkers of the Pharmaceutical Services. The activities that I followed and attended and the knowledge I gained are described.

The third chapter describes the traineeship in Community Pharmacy which took place in three Holon pharmacies, Diamantino Pharmacy, Holon Covilhã Pharmacy and Pedroso Pharmacy, in Covilhã, between March 21st and June 13th, 2016. The traineeship was mentored by Dr. Rita Cruz and the team of the three pharmacies. This chapter describes the

tasks performed by a community pharmacist and other activities related to Community Pharmacy.

Keywords

Drug interactions, Antineoplastic agents, Cancer, Hospital Pharmacy, Community Pharmacy

Índice

Capítulo I - Interações medicamentosas com agentes antineoplásicos num contexto hospitalar	1
1.Introdução	1
1.1.Interações medicamentosas	1
1.2.Fatores que afetam as interações medicamentosas	1
1.3.Interações medicamentosas clinicamente significativas	2
1.4.Tipos de interações medicamentosas.....	2
1.4.1.Interações medicamentosas fármaco-alimento	2
1.4.2.Interações medicamentosas fármaco-planta	2
1.4.3.Interações medicamentosas fármaco-doença.....	3
1.4.4.Interações medicamentosas fármaco-fármaco	3
1.5.Mecanismos das interações medicamentosas fármaco-fármaco	3
1.5.1.Interação medicamentosa fármaco-fármaco comportamental	3
1.5.2.Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacêutica	3
1.5.3.Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacodinâmica	3
1.5.4.Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacocinética.....	4
1.5.4.1.Absorção	4
1.5.4.2.Distribuição	5
1.5.4.3.Metabolismo	5
1.5.4.4.Excreção	6
1.6.Investigação de interações medicamentosas	6
1.7.Antineoplásicos	6
1.8.Interações medicamentosas e os antineoplásicos	8
1.9.Prevenção das interações medicamentosas	8
2.Objetivos.....	9
3.Materiais e Métodos	10
4.Resultados e discussão.....	11
4.1.Citotóxicos.....	12
4.2.Fluorouracilo	13
4.3.Ciclofosfamida	15
4.4.Hidroxiureia	17
4.5.Bevacizumab	17
4.6.Megestrol	19
4.7.Leuprorrelina.....	20
4.8.Anastrozol e letrozol	21
4.9.Bicalutamida	22

5. Conclusão	23
6. Bibliografia	24
7. Publicações	30
7.1. Resumo nº P0004 do Livro de Resumos do Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2015, 29-31 de outubro, Centro de Congressos de Lisboa	30
7.2. <i>Poster</i> apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2015, 29-31 de outubro, Centro de Congressos de Lisboa	31
7.3. Resumo nº P20 do Livro de Resumos da 8ª Semana APFH - VIII Congresso Nacional da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, 18-21 novembro de 2015, Estoril, Portugal	32
7.4. <i>Poster</i> apresentado na 8ª Semana APFH - VIII Congresso Nacional da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, 18-21 novembro de 2015, Estoril, Portugal	33
7.5. <i>Abstracts</i> aceites para apresentação no 76th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016, 28 agosto - 1 setembro 2016, Buenos Aires, Argentina .	34
7.6. <i>Posters</i> apresentados no 76 th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016, 28 August - 1 September 2016, Buenos Aires, Argentina	36
7.7. Intervenção farmacêutica na farmacoterapia com antineoplásicos orais	38
Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar	41
1. Introdução	41
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	41
2.1. Seleção e aquisição de medicamentos	42
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	42
2.3. Receção e Conferência dos produtos	42
2.4. Armazenamento	43
2.5. Contagem de <i>stocks</i> e controlo de prazos de validade	45
3. Distribuição	46
3.1. Distribuição tradicional	46
3.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	47
3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™	48
3.4. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos	48
3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuito especial de distribuição	52
3.5.1. Setor de ambulatório	52
3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório	52
3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a circuito especial de distribuição	55
3.5.3.1. Distribuição de medicamentos hemoderivados	55
3.5.3.2. Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	56
4. Farmacotecnia	57
4.1. Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos	59

4.2.Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis	61
4.3.Preparação de fórmulas magistrais não estéreis	62
4.4.Reembalagem	63
4.5.Purificação da água	64
5.Farmácia Clínica.....	64
5.1.Acompanhamento da visita clínica	64
5.2.Farmacocinética clínica	65
5.3.Informação sobre medicamentos	65
6.Ensaio clínico.....	66
7.Qualidade, certificação e acreditação	67
8.Conclusão	68
9.Bibliografia	69
Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária	70
1.Introdução	70
2.Farmácias Holon.....	70
3.Caracterização geral das farmácias	70
3.1.Localização e caracterização exterior.....	70
3.2.Instalações físicas e equipamentos	71
3.3.Horário de funcionamento.....	72
3.4.Recursos humanos.....	73
3.5.Suporte Informático e Documentação Científica	73
4.Medicamentos e outros produtos de saúde	74
5.Aprovisionamento e armazenamento	76
5.1.Fornecedores e encomendas	76
5.2.Receção e verificação das encomendas	77
5.3.Marcação de preços	78
5.4.Devoluções	78
5.5.Armazenamento	79
5.6.Controlo de prazos de validade.....	80
6.Sistema de gestão de qualidade	80
7.Interação farmacêutico-utente-medicamento	81
8.Farmacovigilância.....	82
9.Medicamentos Fora de Uso	82
10.Dispensa de medicamentos	83
10.1.Medicamentos sujeitos a receita médica	83
10.2.Regime de Comparticipações	85
10.3.Medicamentos sujeitos a receita médica especial	86
10.4.Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	87
11.Automedicação	87
12.Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	88

12.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene	88
12.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	89
12.3. Produtos dietéticos infantis	90
12.4. Fitoterapia e suplementos alimentares.....	90
12.5. Produtos de uso veterinário	91
12.6. Dispositivos médicos	92
13. Serviços Farmacêuticos.....	92
13.1. Serviço de <i>CheckSaúde</i>	92
13.2. Consulta de nutrição	93
13.3. Consulta de dermofarmácia	93
13.4. Consulta Farmacêutica	93
13.5. Preparação Individualizada da Medicação.....	93
14. Preparação de medicamentos	94
15. Contabilidade e gestão.....	95
16. Intervenção comunitária	97
17. Conclusão	97
18. Bibliografia	98
Anexos.....	101
Anexo I. Base de dados	101
Anexo II. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, modelo n.º 1506 da INCM) e Modelo de termo de responsabilidade a assinar pelo doente na primeira dispensa de medicamentos em regime ambulatorio (Circular Normativa nº01/cd/2012. 31 de novembro de 2012)	150
Anexo III. Medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar com participações especiais	151
Anexo IV. Exemplar de um folheto informativo atualizado para um novo modelo	153
Anexo V. Documento de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados, com "via farmácia" e "via serviço", respetivamente (Despacho n.º 1051/2000, modelo n.º 1804 da INCM	154
Anexo VI. Impresso interno de controlo de <i>stocks</i> de estupefacientes/psicotrópicos nos serviços clínicos	156
Anexo VII. Registo mínimo ao abrigo do n.º 10 do Despacho n.º 20510/2008, de 24/07, publicado no DR, 2.ª série, de 05/08 e Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (modelo n.º 1509 da INCM)	157
Anexo VIII. Tabela resumo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHCB	158

Lista de Figuras

Figura 1. Representação da prescrição de ciclofosfamida e alopurinol no sistema informático do CHCB.	12
Figura 2. Janela <i>pop-up</i> que alerta para a interação grave entre ciclofosfamida e alopurinol e descrição da mesma.	12
Figura 3. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas comuns aos citotóxicos.	13
Figura 4. Representação da tabela das interações medicamentosas com fluorouracilo.	14
Figura 5. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com ciclofosfamida.	15
Figura 6. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com hidroxiureia.	17
Figura 7. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com bevacizumab.	17
Figura 8. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com megestrol. .	19
Figura 9. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com leuprorrelina.	20
Figura 10. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas comuns ao anastrozol e letrozol.	21
Figura 11. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com letrozol. ..	21
Figura 12. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com bicatulamida.	22

Lista de Tabelas

Tabela 1. Terminologia das interações medicamentosas fármaco-fármaco.	3
Tabela 2. Documentos/registos de psicotrópicos e estupefacientes de envio obrigatório ao INFARMED.....	87
Tabela 3. Tabela resumo das atividades desenvolvidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária.....	97

Lista de Acrónimos, Siglas e Símbolos

>	Maior
<	Menor
%	Percentagem
↑	Aumento
↓	Diminuição
°C	Grau Celcius
5-FU	5-Fluorouracilo
AC	Anti-cólicas
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AH	Alliance Healthcare
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Anti-Obstipantes
AOp	Assistente Operacional
AR	Anti-Regurgitação
ARSs	Administrações Regionais de Saúde
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
AT	Assistente Técnico
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BI	Bilhete de Identidade
BL	Bicatulamida
BPFFC	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
BZ	Bevacizumab
CC	Cartão de Cidadão
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CF	Ciclofosfamida
CFLH	Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical
CFT	Classificação Farmacoterapêutica
CFTa	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
CTT	Correios de Portugal
CYP1A2	Citocromo P450 1A2
CYP2A6	Citocromo P450 2A6
CYP3A	Subfamília 3A do citocromo P450
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A5	Citocromo P450 3A5
CYP2B6	Citocromo P450 2B6
CYP2C9	Citocromo P450 2C9

CYP2C19	Citocromo P450 2C19
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
CYP450	Sistema enzimático citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FASSPIL	Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios
FD	Farmácia Diamantino
FDS	Fast Dispensing System®
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FHC	Farmácia Holon Covilhã
FP	Farmácia Pedroso
Ga-67	Citrato de gálio
G-CSF	Fatores de crescimento de granulócitos
GF	Guia Farmacoterapêutico
GnRH	Hormona libertadora da gonadotropina
gp-P	glicoproteína-P
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HA	Hipoalergénicos
IF	Intervenção Farmacêutica
IFDs	Interações medicamentosas Fármaco-Doença
IFFs	Interações medicamentosas Fármaco-Fármaco
IMs	Interações Medicamentosas
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, IP
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
JCI	Joint Commission International
LE	Linha Especial
LMM	Linha de prescrição de Medicamentos Manipulados
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MG	Megestrol
MHs	Medicamentos Hemoderivados
MM	Medicamentos Manipulados
mm H2O	Milímetro de coluna de água
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
mOsm/L	Milliosmol/Litro
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
OCP	OCP Portugal
ONM	Osteonecrose da Mandíbula
PDCA	<i>Plan, Do, Check, Act</i>
PIM	Preparação Individual da Medicação
PKS	Abbottbase Pharmacokinetics System®
PMUs	Pedidos de Medicação Urgente
PSA	Antigénio específico da próstata

PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Receita Especial
RRL	Relação Resumo de Lotes
RSP	Receita Sem Papel
SCs	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TF	Técnico de Farmácia
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIL	Verbete de Identificação de Lote

Capítulo I - Interações medicamentosas com agentes antineoplásicos num contexto hospitalar

1. Introdução

1.1. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas (IMs) ocorrem quando a resposta de um doente a um medicamento é modificada pela presença de outro medicamento, planta medicinal, alimento, bebida, suplemento alimentar, excipientes, fatores ambientais ou doenças [1,2]. As IMs são uma causa importante de reação adversa medicamentosa (RAM) [1], que é uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos [3].

Hoje em dia o potencial para IMs é enorme devido ao aumento da disponibilidade de complexos agentes terapêuticos e à difusão da polimedicação [1]. Embora o termo IM tenha normalmente uma conotação negativa é importante esclarecer que as IMs podem ter vários desfechos [4]. Pode ocorrer uma diminuição ou um aumento da ação farmacológica, uma perda da efetividade ou um aumento do risco do aparecimento de efeitos adversos que, em ocasiões extremas, pode ser fatal para o doente, tanto devido ao fracasso terapêutico como devido à toxicidade [5]. A interação pode ser clinicamente irrelevante [6] ou em alguns casos benéfica e integrar a prática clínica habitual [5].

1.2. Fatores que afetam as interações medicamentosas

Na prática, a questão das IMs é complexa, pois, além das inúmeras possibilidades teóricas de interferência entre os medicamentos, fatores relacionados com indivíduo e a administração do medicamento influenciam a resposta ao tratamento [7]. Os fatores relacionados com o doente incluem a *clearance* do fármaco, idade, fatores genéticos, género, comorbilidades [8], tabagismo, abuso do álcool [9] e a dieta. As IMs tornam-se mais importantes em doentes nos extremos das faixas etárias (mais velhos e mais jovens) e naqueles com comprometimento renal ou hepático [8]. Os idosos são mais suscetíveis a IMs não só porque recebem mais medicamentos que os jovens, mas também porque nos idosos a farmacocinética dos fármacos é diferente [1].

Os fatores relacionados com os fármacos incluem as suas propriedades cinéticas e dinâmicas, número de fármacos prescritos, dose, intervalo e sequência de administração, formulação e via de administração. A existência de múltiplos prescritores, o uso difundido das medicinas alternativas e de fármacos mais suscetíveis a estarem envolvidos em IMs leva ao aumento da possibilidade de IMs. A incidência de IMs aumenta com o número de medicamentos que o doente recebe. Os fármacos com um intervalo terapêutico estreito são

mais suscetíveis de serem objeto de IMs graves. [8] As IMs são clinicamente relevantes principalmente se participarem fármacos com uma cinética saturável, extenso metabolismo de primeira passagem ou uma única via de eliminação que possa ser inibida [8]. Os fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas, metabolizados predominantemente pela isoforma citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e que sejam indutores ou inibidores do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) estão geralmente mais envolvidos em IMs [8].

1.3. Interações medicamentosas clinicamente significativas

Nem todas as IMs são clinicamente significativas. O significado das interações medicamentosas pode variar desde teórico e sem efeito até a colocar a vida do doente em risco [8]. Uma interação é considerada clinicamente significativa quando conduz a uma mudança na atividade terapêutica ou toxicidade de um fármaco ao ponto de ser necessário um ajuste da dose do fármaco ou aumento da monitorização da terapia [4].

1.4. Tipos de interações medicamentosas

O termo interação medicamentosa é mais frequentemente usado para descrever interações medicamentosas fármaco-fármaco (IFFs), que serão mais aprofundadas nesta revisão, mas existem muitas substâncias e/ou fatores que podem interagir com os medicamentos [4].

1.4.1. Interações medicamentosas fármaco-alimento

A interação medicamentosa fármaco-alimento é um fenómeno que, muito embora frequentemente negligenciado, merece uma atenta reflexão na avaliação da eficácia da terapêutica medicamentosa [10]. Após a ingestão de alimentos podem ocorrer mudanças no organismo como a secreção gástrica de ácido, alteração da motilidade gastrointestinal e modificação do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P) ou do CYP450. Estas alterações podem modificar a biodisponibilidade dos fármacos. O sumo de toranja é um potente inibidor do CYP3A4 intestinal e por isso aumenta a biodisponibilidade de vários fármacos [4]. Para além das alterações fisiológicas, os alimentos podem ter uma ação quelante sobre os fármacos. As mudanças provocadas pelos alimentos podem ser indesejadas, mas também podem ser usadas para aumentar a biodisponibilidade e reduzir os efeitos adversos [11].

1.4.2. Interações medicamentosas fármaco-planta

A utilização de produtos à base de plantas, ou apenas extratos resultantes de uma medicina tradicional caseira (como as infusões), tem sido descurada no que concerne às interações dos mesmos com medicamentos, deixando muitas vezes crer que são desprovidos de efeitos adversos [12]. Por exemplo, o hipericão contém um composto ativo, a hipericina, que inibe a recaptção de amins. O uso concomitante desta planta com outros antidepressivos irá produzir uma síndrome serotoninérgica (interação farmacodinâmica). Por outro lado, o hipericão é um potente indutor de algumas enzimas metabólicas (potencial para interação farmacocinética), especialmente CYP3A4 e CYP2C19 [11].

1.4.3. Interações medicamentosas fármaco-doença

As interações medicamentosas fármaco-doença (IFDs) são situações em que um medicamento agrava uma condição médica pré-existente. Isto também implica a capacidade de um medicamento de causar efeitos adversos similares aos da doença. Um exemplo de IFD é a toma de anti-inflamatórios não esteroides em doentes com úlcera péptica [11].

1.4.4. Interações medicamentosas fármaco-fármaco

Numa IFF existe um fármaco precipitante e um fármaco recetor. O fármaco precipitante afeta a atividade farmacológica do fármaco recetor [13]. A interação pode resultar num aumento ou diminuição da intensidade do efeito produzido por qualquer um dos fármacos quando tomados isoladamente [14]. Quando a intensidade é reduzida, a interação é geralmente descrita como antagonística. Se a intensidade é aumentada, a interação é descrita como adição, potenciação ou sinergismo. Estes termos diferem na magnitude do efeito resultante como está resumido na Tabela 1 [14].

Tabela 1. Terminologia das interações medicamentosas fármaco-fármaco.

Termo	Magnitude do efeito
Antagonismo	Fármaco A + Fármaco B = <A ou B
Adição	Fármaco A + Fármaco B = 2A ou 2B
Potenciação	Fármaco A + Fármaco B = <2A ou 2B
Sinergismo	Fármaco A + Fármaco B = >2A ou 2B

Adaptado de [14]

1.5. Mecanismos das interações medicamentosas fármaco-fármaco

O conhecimento do mecanismo pelo qual ocorre uma IFF é útil clinicamente, pois o mecanismo pode influenciar a evolução temporal da interação, os métodos usados para ultrapassá-la ou em alguns casos tirar partido desta [4].

1.5.1. Interação medicamentosa fármaco-fármaco comportamental

Ocorre quando um fármaco altera o comportamento do doente modificando a adesão a outro fármaco. Por exemplo, os doentes com depressão que tomem antidepressores podem tornar-se mais cumpridores de outras terapias à medida que os sintomas melhoram [2].

1.5.2. Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacêutica

É uma interação do tipo físico-químico que acontece fora do organismo, durante a preparação e administração dos medicamentos parenterais (incompatibilidade entre os agentes misturados ou com o veículo adicionado) e frequentemente resulta em precipitação ou turvação da solução, mudança de coloração do medicamento ou inativação do princípio ativo [7].

1.5.3. Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacodinâmica

Um fármaco pode interferir com o efeito ou com o mecanismo de ação de outros fármacos, que pode envolver um recetor ou sistema fisiológico [8]. Este tipo de interação é

relativamente previsível e relaciona-se com os efeitos tanto terapêuticos como adversos dos medicamentos [5].

1.5.4. Interação medicamentosa fármaco-fármaco farmacocinética

Ocorre quando um fármaco altera a absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção (ADME) de outro fármaco [15]. Quando algum destes parâmetros é modificado pela comedicação, a exposição sistêmica do fármaco pode ser afetada e o doente pode ser privado de uma terapia farmacológica eficaz [16]. Este tipo de interação modifica a magnitude e duração do efeito e a resposta final do medicamento pode ou não ser preservada [7]. Um exemplo comum de uma interação farmacocinética ocorre quando dois fármacos competem pela mesma via metabólica [4]. De seguida, os mecanismos que envolvem esta interação serão aprofundados.

1.5.4.1. Absorção

A absorção é o processo de transferência do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea [7]. A administração intravenosa de um medicamento é a via mais direta e resulta numa rápida e completa biodisponibilidade. Pelo contrário, a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral está sujeita a barreiras da absorção e ao efeito de primeira passagem [17]. A complexidade do trato gastrointestinal e os efeitos de vários fármacos com atividade funcional no sistema digestivo representam condições favoráveis para a emergência de IFFs que podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos [18].

Vários fatores podem influenciar a absorção de um fármaco através da mucosa gastrointestinal. Um dos fatores é a alteração do pH. Ácidos fracos e bases fracas atravessam as membranas intestinais e atingem a circulação sanguínea quando existem num estado não ionizado. Fármacos capazes de alterar o pH gástrico (p. ex., antiácidos, inibidores da bomba de prótons) podem alterar a cinética de fármacos coadministrados [18]. Outro fator que modifica a absorção de fármacos é a formação de complexos [18]. Existem vários medicamentos com a capacidade de quelar ou ligar-se a outros medicamentos se administrados concomitantemente, formando complexos insolúveis [19]. Os distúrbios da motilidade gastrointestinal representam um outro fator envolvido em IFFs durante o processo de absorção. Fármacos que aumentam ou diminuem o trânsito intestinal (p. ex., metoclopramida, cisaprida ou catárticos) podem reduzir o tempo de contacto entre o fármaco e a área de absorção da mucosa, induzindo uma diminuição na absorção do fármaco (p. ex., preparações de libertação controlada) [18].

A gp-P tem sido implicada na modulação da absorção de fármacos. Encontra-se na membrana apical das células epiteliais intestinais e está orientada de maneira a que os substratos sejam segregados das células epiteliais para o lúmen intestinal, limitando a absorção intestinal e diminuindo a biodisponibilidade de fármacos administrados oralmente. Para além de serem substratos deste transportador, alguns medicamentos podem inibir a sua atividade provocando IMs [4].

A evidência indica que a atividade das enzimas CYP450 na parede do intestino é um fator significativo na alteração da biodisponibilidade de fármacos administrados oralmente e que sejam substrato da subfamília 3A do citocromo P450 (CYP3A). Podem ocorrer IFFs quando um substrato do CYP3A administrado oralmente for coadministrado com um inibidor ou indutor da atividade do CYP450 [4].

1.5.4.2. Distribuição

Depois da absorção ou administração intravenosa, um fármaco distribui-se do espaço intravascular para o seu alvo no espaço extravascular [17]. Normalmente, os fármacos são transportados através da ligação a proteínas plasmáticas e proteínas teciduais. Das muitas proteínas plasmáticas que interagem com fármacos as mais importantes são a albumina, a glicoproteína ácida α -1 e lipoproteínas. Os fármacos ácidos estão normalmente ligados mais extensamente à albumina, enquanto os fármacos básicos estão mais extensamente ligados à glicoproteína ácida α -1, lipoproteínas ou ambos. Somente o fármaco livre é que está disponível para a difusão passiva para os locais extravasculares ou teciduais e tipicamente determina a concentração no local ativo e, assim, a sua eficácia. Os fármacos que têm um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas são potencialmente mais suscetíveis de serem deslocados por fármacos com elevada afinidade pelo mesmo local de ligação. De um ponto de vista clínico, este deslocamento estará associado a sintomas, efeitos adversos ou toxicidade quando o fármaco deslocado tiver um maior grau de ligação às proteínas plasmáticas (>90%), reduzido volume de distribuição, estreito índice terapêutico e estiver caracterizado por um início rápido do efeito [18].

1.5.4.3. Metabolismo

O fígado é o órgão mais importante na metabolização de fármacos. O metabolismo de fármacos pode ser dividido em reações de fase I (oxidação, hidrólise e redução [enzimas do citocromo P450]) e reações de fase II (conjugação com glucuronido, sulfato e glicina). As reações de fase I produzem um metabolito mais hidrofílico que o fármaco original, enquanto as reações de fase II produzem um composto inativo solúvel em água [20]. A biotransformação de fármacos através do sistema enzimático CYP450 é uma das principais vias através do qual podem ter lugar potenciais IMs, levando à toxicidade, RAMs ou falha terapêutica. As seis classes de isoenzimas CYP450 que têm um papel vital na biotransformação de fármacos são o CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 [21]. O metabolismo pela isoenzima CYP3A4 está associado a várias IFFs clinicamente significativas [21]. A isoenzima CYP3A4 encontra-se principalmente no fígado, mas também no trato gastrointestinal, pulmões, pele e rins. É responsável pela ativação e inativação de fármacos e extenso metabolismo de primeira passagem [11]. As interações medicamentosas que envolvem uma enzima metabolizadora podem ser tanto reações de indução ou de inibição. A coadministração de uma substância indutora ou inibidora enzimática com um substrato reduz ou aumenta, respetivamente, as concentrações séricas do último. Para além disso, dois fármacos podem inibir

competitivamente o metabolismo um do outro de forma reversível, se forem ambos substratos da mesma enzima [4].

Os níveis de enzimas metabolizadoras de fármacos podem ser influenciados pela composição genética de cada indivíduo. O polimorfismo genético foi identificado para algumas isoformas do CYP450, incluindo CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 e a frequência destes polimorfismos varia entre os diferentes grupos étnicos. É por isso importante ter em consideração a farmacogenética quando se avalia o risco de IFFs [22].

1.5.4.4.Excreção

Os órgãos e veículos encarregues pela excreção dos fármacos são os rins, fígado, pulmões, fezes, suor, saliva e leite. A excreção através da saliva, suor, pulmões (fármacos voláteis) e leite têm um significado quantitativo relativamente reduzido. Os fármacos são excretados principalmente através de excreção renal (sendo necessário considerar a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular ativa) e de excreção biliar [18]. A maioria dos fármacos é eliminada quase totalmente pelos rins [7].

Uma interação a nível renal pode ocorrer através de um mecanismo de competição ao nível da secreção tubular ativa, quando dois ou mais fármacos usam o mesmo sistema de transporte. As interações podem também ocorrer durante a reabsorção tubular. Muitos fármacos quando estão ionizados na urina passam por difusão passiva para as células tubulares. Mudanças no pH urinário induzidas farmacologicamente influenciam o estado de ionização de alguns fármacos e podem dessa forma afetar a reabsorção pelo túbulo renal [18].

1.6.Investigação de interações medicamentosas

O potencial para interações farmacocinéticas entre novos produtos medicinais e os fármacos já comercializados deve ser avaliado. Isto aplica-se tanto aos efeitos do produto medicinal sobre outros fármacos como aos efeitos de outros fármacos no produto medicinal. Além disso, o efeito da ingestão concomitante de alimentos deve ser investigado. O potencial de IFFs é normalmente investigado através de estudos *in vitro* seguidos de estudos *in vivo*. Os resultados dos estudos de interação são usados para prever um número de outras interações segundo o mecanismo envolvido. As recomendações do tratamento são desenvolvidas com base na relevância clínica das interações e na possibilidade de fazer ajustes da dose ou monitorização do tratamento [23].

1.7.Antineoplásicos

Os antineoplásicos são usados no tratamento do cancro isoladamente ou em combinação com outros fármacos ou tratamentos [24]. Os antineoplásicos podem ser divididos em vários grupos tendo em conta o seu mecanismo de ação, estrutura química e a sua relação com outros fármacos. Alguns podem atuar de várias formas e pertencer a mais do que um grupo [24]. De seguida serão descritos os principais grupos.

Os antineoplásicos citotóxicos são fármacos que matam as células cancerígenas, danificando o ácido desoxirribonucleico (ADN) e parando o seu crescimento num ou mais pontos de controlo do seu ciclo celular. Como afetam as células em divisão, as células normais também irão ser afetadas. Isto é especialmente verdade no tecido com uma renovação celular elevada como o trato gastrointestinal, medula óssea, pele, a raiz do cabelo, unhas, etc. Por isso, os efeitos adversos são comumente observados. Estes fármacos podem ser divididos em várias categorias com base no seu mecanismo de ação [25]. Os inibidores da síntese de ADN podem ser antifolatos (metotrexato, pemetrexedo), antagonistas pirimidínicos (5-fluorouracilo, capecitabina, hidroxiureia) e antipurinas (6-mercaptopurina). Uma outra classe que danifica diretamente o ADN inclui os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo), fármacos à base de platina (cisplatina, carboplatina), antibióticos (antraciclinas, bleomicina) e inibidores da topoisomerase II (irinotecano, topotecano). Moléculas pertencentes a uma terceira classe inibem a formação do fuso mitótico (vinblastina, vincristina) ou a estabilização dos microtúbulos (paclitaxel, docetaxel) [25].

Enquanto os antineoplásicos citotóxicos tiram vantagem do facto das células cancerígenas se dividirem rapidamente, outros antineoplásicos atuam noutras propriedades que tornam as células cancerígenas diferentes das células normais. Estas classes de antineoplásicos normalmente têm efeitos adversos menos graves que os citotóxicos porque a sua atuação é direcionada para as células cancerígenas [24]. Nos últimos vinte anos, a elucidação de diferentes vias de transdução de sinais responsáveis pela transformação neoplásica levou ao *design* racional de antineoplásicos que atuam em vias moleculares específicas [25]. Estas terapias-alvo incluem inibidores da proteína cinase. Os agentes inibidores da tirosina cinase, aprovados clinicamente, envolvem pequenas moléculas como o imatinib ou anticorpos como o bevacizumab que inibe o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) [25].

Uma outra classe de antineoplásicos são os fármacos que fazem parte da terapia hormonal. Os fármacos desta categoria são hormonas sexuais, ou fármacos *hormone-like*, que alteram a ativação ou produção de hormonas femininas ou masculinas. São usados para diminuir o crescimento de cancros da mama, próstata e endometriais (uterinos), que normalmente crescem em resposta às hormonas sexuais naturais presentes no corpo. Exemplos de terapia hormonal são os antiestrogénios (fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno), inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), progestagénios (megestrol), antiandrogénios (bicalutamida, flutamida, nilutamida) e análogos da hormona libertadora da gonadotropina (leuprorelina e goserrelina) [24].

Existem também antineoplásicos que ajudam o sistema imunitário a reconhecer e atacar as células cancerígenas, sendo este tratamento classificado como imunoterapia ativa, porque estimula o sistema imunitário do doente a lutar contra o cancro, ao contrário do que ocorre com a imunoterapia passiva, que não depende do sistema imunitário do doente para tratar a doença (p. ex., anticorpos produzidos fora do corpo e administrados ao doente) [24].

1.8. Interações medicamentosas e os antineoplásicos

Embora as opções terapêuticas com a quimioterapia citotóxica, (anti)hormonal e os mais recentes agentes da terapia-alvo estejam em rápida evolução, o tratamento contra o cancro ainda está associado a muitos desafios. Como a maioria dos agentes antineoplásicos tem uma janela terapêutica estreita é importante administrar a dose correta para otimizar a exposição do fármaco e o seu efeito e minimizar os efeitos adversos. O uso de comedicação e o consequente risco de IFFs é um dos principais fatores que influencia a exposição sistémica dos fármacos nos doentes oncológicos, para além de outros fatores como o estilo de vida, fatores genéticos e (dis)função dos órgãos [16].

Contudo, as interações medicamentosas nesta área podem não ser reconhecidas como um problema clínico. Isto pode ser devido à maioria dos antineoplásicos ser administrada em regimes de combinação e, logo, ser difícil identificar o(s) agente(s) específico(s) envolvidos na interação [26]. As mudanças fisiológicas causadas pelas IFFs podem ser mascaradas ou confundidas com sintomas e sinais do cancro ou outras comorbilidades [22]. Adicionalmente existe um elevado nível de toxicidade sistémica aceite (esperada) relativamente aos agentes antineoplásicos, diminuindo a preocupação sobre a toxicidade exagerada em doentes específicos [26].

Os doentes com cancro têm um grande risco de sofrerem IMs devido ao elevado número de fármacos necessários para tratar a sua patologia, incluindo agentes antitumorais e terapia de suporte (antieméticos, analgésicos, antibióticos e outros). Além disso, a maioria dos doentes diagnosticados com cancro tem mais de 65 anos e muitas vezes comorbilidades que requerem terapia farmacológica. O impacto do envelhecimento afeta a função hepática e renal e consequentemente o metabolismo e *clearance* dos fármacos, potenciando a sua toxicidade [27]. Os doentes oncológicos podem ter a absorção de fármacos comprometida pela mucosite e desnutrição e o volume de distribuição dos fármacos pode variar devido aos níveis reduzidos de proteínas de ligação e edema generalizado [15]. O risco de interações é ainda aumentado pela presença de múltiplos prescritores para um único doente e o uso, muitas vezes sem o conhecimento do oncologista, de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), plantas medicinais ou vitaminas [28].

1.9. Prevenção das interações medicamentosas

Diferentes recomendações podem ser feitas para diminuir o risco de IMs na prática clínica. Se ambos os medicamentos são necessários, na maioria das vezes, a vigilância clínica ou biológica é imprescindível. Podem ter que ser ajustadas algumas doses e em alguns casos a comedicação pode ser temporariamente descontinuada. Se a última não for possível, o fármaco pode ser substituído por outro que tenha um menor potencial de interação [28].

Relativamente aos doentes, a educação é essencial para que estejam conscientes dos riscos das IMs, por isso os profissionais de saúde devem fazer algumas recomendações:

-Pedir aos doentes que façam uma lista dos medicamentos que tomam e a entreguem a cada médico que consultam [28];

-Informar os doentes relativamente aos efeitos adversos que podem ser esperados de algumas combinações;

-Informar os doentes de que devem evitar o consumo de plantas medicinais e MNSRM sem consultarem o médico;

-Orientar os doentes relativamente a certos alimentos e bebidas a evitar devido a uma possível interação com os fármacos (p. ex., o sumo de toranja e bebidas derivadas) [29].

Os farmacêuticos podem contribuir de diferentes formas para uma melhor prevenção e deteção de IMs através da criação de ferramentas para os médicos, da disponibilidade para responder a questões específicas ou mesmo ter um papel proativo, verificando a terapia de cada doente [28].

A criação de um sistema de deteção automático de IMs apoiado pela prescrição computadorizada pode ser valiosa na prática clínica. [28]. A integração de bases de dados neste sistema informático permite detetar possíveis IMs e sugerir mecanismos de controlo para que, se ocorrerem as IMs, o risco para o doente seja minimizado. Estes sistemas deveriam limitar-se a detetar apenas IMs com significado clínico de modo a evitar a chamada “fadiga de alertas”, que ocorre quando os profissionais de saúde recebem um número elevado de alertas, incluindo aqueles que são triviais. Neste sentido, é importante que os farmacêuticos sejam capazes de seleccionar a informação mais adequada durante a construção das bases de dados [5].

2. Objetivos





Elaboração de uma base de dados de interações farmacológicas envolvendo alguns medicamentos antineoplásicos existentes no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), E.P.E., nomeadamente fluorouracilo, ciclofosfamida, hidroxureia, bevacizumab, megestrol, leuprorrelina, anastrozol, letrozol e bicalutamida, e outros fármacos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. A construção da base de dados tem o intuito de enriquecer o sistema informático de deteção e análise de interações medicamentosas deste hospital.

A escolha dos antineoplásicos como objeto de estudo deveu-se à ausência de informação sobre IMs desta classe no sistema informático do hospital. Outro motivo foi o facto do manual sobre interações farmacológicas mais usado na prática clínica deste hospital (Stockley's Drug Interactions 2015 pocket companion) abranger poucas interações envolvendo os antineoplásicos.


A escolha de alguns antineoplásicos em particular deveu-se a terem sido administrados a um maior número de doentes durante o período do estágio em Farmácia Hospitalar no CHCB, de 26 de janeiro a 21 de março de 2016. Assim, a deteção de uma interação e a sua possível prevenção ou minimização poderá ter um impacto num maior número de doentes.


3. Materiais e Métodos

A pesquisa das interações medicamentosas teve como base a consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de fluorouracilo, ciclofosfamida, hidroxureia, bevacizumab, megestrol, leuprorrelina, anastrozol, letrozol e bicalutamida, a enciclopédia *online* Drugs.com, Epocrates[®] *online*, Medscape *online* e o manual Stockley's Drug Interactions 2015 pocket companion. A pesquisa foi feita de forma a serem selecionadas as interações farmacológicas com maior relevância clínica.

A enciclopédia *online* Drugs.com classifica as interações como “*major*” (significado clínico elevado), “*moderate*” (significado clínico moderado) e “*minor*” (significado clínico mínimo). Apenas foram selecionadas as primeiras duas. No Epocrates[®] *online* as interações estão classificadas como “*contraindicated*” (contraindicada), “*avoid/use alternative*” (evitar/usar alternativa), “*monitor/modify treatment*” (monitorizar/modificar o tratamento) e “*caution advised*” (aconselhada precaução) sendo que todas foram selecionadas e não apenas as três primeiras, pois algumas interações classificadas como “*caution advised*” no Epocrates[®] *online* eram classificadas como “*moderate*” na enciclopédia *online* Drugs.com. No Medscape *online* as interações estão classificadas como “*contraindicated*” (contraindicado), “*serious - use alternative*” (grave - usar alternativa), “*significant - monitor closely*” (significativo - monitorizar atentamente) e “*minor*” (mínima). Apenas foram selecionadas as três primeiras. O Stockley's Drug Interactions 2015 pocket companion classifica as interações com o recurso a símbolos. O símbolo “” representa uma interação com desfecho fatal ou contraindicada, “” representa uma interação com perigo significativo para o doente e por isso é necessário ajuste de dose ou monitorização atenta, “” representa uma interação cujo o resultado é incerto, por isso é necessária a monitorização e “” representa uma interação sem relevância clínica. Apenas as duas primeiras foram consideradas.

As interações selecionadas abrangem apenas fármacos com AIM em Portugal tendo sido consultado para obter essa informação a Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano, disponibilizada no *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, IP (INFARMED). Nesta base de dados também foi verificada a formulação dos fármacos de modo a evitar a inclusão de interações irrelevantes, como as relativas a fármacos de aplicação tópica. O RCM desses fármacos foi consultado para verificar se existiam interações clinicamente significativas.

Posteriormente, as interações foram classificadas, de forma a estarem de acordo com a formatação do sistema informático utilizado no CHCB, em “Tipo” e “Grau”. Uma interação é classificada como “Tipo 1” se for “associação contraindicada” e “Tipo 2” se for necessário “controlo clínico/ajuste de dose”. Uma interação é de “Grau 1” se for muito grave e o alerta aparece a vermelho. Foram classificadas como “Grau 1” as interações classificadas como “*major*” na enciclopédia *online* Drugs.com, “*contraindicated*” no Epocrates[®] *online*, “*contraindicated*” no Medscape *online*, “” no Stockley's ou quando o RCM mencionava que a interação era contraindicada.

Uma interação é de “Grau 2” se for grave e o alerta aparece a laranja. Foram classificadas como “Grau 2” as interações classificadas como “*moderate*” na enciclopédia *online* Drugs.com, “*avoid/use alternative*”, “*monitor/modify treatment*” e “*caution advised*” no Epocrates® *online*, “*serious - use alternative*”, “*significant - monitor closely*” no Medscape *online* e “  ” no Stockley’s.

Quando possível era registado o mecanismo de ação, medidas de monitorização ou minimização da interação e alternativas farmacológicas. Por fim, as referências bibliográficas foram incluídas em cada descrição da interação.

As IMs da base de dados foram resumidas na forma de tabelas. Nas interações envolvendo um grande número de fármacos (>10) adotou-se uma metodologia para reduzir o número de fármacos introduzidos nas tabelas de forma a simplificar a informação e facilitar a sua análise. Os fármacos que intervêm nas interações foram classificados segundo a Classificação Farmacoterapêutica (CFT) do INFARMED, consultando para isso a Infomed. Cada classe farmacoterapêutica introduzida nas tabelas representa no mínimo dois fármacos, isto é, se um fármaco classificado segundo a CFT for o único elemento da classe é omitido da tabela. Assim, estão representadas as classes farmacoterapêuticas com uma maior probabilidade de interação com o antineoplásico estudado.

Foi efetuada uma revisão bibliográfica que envolveu a pesquisa e análise de artigos da *PubMed* e da *ResearchGate*. Os termos pesquisados consistiram fundamentalmente em “drug interactions”, “drug-drug interactions in oncology”, “drug interactions in cancer”, “anticancer drugs” e “mechanisms of drug interactions”. Também foram pesquisados os mecanismos subjacentes às interações resumidas nas tabelas e para isso foram tidos em conta artigos científicos e os RCMs. Esta pesquisa decorreu em agosto de 2016. Foram revistos trabalhos publicados em inglês, português e espanhol. Não foi colocada qualquer restrição relativa às datas dos artigos.

4. Resultados e discussão

A pesquisa das IMs consultando os RCMs, Drugs.com, Epocrates® *online*, Medscape *online* e o manual Stockley’s Drug Interactions 2015 resultou na elaboração de uma base de dados que se encontra no Anexo I. Estes dados destinam-se a ser introduzidos no sistema informático do CHCB. As Figuras 1 e 2 representam o aspeto final das IMs introduzidas no sistema informático. Foram criadas tabelas resumo das IMs da base de dados, às quais, para efeitos de colocação nesta tese, foi feito um *print screen* devido a limitações de espaço, e por fim foi feita uma revisão sobre os mecanismos subjacentes a estas interações. As interações serão descritas segundo a ordem em que aparecem nas figuras.

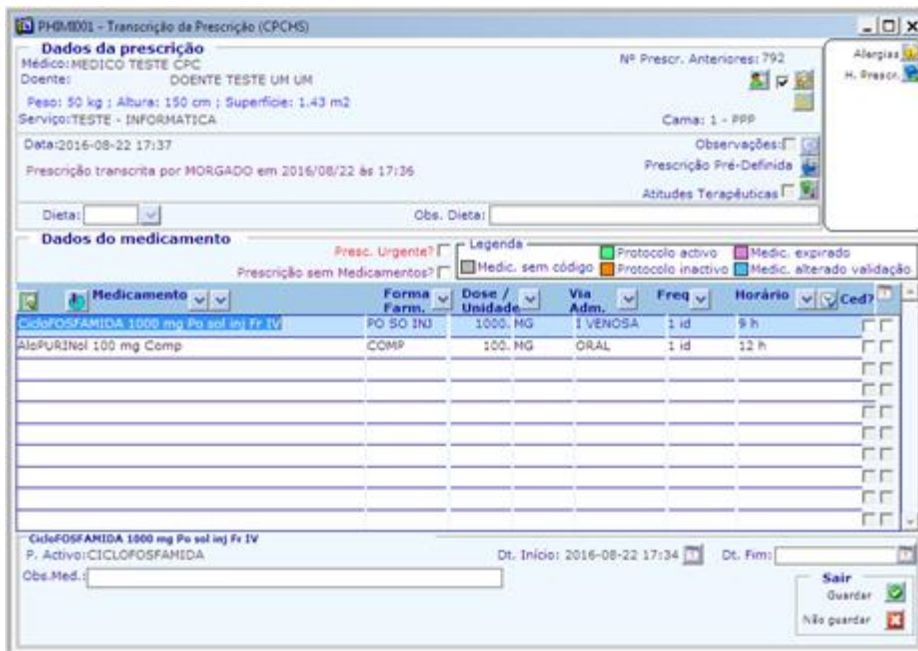


Figura 1. Representação da prescrição de ciclofosfamida e alopurinol no sistema informático do CHCB.

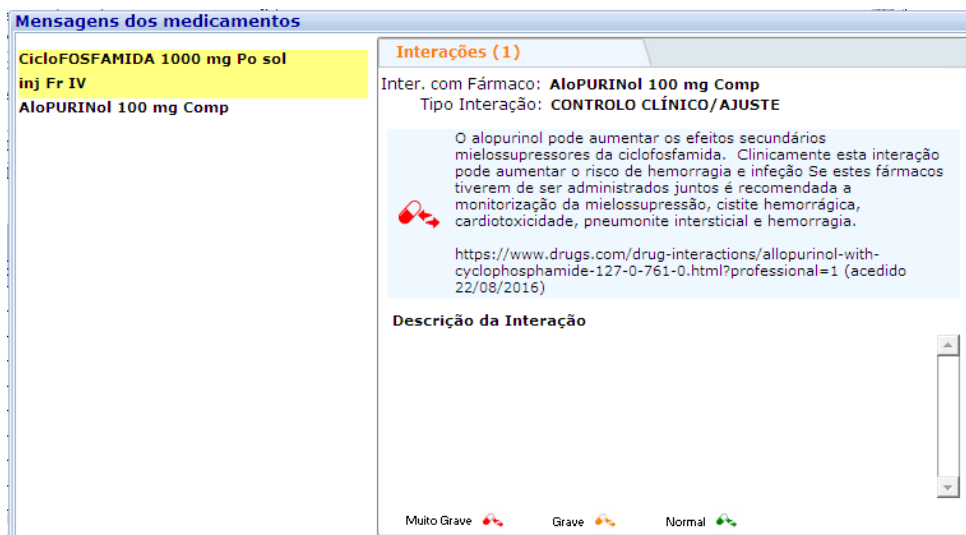


Figura 2. Janela *pop-up* que alerta para a interação grave entre ciclofosfamida e alopurinol e descrição da mesma.

4.1. Citotóxicos

Relativamente aos citotóxicos, a diminuição da absorção de digoxina, quinolonas e verapamilo deve-se provavelmente à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica [30,31,32,33]. A mucosite é um efeito secundário dos fármacos citotóxicos podendo ser definida como um dano da membrana mucosa ao longo de todo o trato alimentar. Os citotóxicos matam células em rápida divisão e o trato gastrointestinal é altamente sensível a estes tratamentos, especialmente o intestino delgado [34].

Interações medicamentosas comuns aos citotóxicos					
	↓ Absorção gastrointestinal		↑ Risco de complicações tromboembólicas	↑ Risco de imunossupressão e toxicidade hematológica	↑ Risco de infecções
Ciclofosfamida	-Ciprofloxacina -Levofloxacina	-Digoxina -Verapamilo	-Talidomida -Tamoxifeno	-Alquilantes -Antimetabolitos	-Imunomoduladores
Fluorouracilo	-Moxifloxacina -Norfloxacina -Ofloxacina	-Digoxina	-Talidomida	-Antiviricos -Citotóxicos que interferem com a tubulina -Citotóxicos que se intercalam no ADN -Citotóxicos relacionados com alquilantes -Fatores estimulantes da hematopoiese -Imunomoduladores -Inibidores da topoisomerase I -Inibidores das tirosinases -Medicamentos usados no tratamento de intoxicações -Radiofármacos -Tiazidas e análogos	
Hidroxiureia					

↑ - Aumento, ↓ - Diminuição, ADN - Acido Desoxirribonucleico

Figura 3. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas comuns aos citotóxicos.

O cancro e os seus tratamentos são fatores de risco bem conhecidos do tromboembolismo venoso [35]. A quimioterapia pode danificar o endotélio e aumentar a expressão de fator tecidual pró-coagulante pelos macrófagos e monócitos, induzindo uma resposta pró-coagulante pelas células. Um outro mecanismo pró-trombótico da quimioterapia poderá estar relacionado com a sua hepatotoxicidade, que pode causar uma redução nos níveis plasmáticos de proteínas anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C e proteína S) [36]. Em mulheres pré-menopáusicas a combinação de quimioterapia citotóxica e tamoxifeno mostrou aumentar o risco de complicações trombóticas relativamente à administração de apenas quimioterapia. A administração de talidomida aumenta a incidência de tromboembolismo venoso principalmente quando combinada com outros agentes, como os citotóxicos. Uma das teorias é que a talidomida precipita a adesão plaquetar e a trombose privando o endotélio do fator de crescimento endotelial vascular, sendo este incapaz de recuperar dos danos causados pelos citotóxicos [37].

Os agentes citotóxicos podem suprimir a atividade de células precursoras hematopoiéticas, levando à diminuição de células sanguíneas e à incidência de hemorragias e infeções que podem por em risco a vida [38]. A coadministração de fármacos que afetem de forma similar a medula óssea ou aumentem a sua sensibilidade pode potenciar a toxicidade neste órgão [39,40].

4.2. Fluorouracilo

O citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU) poderá afetar a biodistribuição de citrato de gálio (Ga-67). Foi observado um aumento dos níveis séricos de ferro após a administração de vários antineoplásicos, incluindo 5-FU. Isto pode dever-se à supressão da eritropoiese e à consequente diminuição do consumo de ferro [41]. Este aumento do ferro sérico pode deslocar o Ga-67 dos locais de ligação das proteínas plasmáticas, aumentando a concentração de Ga-67 livre, a sua excreção renal e captação pelos ossos, e diminuindo a concentração de Ga-67 em tumores e abscessos [42].

Interações medicamentosas com fluorouracilo (5-FU)						
Interação	Deslocamento dos locais de ligação das proteínas plasmáticas pelo 5-FU	5-FU ↑ concentração plasmática (Inibição do CYP2C9)		↑ Risco ou severidade da diarreia	↑ Toxicidade do 5-FU	5-FU ↑ efeito
Fármacos	-Citrato de gálio	-Carvedilol -Celecoxib -Diclofenac -Fenitoína	-Lacosamida -Lesinurad -Ospemifeno	-Idelalisib -Panitumumab -Pirfenidona	-Brivudina -Metronidazol -Tinidazol	-Antitrombina III -Fondaparinux -Bivalirudina -Heparina -Dabigatran -Tinzaparina -Dalteparina -Varfarina -Enoxaparina
Interação	↑ Efeitos farmacológicos do 5-FU	↑ Cardiotoxicidade e síndrome mão-pé	Síndrome hemolítica urêmica	Alteração do nível de amônia	↑ Risco de hepatotoxicidade	↓ Eficácia e a toxicidade do 5-FU
Fármacos	-Ácido Fólico	-Cetuximab	-Mitomicina	-Fenilbutirato de sódio	-Clofarabina	-Alopurinol

↑- Aumento, ↓- Diminuição, CYP2C9 - Citocromo P450 2C9

Figura 4. Representação da tabela das interações medicamentosas com fluorouracilo.

Existem vários relatos sobre as interações entre 5-FU e substratos do CYP2C9 que implicam que o 5-FU pode ter um efeito inibitório na atividade desta isoenzima. O uso concomitante de 5-FU com substratos do CYP2C9 pode originar uma elevação dos níveis plasmáticos e dos efeitos adversos desses fármacos [43].

O 5-FU provoca mudanças na mucosa intestinal reduzindo a superfície de absorção. Clinicamente estas alterações traduzem-se na ocorrência de diarreia [44]. A coadministração com fármacos com toxicidade similar pode aumentar o risco e severidade de diarreia (toxicidade aditiva) [45,46].

A toxicidade do 5-FU pode aumentar devido à inibição da sua metabolização pelo bromoviniluracilo, o metabolito principal da brivudina. Este metabolito inibe irreversivelmente a dihidropirimidina desidrogenase [47]. O metronidazol e o tinidazol reduzem o índice terapêutico do 5-FU através da alteração da sua eliminação [48,46].

Devido aos efeitos trombocitopênicos do 5-FU foi observado um risco adicional de hemorragia em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes [49].

Os efeitos farmacológicos do 5-FU são aumentados pelo ácido fólico pois este estabiliza o complexo ternário do 5-FU com a timidilato sintase [50] potenciando a inibição desta enzima [11].

O 5-FU tem sido implicado no prolongamento do intervalo QT e arritmias [51] por isso é necessária muita atenção quando se administra 5-FU em combinação com cetuximab, cujo um dos efeitos secundários é a cardiotoxicidade [52]. A associação de cetuximab com fluoropirimidinas aumentou a frequência de isquemia cardíaca incluindo enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, assim como a frequência da síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) relativamente à perfusão apenas com fluoropirimidinas [53].

Após tratamentos prolongados com 5-FU em associação com mitomicina foi reportado o aparecimento da síndrome urémica hemolítica [54]. O mecanismo de interação e a incidência são desconhecidos [55].

A coadministração com 5-FU pode diminuir a eficácia de fenilbutirato de sódio (efeito antagonístico) [32]. O fenilbutirato de sódio reduz os níveis elevados de glutamina e amônia no plasma [56]. Foi sugerido que durante a infusão de altas doses de 5-FU produz-se uma

acumulação transitória dos seus metabolitos e estes são capazes de inibir o ciclo de *Krebs* afetando o ciclo de ureia, o que resulta em hiperamonémia [57], contrariando a ação terapêutica do fenilbutirato de sódio.

O 5-FU foi associado ao desenvolvimento de esteatose [58]. Observou-se um aumento da frequência e gravidade da hepatotoxicidade quando a clofarabina é utilizada em regimes de quimioterapia combinada [59]. Portanto, poderá haver um aumento do risco de hepatotoxicidade se estes dois fármacos forem coadministrados.

Foi estudada a capacidade do alopurinol reduzir a toxicidade do 5-FU *in vivo*. A elevada concentração de ácido orótico que resulta da inibição da orotidilato descarboxilase pelo 1-oxipurinol-5-monofosfato (metabolito do alopurinol) compete com o fluorouracilo pela orotato fosforribosiltransferase, diminuindo a formação de fluorodesoxiridina monofosfato e fluorouridina trifosfato. Estes dois últimos compostos são responsáveis pela citotoxicidade do fluorouracilo [60].

4.3. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida (CF) é um profármaco que requer bioativação antes de exercer a sua citotoxicidade. A bioativação é mediada pelas enzimas do CYP450 [61]. Elevadas doses de CF podem levar à autoindução das enzimas hepáticas CYP2C9, CYP2B6 e CY3A4. A ciclosporina é metabolizada principalmente pela isoenzima CY3A4, por isso a indução do seu metabolismo pode contribuir para a diminuição dos níveis deste fármaco [62]. A CF é metabolizada principalmente pelo CYP2B6 [63]. Se for coadministrada com bupropiom pode aumentar as concentrações deste devido à inibição competitiva do seu metabolismo [33]. A diminuição da eliminação de fármacos que sejam substrato do CYP3A4, como o sirolímus e o tacrolímus, pode ser devida a uma interação similar [64]. Dados limitados de estudos em animais e observações limitadas em humanos sugerem que a ciclofosfamida e/ou cisplatina podem aumentar os níveis plasmáticos de carmustina [65].

Interações medicamentosas com ciclofosfamida (CF)						
Interação	CF ↓ concentrações plasmáticas e os efeitos terapêuticos	CF ↑ concentrações plasmáticas	↑ Níveis de metabolitos ativos de CF (Indução do metabolismo hepático)	↓ Níveis de metabolitos ativos de CF (Inibição do metabolismo hepático)	↑ Risco de cardiotoxicidade	
Fármacos	-Ciclosporina	-Bupropiom -Sirolímus -Tacrolímus -Carmustina	-Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa) -Antiepilépticos e anticonvulsivantes -Inibidores da protease	-Antieméticos e antivertiginosos -Citotóxicos -Inibidores da protease	-Cobimetinib -Doxorrubicina -Epirubicina -Idarrubicina -Mitoxantrona	-Pentostatina -Ponatinib -Trabectedina -Trametinib -Trastuzumab
Interação	CF ↑ efeito	↑ Risco de hiponatremia	↑ Risco de nefrotoxicidade	↑ Risco de cistite hemorrágica	↑ Risco de toxicidade pulmonar	↑ Risco de hepatotoxicidade
Fármacos	-Relaxantes musculares de ação periférica -Anticoagulantes	-Antidepressores -Agentes anti-inflamatórios não esteróides	-Anfotericina B	-Doxorrubicina	-Filgrastim -Pegfilgrastim -Amiodarona -Carmustina	-Azatioprina

↑ - Aumento, ↓ - Diminuição

Figura 5. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com ciclofosfamida.

A coadministração de CF com indutores do metabolismo hepático pode aumentar os níveis dos seus metabolitos ativos e o risco de toxicidade [66]. De outra forma, a

coadministração de CF com inibidores do metabolismo hepático diminui os níveis dos seus metabolitos ativos e a sua eficácia [66].

A terapia com CF foi associada a miocardite e miopericardite [33]. Pensa-se que a cardiotoxicidade da CF é devida à formação de um metabolito, a acroleína [67]. O risco de cardiotoxicidade da CF pode estar aumentado em doentes com tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotóxicos [33].

A CF é um inibidor da enzima pseudocolinesterase, que hidrolisa os relaxantes musculares despolarizantes, podendo levar à apneia prolongada se coadministrada com estes fármacos [68]. Devido aos efeitos trombocitopénicos da CF, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes [69].

A CF induz hiponatremia e diminui a excreção renal de água. O mecanismo pelo qual produz um efeito antidiurético ainda está em investigação. Foi proposto que a CF ou os seus metabolitos induzem a libertação da vasopressina, ou atuam diretamente nos túbulos coletores renais, ou os metabolitos da CF têm um efeito semelhante à vasopressina nos rins [70]. Os antidepressores também estão associados à secreção inapropriada da hormona antidiurética [71]. Outros fármacos podem contribuir para a severidade da hiponatremia, como os anti-inflamatórios não esteroides [72].

A CF está associada à indução de necrose tubular, fibrose tubular, congestão glomerular e inflamação, o que acaba por provocar disfunção renal. O *stress* oxidativo pode estar envolvido na indução de dano renal porque os seus metabolitos ativos formam espécies reativas de oxigénio [73]. A ciclofosfamida pode também causar toxicidade na bexiga, incluindo cistite hemorrágica e cancro da bexiga, sendo usada na prevenção desta toxicidade a mesna [74]. O uso concomitante ou sequencial de CF com fármacos potencialmente nefrotóxicos pode aumentar o risco de toxicidade [75]. A doxorubicina pode exacerbar as cistites hemorrágicas provocadas pela terapêutica prévia com CF [76].

A toxicidade pulmonar dos citotóxicos tem sido atribuída, pelo menos em parte, à produção de espécies de oxigénio reativas que danificam o epitélio pulmonar e induzem um influxo de neutrófilos periféricos. Fatores de crescimento de granulócitos ([G-CSF] filgrastim e pegfilgrastim) aumentam o número e as propriedades funcionais dos neutrófilos, como a produção de superóxido e expressão de moléculas relacionadas com a adesão. Assim, especula-se que os G-CSF tenham uma associação causal com a toxicidade pulmonar, aumentando o dano pulmonar causado pelos citotóxicos [77]. Estudos da toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona em animais mostraram que poderia ser causada pela peroxidação da membrana lipídica e aumento da geração de espécies reativas de oxigénio. Por isso, a combinação com CF tem o potencial de aumentar o *stress* oxidativo e acelerar a toxicidade pulmonar [78]. Um estudo observou que a CF pode aumentar a toxicidade pulmonar da carmustina. A carmustina provoca reações tóxicas pulmonares induzidas possivelmente pelo dano no sistema da glutatona [79].

Foi descrita uma interação entre a CF e a azatioprina que resultou em necrose hepática [33]. A azatioprina é um fármaco hepatotóxico [80] e a CF causa hepatotoxicidade através do *stress* oxidativo dos seus metabolitos [81].

4.4. Hidroxiureia

A hidroxiureia pode aumentar a ação antirretroviral dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a didanosina e a estavudina. A hidroxiureia inibe a síntese do ADN do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e a sua replicação, diminuindo a quantidade de desoxinucleótidos intracelulares [82]. In vivo, a hidroxiureia atinge especificamente linfócitos e macrófagos quiescentes, importantes reservatórios celulares para o VIH, e a combinação de didanosina com hidroxiureia reduz eficazmente os níveis plasmáticos de ácido ribonucleico do VIH-1 [83].

Interações medicamentosas com hidroxiureia		
Interação	Hidroxiureia pode ↑ ação antirretroviral dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa	↑ Risco de toxicidade vascular cutânea em doentes com doenças mieloproliferativas
Fármacos	-Didanosina -Estavudina	-Peginterferão alfa-2a -Peginterferão alfa-2b

↑ - Aumento

Figura 6. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com hidroxiureia.

A hidroxiureia está associada a um risco de toxicidade vascular cutânea em doentes com doenças mieloproliferativas. Esta toxicidade inclui ulcerações vasculares e gangrena, ocorrendo mais frequentemente em doentes que tomam ou já tomaram terapia com interferão [84].

4.5. Bevacizumab

O bevacizumab (BZ) é um anticorpo monoclonal que se liga ao VEGF, o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais [85].

Interações medicamentosas com bevacizumab					
Interação	↑ Risco de trombose	↑ Risco de toxicidade hematológica	↑ Risco de osteonecrose da mandíbula	↑ Risco de cardiotoxicidade	
Fármacos	-Anticoncepcionais -Antifibrinolíticos -Citotóxicos -Fatores estimulantes da hematopoiese -Hemostáticos -Imunomoduladores -Inibidores das tirosinacinas	-Fatores estimulantes da hematopoiese -Inibidores da topoisomerase I -Radiofármacos	-Acido alendrónico -Acido ibandrónico -Acido zoledrónico -Pamidronato de sódio -Risedronato de sódio	-Doxorrubicina -Epirubicina -Idarrubicina	
Interação	↑ Risco/severidade da diarreia	↑ Toxicidade	Anemia hemolítica microangiopática	↑ Risco de perfuração gastrointestinal	Reação cutânea mão-pé
Fármacos	-Idelalisib -Irinotecano	-Cetuximab -Panitumumab	-Sunitinib	-Erlotinib	-Sorafenib

↑ - Aumento

Figura 7. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com bevacizumab.

O tratamento com BZ é acompanhado por um aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais. O VEGF não só estimula a proliferação celular como promove a

sobrevivência das células endoteliais e ajuda a manter a integridade vascular. A inibição do VEGF pode por isso diminuir a capacidade regenerativa das células do endotélio e causar defeitos que expõem fosfolípidos pró-coagulantes na membrana plasmática luminal ou matriz subjacente, levando à trombose ou hemorragia. A diminuição da prostaglandina I₂ e do óxido nítrico após a inibição do VEGF pode predispor a eventos tromboembólicos [86]. A coadministração de BZ com outros fármacos que promovam o tromboembolismo pode resultar em efeitos aditivos [87].

É possível que a alteração da sinalização VEGF possa perturbar a hematopoiese nos doentes tratados com BZ. A inibição do recetor VEGFR-1 tem mostrado bloquear o ciclo das células estaminais hematopoiéticas, a sua diferenciação e recuperação após a supressão da medula óssea [88]. O uso concomitante de BZ com depressores da medula óssea ou fármacos que aumentem a sua sensibilidade a mielotóxicos pode ter efeitos mielossuppressores aditivos [88,89,90,91,92,91,94].

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com BZ, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado [85]. Estudos mencionam que a ONM é secundária ao mecanismo de ação dos bifosfonatos, que resulta da atividade antiosteoclástica e antiangiogénica [95]. O VEGF é essencial para a diferenciação osteogénica e formação óssea. A inibição do VEGF pelo BZ pode ter efeitos prejudiciais na diferenciação celular e função óssea e por isso causar uma falha na reparação do trauma fisiológico [96].

A administração concomitante de BZ com uma antraciclina está associada a um aumento do risco de disfunção ventricular esquerda reversível [97]. As antraciclinas causam um dano irreversível às células do miocárdio através da apoptose e geração de radicais livres [98]. O BZ pode levar a um enfraquecimento dos mecanismos de reparação após o dano miocárdico porque o VEGF tem um papel na reparação das células endoteliais e na produção de óxido nítrico [97].

A inibição do VEGF pode induzir diarreia. Esta suposição é apoiada por dados que mostram que a adição de inibidores do VEGF reduziu significativamente a rede de capilares nos ilhéus pancreáticos e vilosidades intestinais. Os inibidores do VEGF também podem causar mudanças na mucosa intestinal [99]. O risco e a severidade da diarreia pode aumentar quando o BZ for usado com outros agentes que causam diarreia, por isso deve ser evitado o uso concomitante [94,100].

Os resultados dos estudos aleatorizados sugerem que a utilização dos anticorpos monoclonais anti-recetor do fator de crescimento epidérmico, cetuximab e panitumumab, respetivamente, em combinação com BZ e quimioterapia, está associada a uma sobrevivência livre de progressão e/ou sobrevivência global diminuídas, e a toxicidade aumentada, comparativamente à associação de apenas BZ com quimioterapia [85].

Em dois ensaios clínicos foi notificada anemia hemolítica microangiopática em 7 de 19 doentes tratados com a associação de BZ e malato de sunitinib [85]. Vários agentes anti-

VEGF, como BZ e o sunitinib têm sido associados a microangiopatias trombóticas, sugerindo um potencial efeito desta classe de agentes [101]. A microvasculatura glomerular é particularmente suscetível à inibição do VEGF e à microangiopatia trombótica. Foi proposto que a privação do VEGF nos glomérulos leva à perda do fenótipo fenestrado saudável do endotélio e promove o desenvolvimento de dano microvascular e microangiopatia trombótica [102].

A inibição do VEGF pelo BZ pode causar trombose dos vasos esplâncnicos e mesentéricos menores, levando a isquemia intestinal e à perfuração intestinal. A diminuição dos níveis de prostaciclina diminui as secreções gástricas protetoras, o que pode causar úlceras e o aumento do dano das paredes intestinais [103]. Os doentes em tratamento com erlotinib apresentam maior risco de desenvolver perfuração gastrointestinal e este risco é ainda aumentado se forem coadministrados agentes antiangiogênicos [104].

Foi sugerido que os efeitos anti-VEGF do BZ potencializam os sintomas do sorafenib relacionados com a reação cutânea mão-pé [105].

4.6. Megestrol

O megestrol (MG) é um progestagênio [106]. O sistema enzimático CYP3A4 é o principal sistema metabolizador de estrogênios e progestagênios. A indução do sistema CYP3A4 aumenta o metabolismo dos estrogênios e progestagênios e reduz os seus níveis em circulação [107]. Fármacos que sejam indutores ou inibidores do CYP3A4 irão influenciar o metabolismo do MG e diminuir ou aumentar, respetivamente, as suas concentrações plasmáticas [108, 109].

Interações medicamentosas com megestrol (MG)					
Interação	↑ Concentração plasmática de MG (Inibição do CYP3A4)	↓ Concentração plasmática de MG (Indução do CYP3A4)	MG ↑ concentração plasmática (Inibição competitiva do CYP3A4)	MG ↑ risco de hiperglicemia	↑ Risco de tromboembolismo
Fármacos	-Antieméticos e antivertiginosos -Antifúngicos -Inibidores da protease -Inibidores das tirosinases -Macrólidos	-Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa) -Antiepiléticos e anticonvulsivantes -Antituberculosos -Citotóxicos -Inibidores das tirosinases	-Ciclosporina	-Inibidores das tirosinases -Insulina e outros agentes antidiabéticos	-Talidomida

↑ - Aumento, ↓ - Diminuição, CYP3A4 - Citocromo P450 3A4

Figura 8. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com megestrol.

A ciclosporina é metabolizada no fígado e intestino delgado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5 [110]. A progesterona demonstrou ser um potencial inibidor competitivo do metabolismo da ciclosporina [111]. Como as interações medicamentosas com MG são idênticas às observadas com os progestagênios em geral, o MG deve ser um potencial inibidor competitivo do metabolismo da ciclosporina [106].

Foi observado que o MG causa hiperglicemia rapidamente reversível em alguns doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida [112]. Foi proposto que a atividade *glucocorticoide-like* do MG é uma causa possível de insulinoresistência. Os efeitos inibitórios

da progesterona na fosforilação da glucose em glucose-6-fosfato e a inibição do transportador transmembranar de glucose estimulado pela insulina, observada em estudos em animais, pode explicar parcialmente o estado de resistência de insulina induzido pela progesterona [113]. Assim, existe o risco de hiperglicemia se o MG for administrado com fármacos que tenham esse efeito secundário através de um efeito aditivo [114]. Se for administrado com fármacos antidiabéticos o controlo da glicémia pode ser alterado [114].

Um estudo num lar de idosos identificou uma elevada incidência de tromboembolismo venoso nos doentes tratados com MG. Vários estudos também referiram o risco de tromboembolismo relacionado com MG em doentes com cancro [115]. Como foi referido anteriormente, a talidomida está associada ao tromboembolismo, por isso possivelmente aumentará o risco deste efeito adverso se for administrado com MG [116].

4.7. Leuprorrelina

A leuprorrelina é um agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A sua administração crónica causa uma diminuição dos recetores da GnRH inibindo a secreção de hormona luteinizante e a produção testicular de androgénios nos homens [117]. Os androgénios podem ter propriedades antiarrítmicas. Num estudo com 727 homens aqueles com concentrações superiores de testosterona tinham intervalos QT mais curtos [118]. A terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT [119]. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares [120].

Interações medicamentosas com leuprorrelina			
Interação	Risco de prolongamento do intervalo QT	↓ Eficácia pela leuprorrelina	↓ Eficácia da leuprorrelina
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> -Agonistas adrenérgicos beta -Antianginosos -Antiarrítmicos -Antibacterianos macrólidos -Antidepressores -Antieméticos e antivertiginosos -Antiepilépticos e anticonvulsivantes -Antiestrogénios -Antifúngicos -Anti-histamínicos H1 sedativo -Antimaláricos -Antipsicóticos -Citotóxicos que se intercalam no ADN -Citotóxicos relacionados com alquilantes -Diuréticos -Glucocorticóides -Imunomoduladores -Inibidores da protease -Inibidores das tirosinacinasas -Laxantes -Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> -Insulina e outros agentes antidiabéticos 	<ul style="list-style-type: none"> -Loxapina -Lurasidona -Metildopa -Metoclopramida -Olanzapina -Verapamilo

↓ - Diminuição, ADN - Acido Desoxirribonucleico

Figura 9. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com leuprorrelina.

Homens com cancro da próstata que receberam a longo prazo terapia de privação androgénica desenvolveram insulinoresistência e hiperglicémia. Este perfil metabólico adverso é resultado do hipogonadismo [121]. Assim, a coadministração com leuprorrelina pode diminuir a eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos [122].

Um estudo conduzido em ratos indicou que a hiperprolactinemia crônica diminuiu a quantidade de receptores da GnRH na hipófise [123]. A coadministração de leuprorrelina com fármacos que possam provocar hiperprolactinemia pode diminuir a eficácia do agonista da GnRH [124].

4.8. Anastrozol e letrozol

O anastrozol e o letrozol são inibidores da aromatase usados no tratamento do cancro da mama. Como a designação sugere, estes fármacos atuam por inibição ou inativação da aromatase, uma enzima responsável pela última fase de síntese dos estrogénios, reduzindo marcadamente a sua concentração plasmática [125]. Portanto, as terapêuticas contendo estrogénios não devem ser administradas concomitantemente com estes fármacos pois podem contrariar a sua ação farmacológica [126].

Interações medicamentosas comuns ao anastrozol e letrozol				
Interação	Contrariam o efeito farmacológico do anastrozol e letrozol	↓ Concentrações plasmáticas de anastrozol e letrozol	↑ Risco de cancro da mama	↑ Risco de tromboembolismo
Fármacos	-Estradiol -Estramustina -Ethinilestradiol	-Tamoxifeno	-Tibolona	-Talidomida

↑- Aumento, ↓- Diminuição

Figura 10. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas comuns ao anastrozol e letrozol.

O tamoxifeno não deve ser coadministrado com anastrozol nem com letrozol, uma vez que diminui a ação farmacológica destes fármacos [126, 127]. A administração concomitante de tamoxifeno com anastrozol ou com letrozol pode reduzir as concentrações plasmáticas destes fármacos [127, 128].

A tibolona (regulador seletivo da atividade tecidual estrogénica) e outras terapias hormonais de substituição não devem ser usadas como tratamento em mulheres com cancro da mama porque aumentam o risco de recorrência [129].

Estão mencionados eventos tromboembólicos como uma potencial complicação dos inibidores da aromatase [130], podendo esse risco ser potenciado quando coadministrados com talidomida [131, 132].

Interações medicamentosas com letrozol					
Interação	↑ Concentração plasmática de letrozol (Inibição do CYP3A4)	↑ Eliminação de letrozol (Indução do CYP3A4)		Letrozol inibe o metabolismo hepático (CYP2C19)	
Fármacos	-Antieméticos e antivertiginosos -Imunomoduladores -Inibidores da protease -Inibidores das tirosinacinas	-Bexaroteno -Boceprevir -Bosentano -Dabrafenib -Desferrirosirox	-Efavirenz -Etravirina -Oxcarbazepina -Rufinamida -Tocilizumab	-Cilostazol -Citalopram -Clobazam	-Clopidogrel -Escitalopram -Pirfenidona

↑- Aumento, CYP3A4 - Citocromo P450 3A4, CYP2C19 - Citocromo P450 2C19

Figura 11. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com letrozol.

O letrozol exibe múltiplas interações com o sistema enzimático CYP450. É um substrato de CYP2A6, CYP3A4 e CYP3A5. O letrozol é um inibidor do CYP2A6 relativamente potente e um modesto inibidor do CYP2C19, enquanto o seu metabolito é um inibidor fraco do

CYP2B6 e CYP2C19 [133]. A coadministração com inibidores ou indutores do CYP3A4 pode alterar a concentração plasmática de letrozol [134,135]. Existe o risco de a coadministração de letrozol com substratos do CYP2C19 poder resultar num aumento da concentração plasmática dos substratos desta isoenzima [136] ou na redução da sua eficácia se o efeito dos substratos depender da bioativação por esta isoenzima (clopidogrel) [137].

4.9. Bicalutamida

A bicalutamida (BL) é um antiandrogénio não esteróide usado no tratamento do cancro da próstata. A BL é metabolizada *in vitro* pelo CYP3A4 e inibe moderadamente esta isoenzima [138, 139]. Recomenda-se precaução na administração concomitante de BL com outros fármacos metabolizados predominantemente pelo CYP3A4 [140]. Sendo a BL substrato do CYP3A4, a coadministração com inibidores desta isoenzima, como o cetoconazol e a cimetidina, pode aumentar a sua concentração plasmática [140].

Interações medicamentosas com bicalutamida (BL)						
Interação	BL ↑ concentrações plasmáticas (Inibição CYP3A4)	↑ Concentrações plasmáticas de BL (Inibição da oxidação)	↑ Risco de prolongamento do intervalo QT	Deslocamento pela BL dos locais de ligação às proteínas	↑ Risco ou severidade da diarreia	↑ Risco de hepatotoxicidade
Fármacos	-Analgésicos estupefacientes -Antidiabéticos -Antidislipídicos -Antieméticos e antivertiginosos -Antiepilépticos e anticonvulsivantes -Antimaláricos -Antipsicóticos -Antivíricos -Citotóxicos -Citotóxicos que interferem com a tubulina -Imunomoduladores -Inibidores das tirosinases -Medicamentos usados na disfunção erétil -Medicamentos usados na incontinência urinária -Medicamentos usados na retenção urinária	-Cetoconazol -Cimetidina	-Amiodarona -Eliglustato -Halofantrina -Mefloquina -Moxifloxacina -Nilotinib -Sotalol	-Varfarina	-Idelalisib	-Antimetabolitos -Imunomoduladores

↑ - Aumento, CYP3A4 - Citocromo P450 3A4

Figura 12. Representação da tabela resumo das interações medicamentosas com bicalutamida.

O tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT. A inibição do metabolismo de fármacos que possam causar prolongamento do intervalo QT ou a coadministração com fármacos com este efeito pode aumentar o risco de arritmias [140, 141].

A BL possui uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (racemato de 96%, enantiómero-(R) > 99%). Estudos *in vitro* demonstraram que a BL pode deslocar a varfarina, um anticoagulante cumarínico, dos locais de ligação às proteínas [140].

Os antiandrogénios são frequentemente associados a efeitos gastrointestinais como a diarreia. O mecanismo é desconhecido [142]. Deve ser evitada a coadministração com outros fármacos associados a este efeito secundário, como o idelalisib [143].

A BL tem um perfil de potencial hepatotoxicidade que deve ser considerado quando se prescreve este fármaco [144]. A coadministração com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade podem potencializar o risco de dano hepático [145].

5. Conclusão

Os doentes com cancro apresentam um elevado risco de interações e isto pode comprometer a eficácia e segurança da terapêutica farmacológica e do tratamento de comorbilidades. Estes doentes podem receber diferentes agentes antineoplásicos, medicamentos para prevenir efeitos secundários e medicação para comorbilidades, sendo a polimedicação um risco para o aumento de interações medicamentosas. Como os antineoplásicos, geralmente, têm um índice terapêutico estreito qualquer alteração da sua atividade farmacológica, causada por uma interação medicamentosa, pode resultar em toxicidade excessiva ou eficácia reduzida.

Com a melhoria contínua do nosso conhecimento relativo aos mecanismos de interação e o contributo adicional de fatores dos doentes (p. ex., fatores genéticos, género), os riscos associados a estas interações podem ser melhor previstos, avaliados e geridos para reduzir a frequência de efeitos adversos clinicamente relevantes.

Entender os mecanismos que envolvem as interações é importante para prevenir e evitar a toxicidade dos fármacos quando se inicia uma terapia de combinação com outros fármacos. Relativamente às interações farmacocinéticas, é necessário conhecer que via metabólica é clinicamente relevante para a metabolização do fármaco, se é substrato de um transportador e se inibe ou induz proteínas metabolizadoras. Os inibidores de certas enzimas do citocromo P450 podem influenciar a biodisponibilidade de todo um grupo de fármacos metabolizados pela mesma enzima, enquanto os indutores normalmente contribuem para a perda de eficácia. Prever interações farmacodinâmicas muitas vezes requer uma compreensão mais profunda dos mecanismos de ação, mas também podem ser antecipadas. No geral, as interações com antineoplásicos envolvem principalmente o metabolismo hepático via CYP450, a inibição de enzimas, a toxicidade aditiva, competição pela mesma enzima metabolizadora, antagonismo da ação terapêutica e o deslocamento de proteínas plasmáticas.

É essencial que as medidas preventivas sejam tomadas para evitar o aumento da toxicidade ou a diminuição da eficácia dos fármacos. Para tal deve-se monitorizar os parâmetros biológicos ou clínicos, evitar inteiramente a combinação quando o risco supera o benefício e ajustar a dose ou intervalo de administração dos fármacos.

A criação de bases de dados que serão introduzidas no sistema informático de um hospital pode ajudar os médicos a reconhecer e prevenir IMs potencialmente perigosas na prática clínica.

Durante a pesquisa efetuada houve a preocupação em selecionar as interações que pudessem ser clinicamente relevantes de modo a evitar a “fadiga de alertas” que diminuiria a utilidade do sistema.

6. Bibliografia

- [1] Mahata PP, Thakur A, Choudhury SS, Mishra B, Chakraborty P, Chatterjee S. Drug-Drug Interactions: How Far It Can Be Prevented? *Am. J. PharmTech Res.* 2015; 5(1).
- [2] Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr.* 2012;35:85-8.
- [3] Saiba mais sobre - Portal RAM. INFARMED [Internet]. #48/2012 jul [acedido em 2016 ago 24]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hcgavvm>
- [4] Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2006 jul; 6: 546-558.
- [5] Brumós LG, Giménez JCJ, Broto PL. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Farm Hosp.* 2014;38(3):151-153.
- [6] Gómez ES, Prados YA. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2014;38(4):338-363.
- [7] Secoli, SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP.* 2001 mar; 35(1):28-34.
- [8] Mutalik M, Sanghavi D. Review of Drug Interactions: A Comprehensive Update. *Br J Pharm Res.* 2014; 4(8): 954-980.
- [9] McFarland HM. Identification and Management of Drug Interactions [Internet]. *Medscape*; 2001 jan 1 [acedido em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hc4qtjw>
- [10] Santos L, Ramos F. Interação alimento - medicamento. *Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Revista da Ordem dos Farmacêuticos N.º 65.* 2005 mai-jun;p.1-2.
- [11] Abubakar AR, Chedi BAZ, Mohammed KG, Haque M. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2015;5(5).
- [12] Campos MG, Costa ML, Falcão A. Intervenção farmacêutica na determinação de interações planta-medicamento. *Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Revista da Ordem dos Farmacêuticos N.º 103.* 2012 mai-ago;p.5-8.
- [13] Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Med Geral Fam.* 2007;23(1):63-73.
- [14] Becker DE. Adverse Drug Interactions. *Anesth Prog.* 2011; 58:31-41.
- [15] Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Apr 18;99(8):592 - 600.
- [16] Leeuwen R. Drug-Drug Interactions in Patients Treated with Anti-Cancer Agents [Tese]. *Roterdão: Erasmus University Rotterdam*; 2016
- [17] Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agentes. *Nat Rev Cancer.* 2005 Jun;5(6):447-58.
- [18] Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013 Jul;18(7):601-10.
- [19] Kashuba ADM, Bertino JS. Mechanisms of Drug Interactions I - Absorption, Metabolism, and Excretion. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, editores. *Infectious Disease: Drug Interactions in Infectious Diseases*, 2.ed. Totowa, NJ: Humana Press. 2005; 13-39.
- [20] Papadopoulos J, Smithburger PL. Chapter 27: Common Drug Interactions Leading to Adverse Drug Events in the ICU: Management and Pharmacokinetic Considerations. In: Papadopoulos J. *Drug-Induced Complications in the Critically Ill Patient: A Guide for Recognition and Treatment.* Society of Critical Care Medicine. 2012; 401-412.
- [21] Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000 out; 13(4): 421-423.
- [22] Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 ago;55(2):117-42.
- [23] Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the investigation of drug interactions [Internet]. *European Medicines Agency.* 2012 jun 21 [acesso em 2016 ago 22]. Disponível em: <http://tinyurl.com/c4avk6s>

- [24] American Cancer Society [Internet]. Chemotherapy Drugs: How They Work. 2015 jun 2 [acesso em 2016 ago 23]. Disponível: <http://tinyurl.com/kg5jw6c>
- [25] Akhdar H, Legendre C, Aninat C, More F. Anticancer Drug Metabolism: Chemotherapy Resistance and New Therapeutic Approaches. In: Paxton J (Ed.). Topics on Drug Metabolism. InTech. 2012 fev 22;137-170
- [26] McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 jun; 45(6): 539-544.
- [27] Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm*. 2014 dez;36(6):1251-9.
- [28] Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A. Potential interactions with anticancer agents: a cross-sectional study. *Chemotherapy*. 2013;59(2):85-92.
- [29] Riechelmann R, Girardi D. Drug interactions in cancer patients: A hidden risk? *J Res Pharm Pract*. 2016;5:77-8.
- [30] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between cyclophosphamide and digoxin. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jjaej5l>
- [31] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between cyclophosphamide and levofloxacin. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zwah7f8>
- [32] Epocrates Online [Internet]. Fluorouracil Generic - Drug Interactions. [acesso em 2016 ago 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hlde6lf>
- [33] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ciclofosfamida (Endoxan) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zg2mva8>
- [34] Fijlstra M. Nutrient Digestion and absorption during Chemotherapy-induced intestinal mucositis In the rat [tese]. Groningen: University of Groningen;2012
- [35] Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003 jun 17;107(23 Suppl 1):117-21.
- [36] Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011 abr; 9(2): 120-138.
- [37] Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med*. 2015 Apr;20(2):153-61.
- [38] Shevchuk OO, Posokhova KA, Todor IN, Lukianova NY, Nikolaev VG, Chekhun VF. Prevention of myelosuppression by combined treatment with enterosorbent and granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Oncol*. 2015 jun;37(2):135-8.
- [39] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between cyclophosphamide and gemcitabine. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h7g28k5>
- [40] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between cyclophosphamide and filgrastim. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z472el9>
- [41] Ochiai T, Nishimura K, Watanabe T, Kitajima M, Nakatani A, Sato T, et al. Mechanism underlying the transient increase of serum iron during FOLFOX/FOLFIRI therapy. *Mol Clin Oncol*. 2014 nov;2(6):968-972.
- [42] Resumo das Características do Medicamento (RCM). GALLIUM CITRATE (Ga-67) INJECTION [Internet]. Radiopharmaceuticals Nuclear Research center (NRC). [acesso em 2016 ago 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zvr64wl>
- [43] Gunes A, Coskun U, Boruban C, Gunel N, Babaoglu MO, Sencan O, et al. Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 fev;98(2):197-200.
- [44] B Daniele, F Perrone, C Gallo, S Pignata, S De Martino, R De Vivo, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut*. 2001 jan; 48(1): 28-33.
- [45] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between fluorouracil and idelalisib. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jkhom4y>
- [46] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between fluorouracil and tinidazole. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zqvdko7>
- [47] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ácido salicílico + fluorouracilo (Actikerall). Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 21]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jpgzg94>
- [48] Bardakji Z, Jolivet J, Langelier Y, Besner JG, Ayoub J. 5-Fluorouracil-metronidazole combination therapy in metastatic colorectal cancer. Clinical, pharmacokinetic and in vitro cytotoxicity studies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;18(2):140-4.

- [49] Medscape Reference [Internet]. fluorouracil (Rx) Adrucil - Interactions. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>
- [50] Baluz K, do Carmo MGT, Rosas G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. *Rev. bras. cancerol.* 2002, 48(4): 597-607.
- [51] Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009 Dec;11(12):1579-86.
- [52] Elazzazy S, Gul ARZ. Cetuximab induced acute cardiotoxicity, A rare but severe side effect. *JCRP.*2013; 3: xxx
- [53] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Cetuximab (Erbix) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gso2xs9>
- [54] Resumo das Características do Medicamento (RCM). 5-fluorouracilo (Fluorouracilo Sandoz) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jyspkjr>
- [55] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between fluorouracil and mitomycin. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gnc53mq>
- [56] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Fenilbutirato de sódio (AMMONAPS) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j53jngm>
- [57] Barrueco N, Díaz S, de la Fuente JS, Escobar I. Encefalopatia hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo. *Farm Hosp.* 2014;38(1):77-78
- [58] Maor Y, Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *Int J Hepato.* 2013;2013:815105.
- [59] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Clofarabina (Evoltra) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zuol374>
- [60] Howell SB, Wung WE, Taetle R, Hussain F, Romine JS. Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer.* 1981 set 15;48(6):1281-9.
- [61] Guastaldi RB, Reis AM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm.* 2011 dez;33(6):1002-9.
- [62] Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 dez;32(11):1051-8.
- [63] Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet.* 2013 Mar 5;4:24.
- [64] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between cyclophosphamide and sirolimus. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jqvwq8t>
- [65] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between carmustine and cyclophosphamide. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/halaeu5>
- [66] Epocrates Online [Internet]. Cyclophosphamide Generic - Drug Interactions. [acesso em 2016 ago 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zp6hr4a>
- [67] Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, Watanabe E, Ikawa K, Asaba K, et al. Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention. *PLoS One.* 2015 jun 26;10(6):e0131394.
- [68] Koseoglu V, Chiang J, Chan KW. Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 1999 dez;24(12):1367-8.
- [69] Medscape Reference [Internet]. cyclophosphamide (Rx) Cytoxan - Interactions. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hdoldc7>
- [70] Steinman RA, Schwab SE, Munir KM. Cyclophosphamide-Induced Hyponatremia in a Patient With Diabetes Insipidus. *J Endocrinol Metab.* 2015;5(6):337-339
- [71] Jones E. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Can Pharm J.* 2007 nov; 140 (6): 397-399.
- [72] Bruining DM, van Roon EN, de Graaf H, Hoogendoorn M. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatraemia. *Neth J Med.* 2011 Apr;69(4):192-5.
- [73] Singh M, Kumar N, Shuaib M, Garg VK, Sharma A. A review on renal protective agents for Cyclophosphamide induced nephrotoxicity. *WJPPS.*2014;3 (3): 737-747.

- [74] Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):9-21.
- [75] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between amphotericin b and cyclophosphamide. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zdcnegb>
- [76] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Doxorubicina (Doxorrubicina Sandoz) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z4lpx8v>
- [77] Yokose N, Ogata K, Tamura H, An E, Nakamura K, Kamikubo K, et al. Pulmonary toxicity after granulocyte colony-stimulating factor-combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 1998 jun;77(12):2286-90.
- [78] Bhagat R, Sporn TA, Long GD, Folz RJ. Amiodarone and cyclophosphamide: potential for enhanced lung toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2001 mai;27(10):1109-11.
- [79] Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2000 feb;25(3):309-13.
- [80] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Azatioprina (Imuran) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zvyv3xn>
- [81] Zhu H, Long MH, Wu J, Wang MM, Li XY, Shen H, et al. Ginseng alleviates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via reversing disordered homeostasis of glutathione and bile acid. *Sci Rep.* 2015 dez 2;5:17536.
- [82] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Hidroxicarbamida (Hydroxyurea medac) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hr215gj>
- [83] Sanne I, Smego RA Jr, Mendelow BV. Systematic review of combination antiretroviral therapy with didanosine plus hydroxyurea: a partial solution to Africa's HIV/AIDS problem? *Int J Infect Dis.* 2001;5(1):43-8.
- [84] Wakinine Y. Hydrea, Droxia Linked to Cutaneous Vasculitic Toxicities [Internet]. *Medscape*; 2006 jan 26 [acedido em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gry3hoj>
- [85] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Bevacizumab (Avastin) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hayzyry>
- [86] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007 Jun 18;96(12):1788-95.
- [87] Epocrates Online [Internet]. Avastin Bevacizumab - Drug Interactions. [acesso em 2016 ago 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hmxdrsw>
- [88] Zhou F, Shao JH, Wu LQ, Yin XB, Yu X. Risk of serious neutropenic events in cancer patients treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2453-9.
- [89] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between Avastin and strontium-89 chloride. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hrz4mwj>
- [90] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Filgrastim (Nivestim) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hxuft97>
- [91] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between Avastin and radium 223 dichloride. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jb7v6u3>
- [92] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between Avastin and samarium sm 153 lexidronam. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j4nksdw>
- [93] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between Avastin and topotecan. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jm38lu4>
- [94] *Medscape Reference* [Internet]. bevacizumab (Rx) Avastin - Interactions. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zqxzg8l>
- [95] Brozowski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):260-270.
- [96] Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle III G, Huryn JM. Osteonecrosis of the Jaw Related to Bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008 ago 20;26(24): 4037-4043

- [97] Advani RH, Hong F, Horning SJ, Kahl BS, Manola J, Swinnen LJ. Cardiac toxicity associated with bevacizumab (Avastin) in combination with CHOP chemotherapy for peripheral T cell lymphoma in ECOG 2404 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012 abr;53(4):718-20.
- [98] Verma N, Swain SM. Bevacizumab and heart failure risk in patients with breast cancer: a thorn in the side? *J Clin Oncol*. 2011 fev 20;29(6):603-6.
- [99] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*. 2013 set; 11(2): 172-191.
- [100] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between Avastin and idelalisib. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h5grc6o>
- [101] Babu KG, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10: 649.
- [102] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- [103] Sliesoraitis S, Tawfik B. Bevacizumab-induced bowel perforation. *J Am Osteopath Assoc*. 2011 jul;111(7):437-41.
- [104] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Erlotinib (Tarceva) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h87ttzv>
- [105] Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*. 2009 fev 15;15(4):1411-6.
- [106] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Megestrol (ACESTROL) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z3dq744>
- [107] Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010 mar 1;3(2):183-192.
- [108] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between boceprevir and megestrol. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jbwm9ew>
- [109] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between efavirenz and megestrol. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zdcwuzg>
- [110] Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *J Toxicol*. 2014;2014:145325.
- [111] Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, et al. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes [Abstract]. *Drug Metab Dispos*. 1990 set-out;18(5):595-606.
- [112] Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016 set;17(6): 392- 397.
- [113] Jain P, Girardi LS, Sherman L, Berelowicz M, Smith LG. Insulin resistance and development of diabetes mellitus associated with megestrol acetate therapy. *Postgrad Med J*. 1996 jun;72(848):365-7.
- [114] Epocrates Online [Internet]. Megestrol generic - Drug Interactions. [acesso em 2016 ago 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jrskntp>
- [115] Ordu C, Pilanci KN, Koksall UI, Okutur K, Saglam S, Tecimer C, et al. Can megestrol acetate induce thrombosis in advanced oncology patients receiving chemotherapy? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(23):10165-9.
- [116] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between megestrol and thalidomide. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jr464a5>
- [117] Leuprolide monograph [Internet]. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual.1994 set [atualizado em 2012 mar 1; acesso em 2016 ago 24]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hz68xus>
- [118] Zareba P, Duivenvoorden W, Leong DP, Pinthus JH. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease: what is the linking mechanism? *Ther Adv Urol*. 2016 abr; 8(2): 118- 129.
- [119] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Leuprorelina (ELIGARD) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jzreefw>
- [120] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between amitriptyline and Lupron. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gmvz7xd>

- [121] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006 fev 1;106(3):581-8.
- [122] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between dapagliflozin and Lupron. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z3lu2yw>
- [123] Fox SR, Hoefler MT, Bartke A, Smith MS. Suppression of Pulsatile LH Secretion, Pituitary GnRH Receptor Content and Pituitary Responsiveness to GnRH by Hyperprolactinemia in the Male Rat [Abstract]. *Neuroendocrinology*. 1987;46:350-359
- [124] Epocrates Online [Internet]. Leuprolide Generic - Drug Interactions. [acesso em 2016 ago 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j6e693z>
- [125] Pereira MEA. Inibidores da Aromatase. Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Revista da Ordem dos Farmacêuticos N.º 66. 2005 jul-ago;p.1-2.
- [126] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Anastrozol (Anastrozol Teva) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 22]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jjesyfb>
- [127] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Letrozol (Letrozol Generis) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 22]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h8vypfa>
- [128] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between anastrozole and tamoxifen. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hnc47a2>
- [129] Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012 jan 17;14(1):R13.
- [130] Hong S, Didwania A, Olopade O, Ganschow P. The expanding use of third-generation aromatase inhibitors: what the general internist needs to know. *J Gen Intern Med*. 2009 nov;24 Suppl 2:S383-8.
- [131] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between anastrozole and thalidomide. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hsmcmhl>
- [132] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between letrozole and thalidomide. [acesso em 2016 ago 12]. Disponível em: <http://tinyurl.com/ha4vw76>
- [133] Jeong S, Woo MM, Flockhart DA, Desta Z. Inhibition of drug metabolizing cytochrome P450s by the aromatase inhibitor drug letrozole and its major oxidative metabolite 4,4'-methanol-bisbenzotrile in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 out;64(5):867-75.
- [134] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between aprepitant and letrozole. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jdnh8rw>
- [135] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between bexarotene and letrozole. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jjvrqqn>
- [136] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between citalopram and letrozole. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/glptj3q>
- [137] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between clopidogrel and letrozole. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jteprn2>
- [138] Cockshott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolismo [Abstract]. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):855-78.
- [139] Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014 jan;19(1):82-93.
- [140] Resumo das Características do Medicamento (RCM). Bicalutamida (Casodex) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acesso em 2016 ago 22]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jj6ot37>
- [141] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between bicalutamide and halofantrine. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hfdg6bt>
- [142] Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 5:S37-43.
- [143] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between bicalutamide and idelalisib. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zdub3xw>
- [144] Hussain S, Haidar A, Bloom RE, Zayouna N, Piper MH, Jafri SM. Bicalutamide-induced hepatotoxicity: A rare adverse effect. *Am J Case Rep*. 2014 jun 20;15:266-70.
- [145] Drugs.com [Internet]. Drug interactions between bicalutamide and clofarabine. [acesso em 2016 ago 13]. Disponível em: <http://tinyurl.com/znubp9n>

7. Publicações

7.1. Resumo nº P0004 do Livro de Resumos do Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2015, 29-31 de outubro, Centro de Congressos de Lisboa

CONGRESSO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS 2015

POSTERS

FARMÁCIA HOSPITALAR

CNF/2015/A2/P0004

Interações medicamentosas dos inibidores da topoisomerase

Sofia Mendes¹, Daniela Marques¹, Manuel Morgado²

¹Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, ²Centro Hospitalar da Cova da Beira

Objectivo:

É fundamental que um sistema informático de deteção e análise de interações medicamentosas possua informação relativa às interações medicamentosas dos inibidores da topoisomerase (IT). De forma a melhorar um sistema informático hospitalar, foi feita uma pesquisa sobre os fármacos que possam interagir com os IT, os mecanismos de interação envolvidos e as medidas estratégicas a tomar.

Metodologia:

Procedeu-se à pesquisa das interações medicamentosas dos IT, irinotecano, topotecano e etoposido, consultando o Resumos das Características do Medicamento (RCM) destes fármacos e bases de dados online. Foram selecionados apenas os fármacos que possam produzir interações com elevado e moderado significado clínico e que estejam presentes na base de dados da Infomed - Infarmed ou da Agência Europeia do Medicamento (EMA). A pesquisa foi efetuada em setembro de 2015.

Resultados:

A co-administração de irinotecano, topotecano ou etoposido com medicamentos mielo ou imunossupressores deve ser monitorizada atentamente. Um hemograma completo deverá ser monitorizado com regularidade. Inibidores ou indutores do CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P (gp-P) interferem com as concentrações plasmáticas de etoposido. Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) aumentam as concentrações plasmáticas de irinotecano e de topotecano. Fármacos inibidores do CYP3A4 ou da isoenzima uridina difosfato glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) aumentam os níveis plasmáticos de irinotecano e do seu metabolito ativo SN-38, podendo aumentar a sua toxicidade. O ajuste da dose, bem como a monitorização clínica e laboratorial, é aconselhado quando o fármaco co-administrado altera o metabolismo dos IT. É necessário cuidado no uso de fármacos neurotóxicos com o etoposido devido ao aumento do risco de neuropatia periférica, podendo ser necessário diminuir ou descontinuar a medicação. Deve-se evitar o uso de laxantes ou de diuréticos com irinotecano devido ao risco acrescido de desidratação. Dada a atividade anticolinérgica do irinotecano, este pode interagir com bloqueadores neuromusculares.

Conclusão:

A toxicidade e a eficácia dos IT podem ser alteradas por fármacos administrados concomitantemente, sendo importante saber quais os fármacos que podem interagir e as medidas que devem ser tomadas. Um sistema informático que contenha esta informação poderá facilitar a deteção de possíveis interações e aumentar a segurança da quimioterapia.

7.2. Poster apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2015, 29-31 de outubro, Centro de Congressos de Lisboa



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS INIBIDORES DA TOPOISOMERASE

Sofia Mendes¹, Daniela Marques¹, Manuel Morgado²

¹Mestranda em Ciências Farmacéuticas da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade de Beira Interior

²Especialista em Farmácia Hospitalar dos Serviços Farmacéuticos do Centro Hospitalar Covas da Beira, EPE



Objetivo

É fundamental que um sistema informático de deteção e análise de interações medicamentosas possua informação relativa às interações medicamentosas dos inibidores da topoisomerase (IT). De forma a melhorar um sistema informático hospitalar, foi feita uma pesquisa sobre os fármacos que possam interagir com os IT, os mecanismos de interação envolvidos e as medidas estratégicas a tomar.

Metodologia

Procedeu-se à pesquisa das interações medicamentosas dos IT, irinotecano, topotecano e etoposídeo, consultando o Resumos das Características do Medicamento (RCM) destes fármacos e bases de dados online. Foram selecionados apenas os fármacos que possam produzir interações com elevado e moderado significado clínico e que estejam presentes na base de dados da Infomed - Infarmed ou da Agência Europeia do Medicamento (EMA). A pesquisa foi efetuada em setembro de 2015.

Resultados

A co-administração de irinotecano, topotecano ou etoposídeo com medicamentos mielo ou imunossupressores deve ser monitorizada atentamente. Um hemograma completo deverá ser monitorizado com regularidade. Inibidores ou indutores do CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P (gp-P) interferem com as concentrações plasmáticas de etoposídeo. Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) aumentam as concentrações plasmáticas de irinotecano e de topotecano. Fármacos inibidores do CYP3A4 ou da isoenzima uridina difosfato glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1) aumentam os níveis plasmáticos de irinotecano e do seu metabolito ativo SN-38, podendo aumentar a sua toxicidade. O ajuste da dose, bem como a monitorização clínica e laboratorial, é aconselhado quando o fármaco co-administrado altera o metabolismo dos IT. É necessário cuidado no uso de fármacos neurotóxicos com o etoposídeo devido ao aumento do risco de neuropatia periférica, podendo ser necessário diminuir ou descontinuar a medicação. Deve-se evitar o uso de laxantes ou de diuréticos com irinotecano devido ao risco acrescido de desidratação. Dada a atividade anticolinérgica do irinotecano, este pode interagir com bloqueadores neuromusculares.

Conclusão

A toxicidade e a eficácia dos IT podem ser alteradas por fármacos administrados concomitantemente, sendo importante saber quais os fármacos que podem interagir e as medidas que devem ser tomadas. Um sistema informático que contenha esta informação poderá facilitar a deteção de possíveis interações e aumentar a segurança da quimioterapia.



P20

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ALCALÓIDES DA VINCA

AUTORES:

Sofia Mendes¹, Rita Oliveira², Manuel Morgado²

¹UBI

²CHCB

INTRODUÇÃO:

Os alcalóides da vinca (AV) são antineoplásicos utilizados no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores. As interações medicamentosas influenciam a expressão da toxicidade deste grupo e a sua eficácia terapêutica, sendo essencial que o profissional de saúde tenha ferramentas que o ajudem a detetar e gerir estas interações. Uma das referências bibliográficas mais utilizadas em farmácia hospitalar é o *Stodley's Drug Interactions Pocket Companion*, contudo a informação relativa a interações envolvendo antineoplásicos está omitida neste manual.

OBJECTIVOS:

Propõe-se desenvolver o sistema informático de deteção e análise de interações medicamentosas do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), enriquecendo-o com alertas para interações farmacológicas envolvendo os AV.

MÉTODOS:

Pesquisa das interações medicamentosas dos AV no site www.drugs.com e <http://www.pocrates.com/>. Foram também consultados resumos das características dos medicamentos e o *Drug Information handbook 17th Edition*. Esta pesquisa foi efetuada em agosto de 2015.

RESULTADOS:

A co-administração com inibidores ou indutores do CYP 3A4 e/ou da glicoproteína-P (gp-P) e de vacinas vivas deve ser evitada. É aconselhado cuidado na co-administração de inibidores ou de indutores moderados/fracos do CYP3A4 e/ou da gp-P, de agentes neurotóxicos, imunossupressores ou mielossupressores e de fluoroquinolonas (os AV reduzem a sua absorção intestinal). Devem-se fazer com regularidade hemogramas completos, ter atenção a sinais de toxicidade, monitorizar a eficácia clínica e ajustar a dose se necessário. A co-administração deve ser descontinuada se ocorrer uma infeção séria ou sepsis. A administração dos AV com desmopressina, carbamazepina ou antidepressivos pode aumentar o risco de hiponatremia devendo os eletrólitos séricos ser monitorizados regularmente.

CONCLUSÕES:

A inserção da informação sobre os AV no sistema informático do CHCB contribui para aumentar a sua utilidade ao alertar para as interações farmacológicas envolvendo estes citotóxicos, fornecendo informação clínica relevante para os profissionais de saúde.

BIBLIOGRAFIA:

Charles F.,Lora L., Morton P., Leonard L.-*Drug Information Handbook: A comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*.17th Edition. Ohio: Lexi-Comp Inc, 2007.

NOTAS:

7.4. Poster apresentado na 8ª Semana APFH - VIII Congresso Nacional da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, 18-21 novembro de 2015, Estoril, Portugal



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ALCALÓIDES DA VINCA
Sólia Mendes^a, Rita Oliveira^b, Manuel Morgado^b

^aMestranda em Ciências Farmacêuticas da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
^bEspecialista em Farmácia Hospitalar dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE

Introdução

Os alcalóides da vinca (AV) são antineoplásicos utilizados no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores. As interações medicamentosas influenciam a expressão da toxicidade deste grupo e a sua eficácia terapêutica, sendo essencial que o profissional de saúde tenha ferramentas que o ajudem a detetar e gerir estas interações. Uma das referências bibliográficas mais utilizadas em farmácia hospitalar é o *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion*, contudo a informação relativa a interações envolvendo antineoplásicos está omfida neste manual.



Resultados

A co-administração com inibidores ou indutores do CYP 3A4 e/ou da glicoproteína-P (gp-P) e de vacinas vivas deve ser evitada. É aconselhado cuidado na co-administração de inibidores ou de indutores moderados/freco do CYP3A4 e/ou da gp-P, de agentes neurotóxicos, imunossupressores ou mielossupressores e de fluoroquinolonas (os AV reduzem a sua absorção intestinal). Devem-se fazer com regularidade hemogramas completos, ter atenção a sinais de toxicidade, monitorizar a eficácia clínica e ajustar a dose se necessário. A co-administração deve ser descontinuada se ocorrer uma infeção séria ou sépsis. A administração dos AV com desmopressina, carbamazepina ou antidepressivos pode aumentar o risco de hiponatremia devendo os eletrólitos séricos ser monitorizados regularmente.

Objetivos

Pretende-se desenvolver o sistema informático de deteção e análise de interações medicamentosas do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), enriquecendo-o com alertas para interações farmacológicas envolvendo os AV.



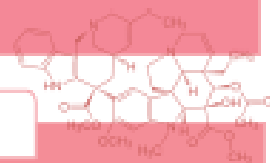
Métodos

Pesquisa das interações medicamentosas dos AV no site www.drugs.com e <http://www.epocrates.com/>. Foram também consultados resumos das características dos medicamentos e o Drug Information handbook 17th Edition. Esta pesquisa foi efetuada em agosto de 2015.



Conclusões

A inserção de informação sobre os AV no sistema informático do CHCB contribui para aumentar a sua utilidade ao alertar para as interações farmacológicas envolvendo estes citotóxicos, fornecendo informação clínica relevante para os profissionais de saúde.



BIBLIOGRAFIA: Charles F. Lexi L., Morin P., Leonard L. Drug Information Handbook: A comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals. 17th Edition. Ohio: Lexi-Comp Inc, 2007



7.5. Abstracts aceites para apresentação no 76th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016, 28 agosto - 1 setembro 2016, Buenos Aires, Argentina

2016 FIP Congress in Buenos Aires (Argentina)



Title: Drug-drug interactions of anthracycline chemotherapy agents

In: Poster presentation on Wednesday, 31 August 2016, 12:00-14:30

Type: Poster

By: MORGADO, Manuel (University of Beira Interior, Health Science Faculty, Covilhã, Portugal)

Co-author(s): Sofia Mendes:Health Science Faculty,University of Beira Interior,Covilhã,Portugal|Ema Paulino:,Portuguese Pharmaceutical Society,Lisbon,Portugal|Manuel Morgado:Pharmaceutical Services,Hospital Centre of Cova da Beira,Covilhã,Portugal;Health Science Faculty,University of Beira Interior,Covilhã,Portugal, ()

Abstract:

Anthracyclines like doxorubicin, epirubicin, idarubicin and mitoxantrone are commonly used antineoplastic drugs. These drugs have many interactions with other classes of agents which can be more easily detected with the support of a computer system. The Summary of Product Characteristics (SPC) of these drugs and online databases such as www.drugs.com, www.epocrates.com, www.medscape.com and www.pdr.net were used as source of information. Only drugs licensed in the Portuguese pharmaceutical market were selected to assess potential interactions with anthracyclines of moderate and high clinical significance. Coadministration with inhibitors or inducers of P-glycoprotein (P-gp) may change the plasma concentrations of anthracyclines. The use of trastuzumab in combination with anthracyclines has been associated with a high risk of cardiotoxicity. Cytochrome P450 3A4 (CYP450 3A4) and CYP450 2D6 inhibitors may increase the serum concentration of doxorubicin.

Coadministration of daclatasvir and mitoxantrone may increase mitoxantrone levels by breast cancer resistance protein-mediated transport inhibition. Anthracyclines should not be administered in combination with other cardiotoxic agents, like bevacizumab, and with cytotoxic, hepatotoxic and myelotoxic drugs. Inserting the mentioned information about drug interactions of anthracyclines in the computer system will contribute to increase safety and efficacy of cancer therapy.

Title: Drug-drug interactions of platinum-based anticancer drugs

In: Poster presentation on Wednesday, 31 August 2016, 12:00-14:30

Type: Poster

By: MORGADO, Manuel (University of Beira Interior, Health Science Faculty, Covilhã, Portugal)

Co-author(s): Sofia Mendes:Health Science Faculty,University of Beira Interior,Covilhã,Portugal|Sandra Morgado:Pharmaceutical Services,Hospital Centre of Cova da Beira,Covilhã,Portugal|Ema Paulino:,Portuguese Pharmaceutical Society,Lisbon,Portugal|Manuel Morgado:Health Science Faculty,University of Beira Interior,Covilhã,Portugal;Pharmaceutical Services,Hospital Centre of Cova da Beira,Covilhã,Portugal. ()

Abstract:

Detection and management of drug interactions is essential and easier with the support of a computer system. The Summary of Product Characteristics of these drugs and online databases such as www.drugs.com, www.epocrates.com and www.medscape.com, were used as source of information. Only drugs licensed in the Portuguese pharmaceutical market were selected to assess potential interactions with PAD of moderate and high clinical significance. Caution is advised if PAD must be used with other potentially nephrotoxic agents. The concomitant use of loop diuretics and calcineurin inhibitors may increase the risk of ototoxicity. The concomitant use of potassium-wasting diuretics or corticosteroids may result in increased risk of hypokalemia. Potassium supplementation may be necessary. The use of PAD with other immunosuppressive or myelosuppressive agents may increase the risk of infections. Care is advised during concomitant use of agents with neurotoxic effects like antiretroviral drugs. Coadministration of cisplatin or carboplatin and neuroleptic agents or antimalarials may result in risk of ventricular arrhythmias. The introduction of the mentioned drug interactions in the hospital alert software will contribute to detect and prevent or lessen the potential side effects involving PAD, having a major impact on maximizing the effectiveness and minimizing the toxicity of the oncologic therapy.

7.6. Posters apresentados no 76th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016, 28 August - 1 September 2016, Buenos Aires, Argentina

Drug-drug interactions of anthracycline chemotherapy

Sofia Mendes, Manuel Morgado^{1,2}

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

²Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Introduction

Anthracyclines like doxorubicin, epirubicin, idarubicin and mitoxantrone are commonly used antineoplastic drugs. These drugs have many interactions with other class of agents and can be more easily detected with the support of a computer system.

Purpose

A research was made about drugs that can interact with anthracyclines in order to increase the information of a computer system that detects and describes drug interactions.

Materials and Methods

The Summary of Product Characteristics (SPC) of these drugs and online databases were used as source of information. Were only selected drugs that are present in the Infomed database and that may lead to an interaction with high and moderate clinical significance.

References:

www.drugs.com; www.epocrates.com; www.medscape.com; www.pdr.net



Results

Coadministration with inhibitors or inducers of P-glycoprotein (P-gp) may change the plasma concentrations of anthracyclines. The use of trastuzumab and anthracyclines in combination has been associated with a high risk of cardiotoxicity. Cytochrome P450 3A4 (CYP450 3A4) and CYP450 2D6 inhibitors may increase the serum concentration of doxorubicin. Coadministration of daclatasvir and mitoxantrone may increase mitoxantrone levels by breast cancer resistance protein-mediated transport inhibition. Anthracyclines shouldn't be administered in combination with other cardiotoxic agents, like bevacizumab, and with cytotoxic, hepatotoxic and myelotoxic drugs.

Conclusion

Inserting the information about drug interactions of anthracyclines in the computer system will contribute to increase safety and efficacy of cancer therapy.

Drug-drug interactions of platinum-based anticancer drugs

Sofia Mendes, Manuel Morgado^{1,2}

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

²Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Introduction

Detection and management of drug interactions is essential and easier with the support of a computer system.

Purpose

A research was made about drugs that can interact with platinum-based anticancer drugs (PAD) like cisplatin, carboplatin or oxaliplatin, in order to increase the information of a computer system that detects and describes drug interactions.

Materials and Methods

The Summary of Product Characteristics (SPC) of these drugs and online databases were used as source of information. Were only selected drugs that are present in the Infomed database and that may lead to an interaction with high and moderate clinical significance.



References:

www.drugs.com; www.epocrates.com;
www.medscape.com;

Results

Caution is advised if PAD must be used with other potentially nephrotoxic agents. The concomitant use of PAD with loop diuretics and calcineurin inhibitors may increase the risk of ototoxicity. The concomitant use of cisplatin or carboplatin and potassium-wasting diuretics or corticosteroids may result in increased risk of hypokalemia. Potassium supplementation may be necessary. The use of PAD with other immunosuppressive or myelosuppressive agents may increase the risk of infections. Care is advised during concomitant use of agents with neurotoxic effects like antiretroviral drugs. Coadministration of cisplatin or carboplatin and neuroleptic agents or antimalarials may result in elevated risk of ventricular arrhythmias.

Conclusion

If the computer system of a hospital has information about drug interactions of PAD, these can be detected and prevented or lessened, having a major impact on maximizing the effectiveness and minimizing the toxicity of the therapy.

7.7. Intervenção farmacêutica na farmacoterapia com antineoplásicos orais¹

Durante várias décadas, os investigadores desenvolveram novas terapias contra o cancro focando-se principalmente na via de administração parenteral, em parte, porque evita a variação da absorção no trato gastrointestinal.¹ Na última década, contudo, tem aumentado a autoadministração da quimioterapia oral. Isto deve-se à disponibilidade de novos agentes terapêuticos mais eficazes e seguros quando administrados cronicamente.^{1,2,3} Os esquemas terapêuticos diários com uma dose baixa não têm os mesmos efeitos adversos dependentes da dose que os esquemas de altas doses intermitentes, característicos da terapia intravenosa (IV), não sendo necessária uma paragem para recuperação da toxicidade.¹ Este novo paradigma de tratamento altera a administração da quimioterapia de um processo controlado e monitorizado regularmente por oncologistas e enfermeiros no hospital, para as casas dos doentes. Deste modo, a gestão da complexidade dos esquemas de quimioterapia, efeitos secundários e toxicidade passa, também, a ser uma responsabilidade do doente e da família.⁴ Na Tabela 1 encontram-se exemplos de agentes antineoplásicos orais.

Tabela 1 - Exemplos de agentes antineoplásicos orais^{5,6,7,8}

Classe de fármacos	Exemplos
Citotóxicos	Bussulfano, ciclofosfamida, metotrexato, mitotano
Imunomoduladores	Lenalidomida, talidomida
Terapia-alvo	Axitinib, gefitinib, imatinib, sunitinib
Agentes hormonais	Anastrozol, bicalutamida, megestrol, tamoxifeno

Vantagens da quimioterapia oral

A quimioterapia oral tem várias vantagens relativamente à IV, como a maior independência do doente, aumento da qualidade de vida, maior comodidade e inexistência das complicações inerentes à administração IV.^{2,3,9,10}

Desafios da quimioterapia oral

Um dos problemas relativos à quimioterapia oral é a existência de diferenças individuais na absorção e no metabolismo dos fármacos, o que contribui para a variabilidade dos níveis plasmáticos.¹⁰ Além disso, o facto de a adesão à terapêutica ser

principalmente da responsabilidade do doente dificulta a monitorização da eficácia e da toxicidade.^{3,9,11}

Intervenção do farmacêutico

O cuidado farmacêutico aos doentes que recebem quimioterapia oral é vital para maximizar a eficácia do tratamento e inclui a verificação da prescrição, a dispensa de medicamentos e educação dos doentes.^{12,13} O aumento do número de novos agentes de quimioterapia oral cria uma oportunidade para os farmacêuticos expandirem o seu papel. O farmacêutico deve verificar os resultados laboratoriais e outros parâmetros requeridos para garantir a segurança apropriada da terapêutica.⁴ Os doentes devem ser avaliados em relação à sua capacidade para tomar os antineoplásicos orais e para aderir ao plano de tratamento.² A educação relativa à quimioterapia oral deve ser verbal, escrita e contínua ao longo do tratamento.^{12,14}

Adesão, toxicidade e percepção de falta de eficácia

A educação do doente relativa à terapêutica é especialmente importante no início do tratamento e deve ser feita numa consulta diferente da do oncologista, pois nesta consulta já foi dada uma grande quantidade de informação.^{9,15} Para aumentar a adesão é vital envolver o doente na discussão dos objetivos do tratamento, adequar a terapêutica ao seu estilo de vida, usar lembretes e encorajar o suporte familiar.⁹ A adesão à terapêutica nunca deve ser tomada como garantida, mas sim avaliada contínua e individualmente.¹⁰

Manuseamento e armazenamento dos medicamentos

A informação acerca do manuseamento e armazenamento em segurança da medicação deve ser integrada na educação dos profissionais de saúde, doentes, familiares e cuidadores.⁶ Na Tabela 2 estão sumariadas recomendações específicas, para doentes e cuidadores, relativas aos antineoplásicos orais.

¹ Artigo aceite para publicação no Boletim do CIM da Ordem dos Farmacêuticos

Tabela 2 - Recomendações específicas para doentes e cuidadores: boas e más práticas envolvendo os antineoplásicos orais.²

Boas práticas

Verificar atentamente o rótulo da embalagem, nome e dosagem do medicamento.²

Certificar-se de que compreende completamente quando e como tomar a medicação e questionar em caso de dúvida.

Transportar e armazenar os medicamentos conforme as instruções descritas na embalagem.

Sempre que possível usar luvas para manusear os antineoplásicos orais e lavar bem as mãos antes e depois de calçar as luvas.^{2,12,16}

Manter um diário de efeitos adversos.

Considerar a utilização de dispositivos de adesão à terapêutica. Usar dispositivos separados para agentes citotóxicos e não citotóxicos.²

Devolver medicamentos molhados, danificados ou expirados ao farmacêutico.

Informar o seu médico acerca de todos os medicamentos, suplementos alimentares e qualquer dieta específica no momento da consulta e avaliação. Informar os outros profissionais de saúde que está a fazer um regime de quimioterapia oral.

Minimizar o número de indivíduos que contacta com a medicação citotóxica.^{2,16} A autoadministração é preferível.¹⁷

Lavar a roupa do doente e a roupa de cama separadamente de outros itens.² Esta roupa deve ser lavada 2 vezes em água quente.¹⁶

Descarregar o autoclismo 2 vezes durante a quimioterapia oral e 4-7 dias depois de a ter terminado.^{2,12,16}

Más práticas

Deixar a medicação em áreas abertas, perto de fontes de água, luz solar direta, ou ao alcance de crianças e animais de estimação.^{2,16,18}

Armazenar os medicamentos em áreas onde são guardados ou consumidos alimentos ou bebidas.

Esmagar, partir ou mastigar os comprimidos.^{2,6,12,16}

Duplicar as doses, a não ser que isso seja instruído por um profissional de saúde.

Partilhar prescrições ou medicamentos.

Assumir que a quimioterapia oral é mais segura que a intravenosa.

Saltar doses, a não ser que segundo instrução do médico.

Descartar medicamentos na sanita ou no lixo.^{2,16,17}

Interações medicamentosas

A biodisponibilidade dos agentes antineoplásicos orais pode ser afetada pela interação com fármacos prescritos, medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de ervanária e alimentos.^{4,11} Como, em geral, os doentes fazem quimioterapia oral por um longo período de tempo, o risco de interação aumenta. Os farmacêuticos são cruciais para a pesquisa destas interações.³ Um grupo de fármacos que pode afetar os níveis sanguíneos dos agentes antineoplásicos orais são os inibidores ou indutores dos citocromos hepáticos P450 (CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). Os produtos com toranja, carambola ou *laranja-amarga* podem inibir o CYP3A4, devendo a sua ingestão ser evitada em doentes medicados com lapatinib que é metabolizado por este citocromo.¹⁵ Os doentes devem parar de ingerir estes alimentos antes de iniciar a quimioterapia oral e por algumas semanas depois da descontinuação.¹⁴ O hipericão é um indutor CYP3A4 e, por isso, deve também ser evitado.¹⁴ O *índice internacional normalizado* (INR) pode ser afetado por alguns antineoplásicos (p.ex., capecitabina e enzalutamida) pelo que os doentes que façam terapêutica anticoagulante requerem monitorização apertada nas primeiras semanas de tratamento. A toma de agentes antineoplásicos às refeições ou com inibidores da bomba de prótons pode interferir com a absorção de quimioterapia oral (p.ex., gefitinib), podendo ter que ser tomados a horas diferentes.^{14,15}

Efeitos secundários

Discutir os potenciais efeitos adversos da quimioterapia oral com os doentes e como geri-los é particularmente importante.^{6,14} Os agentes antineoplásicos orais podem causar efeitos adversos similares aos da quimioterapia IV, incluindo náuseas, vômitos, diarreia (p.ex., erlotinib), alopecia, estomatite (p.ex., afatinib), alterações da pele, fadiga, anorexia (p.ex., imatinib), retenção de líquidos e supressão da medula óssea (p.ex., fludarabina).^{4,15,19} Alguns efeitos adversos são reconhecidamente frequentes com a quimioterapia oral, como a síndrome mão-pé (p.ex., capecitabina), fadiga (p. ex., enzalutamida) e alterações nas unhas (p.ex., lapatinib).¹⁹ Os efeitos secundários da imunoterapia podem incluir sintomas gripais.^{4,19} A terapia-alvo pode provocar diarreia (p.ex., sunitinib), problemas hepáticos, hipertensão (p.ex., sorafenib), problemas de coagulação e de cicatrização de feridas, problemas de pele e perfuração gastrointestinal.^{4,15,14} Os agentes hormonais são geralmente bem tolerados, mas podem causar a disrupção do ciclo menstrual, impotência e diminuição de libido no homem, afrontamentos (p.ex., anastrozol) e suores noturnos, formação de coágulos (p.ex., tamoxifeno), perda de massa óssea (p.ex., exemestano), alterações de humor e dor articular.^{13,4} Estes efeitos requerem uma monitorização cuidada e pode ser necessária terapêutica de suporte para minimizá-los.¹⁷ Se o intervalo da visita clínica for maior que três semanas, os doentes podem possivelmente esquecer os sintomas, devendo anotá-los num diário.^{6,14}

Conclusão

O papel dos farmacêuticos é essencial para melhorar o cuidado prestado aos doentes oncológicos. Com o aumento da disponibilidade de medicamentos antineoplásicos, do número de doentes e da duração da terapêutica, os farmacêuticos devem ser encorajados a manterem-se atualizados através da literatura mais recente, bem como a ter um papel ativo na adesão, segurança e eficácia do tratamento.

Sofia Mendes (Mestranda em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior) Sandra Morgado, Manuel Morgado (Especialistas em Farmácia Hospitalar dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.).

Bibliografia

- [1] Weingart SN, et al. NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy. JNCCN. 2008; 6 (suppl. 3)
- [2] Goodin S, et al. Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations From an International Pharmacy Panel. JOP. 2011; 7 (1):7-12.
- [3] Lam A. Exploring the Role of Pharmacists in Managing Oral Chemotherapy. California Pharmacist [Internet]. 2013 [acesso em 2016 maio 29]; LX (1):20-23. Disponível em: <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/calpharm/2013winter/index.php?startid=5#/0>
- [4] Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The Challenges of Oral Agents as Antineoplastic Treatments. Semin Oncol Nurs. 2001; 27 (2): 93-103.
- [5] Pellatt S. Cancer drugs: the role of the pharmacy technician. Tech Talk CE [Internet]. 2015 [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: http://tevapharmacysolutions.com/sites/default/files/TT%20CE%202015%20Sept_FINAL.pdf
- [6] Lester J. Safe Handling and Administration Considerations of Oral Anticancer Agents in the Clinical and Home Setting. Clin J Oncol Nurs. 2012;16 (6):192-197.
- [7] Chemotherapy Drugs: How They Work [Internet]. American Cancer Society [acesso em 27 maio 2016]; Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995.pdf>
- [8] Galluzzi L, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget [Internet]. 2014 Dec [acesso em 27 maio 2016]; 5(24): 12472-12508. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350348/pdf/oncotarget-05-12472.pdf>
- [9] Tadic D, et al. Oral Administration of Antineoplastic Agents: The Challenges for Healthcare Professionals. J BUON. 2015; 20(3): 690-698.
- [10] Batle JF, Arranz EE, Carpeño JC et al. Oral chemotherapy: potential benefits and limitations. Clin Transl Oncol. 2004;6(6):334-40.
- [11] Durga GL, et al. Role of Pharmacist in Oral Chemotherapy. IJRPBS. 2013 jul-sep; 4 (3):1011-1013.
- [12] Clinical Guidelines for the Administration of Oral Chemotherapy Agents in the Community Setting. Grampians Integrated Cancer Service, Grampians Regional Palliative Care Team [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: <http://tinyurl.com/jbf7ha4>
- [13] Nelson R. Oral Oncology: New Perspectives on the Role of Pharmacists. Specialty Pharmacy Times [Internet]. 2011 [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: <http://tinyurl.com/zbsk94p>
- [14] Bettencourt E. Oral chemotherapy - what your patients need to know. Association of Community Cancer Centers [Internet]. 2014 nov-dez; [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: <http://tinyurl.com/jrfdzrs>
- [15] Malton S. How to counsel cancer patients about their oral chemotherapy. Pharm J [Internet]. 2012 [acesso em 29 maio 2016]; 4: 171. Disponível em: <http://tinyurl.com/hseuwwr>
- [16] Safe Handling of Oral Chemotherapy Medicines. Fairview Health Services [Internet]. 2013 [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: <http://www.fairview.org/HealthLibrary/Article/521622>.
- [17] Carrington C. Safe Use of Oral Cytotoxic Medicines. Aust Prescr. 2013 feb;36(1):9-12.
- [18] Safe Handling of Oral Medications for Cancer Therapy [Internet]. Michigan Society of Hematology and Oncology. [acesso em 29 maio 2016]; Disponível em: http://www.msho.org/aws/MSHO/asset_manager/get_file/45157
- [19] Patel JM, Niemann C. Pharmacy-Led Monitoring of Oral Chemotherapy. PP&P Magazine. 2015;12 (11):16.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar é um serviço de saúde que abrange a arte e prática da seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, bem como o aconselhamento de outros profissionais de saúde e doentes sobre a segurança, eficiência e eficácia do seu uso. Em Farmácia Hospitalar ambiciona-se manter e melhorar os mais elevados níveis de qualidade relativos à gestão dos medicamentos e o cuidado farmacêutico aos doentes [1]. Tudo isto reflete a realidade dos Serviços Farmacêuticos (SF) do CHCB, cujo funcionamento se encontra em conformidade com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital da Ordem dos Farmacêuticos [2], e com o Manual da Farmácia Hospitalar do INFARMED [3]. Neste serviço, os farmacêuticos são responsáveis por outras atividades para além das mencionadas anteriormente como Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, participação em Comissões Técnicas e Ensaio Clínicos [3].

O estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos SF do CHCB no período de 26 de janeiro a 21 de março de 2016. O estágio proporcionou uma excelente oportunidade para pôr em prática muitos conhecimentos adquiridos ao longo do Curso de Ciências Farmacêuticas e clarificar muitos aspetos da disciplina de Farmácia Hospitalar. Pude integrar a equipa dos SF e participar em muitas das atividades desempenhadas pelos seus elementos, que passarei a descrever de seguida.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

O setor de aquisição e logística é responsável por disponibilizar no momento certo os artigos requisitados. É um setor totalmente informatizado, apoiando-se no Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). Os recursos humanos alocados a este setor são um farmacêutico, um técnico de farmácia (TF), um auxiliar de ação médica e três administrativos afetos ao serviço de aprovisionamento. A seleção de fármacos, a aquisição, receção, o armazenamento e a distribuição são atividades da responsabilidade deste setor, à exceção da distribuição individual em dose unitária, a distribuição de medicamentos hemoderivados (MHs) e de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e a distribuição a doentes em regime de ambulatório. Neste setor pretende-se que sejam atingidos vários objetivos, como a redução dos preços de aquisição, dos custos de manutenção de *stocks*, dos desperdícios, das ruturas de *stock* e o aumento da eficiência na distribuição.

2.1. Seleção e aquisição de medicamentos

Em relação à seleção dos medicamentos cada hospital tem um Guia Farmacoterapêutico (GF) adaptado às suas necessidades. A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFTa) colabora na seleção de medicamentos a incluir ou excluir do GF e rege-se pelas disposições estabelecidas no Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003 [4]. O farmacêutico do setor de aquisição e logística faz parte da CFTa. A CFTa reúne mensalmente e o GF é atualizado anualmente. Se for necessária a introdução de um novo fármaco, este é proposto à CFTa que analisa o pedido, e se for aceite é atualizado o formulário e o SGICM.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

A maior parte dos medicamentos é adquirida pelo Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde através dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Diariamente fazem pedidos de compras ao serviço de aprovisionamento se os artigos tiverem atingido o ponto de encomenda ou se encontrarem abaixo deste. O farmacêutico avalia o consumo do último ano e do mês anterior ao pedido de compra para determinar se o pedido é urgente ou normal. Se for um pedido urgente a encomenda é rececionada passadas 48 horas, se for normal é rececionada passado uma semana. São evitados os pedidos urgentes pois estes exigem mais trabalho internamente.

A encomenda de artigos do grupo A e B é feita a cada três semanas. Para que o volume de compras atinja um valor que justifique a encomenda esta é feita a cada 42 dias para artigos do grupo C. No início de cada mês o farmacêutico procede à atualização dos pontos de encomenda com base nas saídas do último mês.

O farmacêutico deste setor é responsável por preencher a requisição de estupefacientes e psicotrópicos, designada por Anexo VII (Anexo II). Se houver uma rutura de stock súbita ou não houver uma resposta do fornecedor o farmacêutico articula-se com outros hospitais para obter empréstimos que posteriormente são regularizados. Se for pretendida a aquisição de medicamentos sem AIM, o farmacêutico tem de enviar um pedido ao INFARMED anualmente.

O principal objetivo deste setor é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis.

2.3. Receção e Conferência dos produtos

O Serviço de Logística Hospitalar (SLH) é responsável por rececionar e dar entrada informaticamente dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos [5]. Posteriormente, estes são conduzidos por um funcionário do SLH ou um assistente operacional (AOp) dos SF, para uma área dos SF destinada à receção de encomendas. Esta área tem acesso direto ao exterior, está próxima do armazém de medicamentos, e tem espaço suficiente para a circulação e saída de carros de transporte de grandes volumes [3].

Os medicamentos que necessitam de ser conservados no frigorífico são enviados para a área de rececionamento da câmara frigorífica número 2, onde permanecem até serem conferidos.

Depois de a encomenda ser descarregada nos SF, um AOp prepara-a para ser conferida, desempacotando os medicamentos de menor volume e agrupando-os com elásticos. Tive oportunidade de ajudar na preparação da encomenda para a conferência. A conferência realiza-se normalmente à tarde e é da responsabilidade do TF, acompanhado por um assistente técnico (AT) do SLH. O AT traz consigo as guias de receção da mercadoria, em duplicado, com base nas quais são conferidos os produtos farmacêuticos, qualitativa e quantitativamente. A conferência qualitativa consiste em verificar a denominação comum internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica, prazo de validade e lote. Também é conferida a integridade, as condições de higiene das embalagens recebidas e a presença de documentos técnicos quando necessários. Os produtos cujas embalagens estejam danificadas devem ser enviados para o laboratório para este proceder à sua troca.

Os estupefacientes e psicotrópicos são acompanhados por uma requisição, o Anexo VII, anteriormente referido. As matérias-primas devem ser acompanhadas por um boletim de análise e ficha de dados de segurança, os produtos hemoderivados devem ser acompanhados pelo boletim de análise e certificado de aprovação emitido pelo INFARMED [2]. Os produtos ficam em quarentena quando estes documentos estiverem ausentes e o lote for diferente do produto anteriormente fornecido. Se houver algum erro nos lotes indicados nas guias de receção o SLH é responsável pela correção. Se estiver tudo em conformidade, o TF assina as duas guias de receção, ficando um exemplar nos SF e o outro no SLH, juntamente com um impresso que avalia o desempenho do fornecedor. O TF entrega as guias de receção, os boletins e os certificados à secretária dos SF. No secretariado é conferido se os produtos das guias de receção correspondem ao registado informaticamente. São separadas as guias referentes aos medicamentos de circuito especial, como os medicamentos hemoderivados e estupefacientes ou psicotrópicos [5]. No final, a documentação técnica é arquivada assim como as guias de receção.

Existe uma prateleira, devidamente sinalizada, que se destina à receção de medicamentos citotóxicos. Durante a conferência destes medicamentos devem ser usadas luvas para manusear as embalagens e inspecionar se não houve nenhuma quebra no transporte. Na área de receção de medicamentos existe um *kit* de derrame de citotóxicos. O controlo das validades dos artigos que fazem parte desse *kit* é da responsabilidade de um AOp.

Um indicador de qualidade deste processo é a monitorização do número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

2.4. Armazenamento

No fim de serem conferidos, os medicamentos são transportados até ao armazém 10 - armazém geral. Este armazém deve garantir as condições necessárias de espaço, luz,

temperatura (controlada por ar condicionado), humidade, segurança e proteção da luz solar direta [3]. Existem sensores (IT2wireless) que monitorizam as variações da temperatura e humidade, em tempo real, em todas as salas, frigoríficos e arcas. Nas salas a temperatura deve ser inferior a 25°C e humidade inferior a 60% [3]. Através do *software* CALMETRIC® é possível visualizar o estado operacional dos sensores e fazer a análise gráfica da variação da temperatura [6]. Semanalmente é registado num impresso o estado de conformidade da temperatura.

O TF antes de proceder ao armazenamento dos medicamentos verifica se estes necessitam de ser rotulados (medicamentos que não contêm toda a informação para a distribuição em dose unitária) e consulta o registo dos medicamentos que são embalados pelo Fast Dispensing System® (FDS), já que estes não necessitam de rotulagem. Existe um impresso próprio para o registo dos medicamentos a rotular. O TF é responsável pela emissão, impressão e validação dos rótulos, e os AOps são responsáveis pela rotulagem e pela conferência da mesma [5]. Durante o estágio pude rotular alguns medicamentos.

O armazenamento dos medicamentos é feito pelo TF e pelo AOp, sob orientação do primeiro. Os MEP são armazenados pelo TF. Os medicamentos são armazenados segundo o princípio de “primeiro chegado - primeiro saído” ou pelo prazo de validade, em gavetas ou prateleiras, e nunca assentes no chão. As gavetas e prateleiras têm uma etiqueta que identifica o medicamento, o seu número e um código de barras. Próximo das etiquetas é colocada sinalética de segurança que alerta para as diferentes dosagens, medicamentos potencialmente perigosos, embalagens idênticas e lote obrigatório. Fármacos como os eletrólitos concentrados devem ser rotulados com uma etiqueta que alerte para a sua diluição obrigatória.

O armazém 10 está dividido em várias áreas de arrumação e todas elas estão organizadas por ordem alfabética da DCI. Existe o *stock* de apoio, que são módulos com gavetas de medicamentos que possuem maior rotatividade, para que fiquem mais acessíveis e seja mais rápido o fornecimento dos mesmos. Os armários deslizantes estão divididos em medicamentos gerais e em medicamentos mais específicos, onde se situam os anestésicos, os colírios, material de penso, antibióticos, tuberculostáticos, medicação para ambulatório, produtos para estomatologia, contraceptivos, leites para pediatria e hemoderivados. Existe uma área para artigos que, devido à sua quantidade, não podem ser armazenados no espaço que lhes foi destinado, uma área para alimentação parentérica e entérica, duas estantes onde se armazenam os medicamentos citotóxicos, devidamente sinalizados para alertar para a toxicidade desta medicação, e um cofre de dupla fechadura onde se armazenam os MEP. Os injetáveis de grande volume e desinfetantes estão em salas separadas dos outros artigos. Os produtos termolábeis encontra-se nas câmaras frigoríficas 1 e 2, onde a temperatura é controlada e registada, devendo manter-se entre os 2 e os 8°C. As câmaras frigoríficas estão equipadas com um sistema de alarme automático que dispara quando a temperatura no seu interior é superior a 8°C. As matérias-primas encontram-se no laboratório e os produtos inflamáveis estão na sala para produtos inflamáveis. As matérias-primas são armazenadas

segundo critérios que respeitam as incompatibilidades e boas práticas de segurança [5]. Os produtos inflamáveis devido à sua perigosidade encontram-se numa sala com ventilação adequada e onde não há exposição a fontes de calor ou luz intensa, equipada com um detetor de fumos, uma porta corta-fogo, paredes revestidas com material resistente ao fogo, chão impermeável e uma barreira junto à porta de entrada que evita o extravasamento de líquidos para o exterior do armazém se houver um derrame accidental [3,5].

O armazém 10 fornece medicamentos e outros produtos para os outros 9 armazéns dos SF do CHCB, como o armazém 11 (armazém da Farmácia satélite do Hospital do Fundão), o armazém 12, que abastece a dose unitária (inclui o Kardex®, o *stock* de apoio, e o FDS), o armazém 13, (armazém de citotóxicos), o armazém 14 (Pyxis™ do Bloco Operatório), o armazém 15 (Pyxis™ da Urgência Pediátrica), armazém 16 (Pyxis™ do Serviço de Observação), armazém 17 (Pyxis™ da Urgência Geral), armazém 18 (quarentena), e o armazém 20 (Ambulatório).

2.5. Contagem de *stocks* e controlo de prazos de validade

Todos os dias é feita pelos TFs e AOps a contagem de *stock* presente no armazém 10 e 12. Esta contagem assegura o controlo do *stock* e a correção de erros existentes. Existem dias definidos para a contagem de determinados produtos. De terça a quinta-feira, as contagens têm em conta a classificação ABC, isto é os produtos A e B são aqueles que requerem maior atenção, pois têm um maior custo, e os produtos classificados como C não requerem tanta atenção, pois não têm um peso tão grande no orçamento do hospital. A contagem consiste na verificação do número de unidades de cada medicamento e no confronto com o número indicado informaticamente. Se houver alguma discrepância compara-se com o *stock* do armazém 12 para tentar descobrir o erro. À sexta-feira efetuam-se contagens de medicamentos que só existem no armazém 10 como soros, pensos, pomadas, colírios, anestésicos, antissépticos e inflamáveis. É monitorizado o número de regularizações efetuadas no armazém 10.

Todos os meses é impressa uma listagem com vários produtos e lote correspondente, cuja validade possa estar a expirar daqui a 4 meses. É um indicador de qualidade mensal a monitorização do número de artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses. Pode fazer o levantamento, a contagem desses medicamentos no armazém 10, e o registo informático dos mesmos. No fim de verificar a existência dos medicamentos com data de validade expirada daqui por 4 meses, é registado informaticamente e colocado na caixa desses medicamentos uma etiqueta que alerta para a “Validade Reduzida”. A lista é entregue ao farmacêutico responsável pela logística e este é responsável por saber qual o destino dos medicamentos, contactando os fornecedores ou outros hospitais. Se não for possível escoar o produto averigua-se a possibilidade de troca dos produtos ou o crédito destes, contactando o laboratório fornecedor [5]. É monitorizado o valor das intervenções realizadas, para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado, e a taxa de abate de medicamentos.

Trimestralmente são verificadas as validades dos medicamentos existente nos serviços clínicos (SCs) e registado num impresso aqueles com validade inferior a três meses. [5]

Por vezes, é necessário proceder à recolha de determinados lotes de medicamentos, determinados em circulares informativas do INFARMED, e à sua transferência para o armazém 18 (quarentena). Os medicamentos com validade expirada devem ser colocados também em quarentena. Os estupefacientes ficam em quarentena numa caixa à parte dentro do cofre de dupla fechadura e os citotóxicos em quarentena são separados dos restantes mas permanecem na estante dos citotóxicos.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos é uma função da farmácia hospitalar que, com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta para os doentes do hospital [2].

O armazém 10 distribui medicamentos para os vários serviços e outros armazéns através de um pedido eletrónico de reposição de *stock* baseado num *stock* predefinido (distribuição tradicional), no carregamento e troca de carros com um *stock* predefinido (distribuição por reposição de *stocks* nivelados), através de sistemas Pyxis™ (distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™), ou por verificação do *stock* dos SCs [5].

3.1. Distribuição tradicional

O enfermeiro chefe, o farmacêutico responsável pela distribuição tradicional, e o diretor de serviço definem o *stock* qualitativo e quantitativo do SC. Este perfil é registado informaticamente, podendo ser usado para gerar uma requisição eletrónica. Esta é da responsabilidade do enfermeiro, ou a quem delegue essa função, e no caso dos armazéns periféricos é da responsabilidade do TF ou farmacêutico. As requisições geradas são impressas e satisfeitas pelo TF ou AOp, sob supervisão do primeiro. Os pedidos de reposição de *stock* gerados até às 14 horas são atendidos no próprio dia, depois desta hora são satisfeitos no dia seguinte ou na segunda-feira, no caso de ser sexta-feira. A requisição indica a entidade requisitante, o tipo de pedido (normal ou urgente), o número do pedido, o enfermeiro que efetuou o pedido, a data, o medicamento ou produto, código do mesmo, DCI, forma farmacêutica, dosagem, quantidade em falta e a quantidade existente em *stock*.

Pode participar na satisfação de alguns pedidos de reposição de *stock*, que consiste na colocação individual dos medicamentos em sacos agrafados, na sua conferência pelo TF e imputação ao serviço no sistema informático.

São registados num impresso a entrega das reposições de *stock*/pedidos ao armazém dos SF. Este impresso tem a data do pedido, da entrega, o serviço a que se destina, e o número de pedidos feitos por cada serviço. O enfermeiro do serviço assina e, deste modo, o impresso prova que o pedido foi enviado. Se houver alguma rutura de *stock* é registado no impresso de medicação não enviada dos pedidos de reposição de *stock*. Por vezes, é

necessário recorrer ao *stock* do armazém 12, devido à inexistência do medicamento no armazém central. Neste caso é necessário transferir o medicamento informaticamente do armazém 12 para o 10, para que não surjam erros na contagem do *stock*. Os medicamentos termolábeis mantêm-se na câmara frigorífica até serem transportados para o SC e são colocados dentro de um saco, com o nome do serviço requisitante, numa prateleira de fácil acesso. É colada uma etiqueta na caixa do medicamento que alerte para “Guardar no Frigorífico”.

Existe uma calendarização com os dias em que cada serviço deve fazer o pedido de reposição de *stock*, e se esta for respeitada, um AOp dos SF assegura o envio da medicação. Caso contrário, um AOp do serviço deve deslocar-se aos SF.

Todos os dias o armazém 12 faz um pedido de reposição de *stock* ao armazém 10 e o ambulatório faz o pedido semanalmente.

Também são satisfeitos os pedidos da farmácia do Hospital do Fundão, colocando os artigos requeridos numa caixa identificada que é levada pelo responsável pelo seu transporte no horário acordado. É registado num impresso quem entrega a medicação e o motorista que efetua o transporte, assim como a data e hora da entrega [5].

Em relação à gestão da qualidade, são monitorizados o número de pedidos urgentes e o número de roturas de medicamentos.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

Este sistema de distribuição também requer a definição de um *stock* quantitativo e qualitativo, conforme as necessidades do serviço. Os serviços que requerem este tipo de distribuição são a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação. Este tipo de distribuição permite que não haja um grande *stock* nos serviços. A distribuição é feita repondo o *stock* de carros em dias estipulados numa calendarização. Existem dois serviços com dois carros, a UAVC e UCI. Quando um carro é levado para reabastecer nos SF, o outro fica no serviço, sendo posteriormente trocado com o primeiro. Os outros serviços só têm um carro, que é trazido para os SF e levado para o SC no mesmo dia. Cada gaveta dos carros indica o nome do medicamento, código de barras, código do medicamento e o nível máximo de *stock* da gaveta. O TF e o AOp são responsáveis pela reposição dos carros. Tive oportunidade de fazer a reposição de *stock* de alguns carros, que consistia em contar o *stock* existente e comparar com o *stock* máximo indicado na etiqueta. Se faltasse algum medicamento para atingir o nível máximo lia o código de barras com um leitor ótico (PDA), que imputa a medicação ao serviço, e colocava o medicamento em falta na gaveta. Por cima de cada carrinho existe um impresso onde se anota a medicação que não foi repostada devido a rutura de *stock*.

Mensalmente são verificadas as validades dos medicamentos dos carros, pelo TF e pelo AOp. Retirei e repus medicamentos dos carros dos serviços cuja validade expirava no final do mês e registei informaticamente as perdas mensais de medicamentos.

Como objetivo de qualidade é feita a monitorização das visitas aos SCs, sendo a meta mensal 100% de visitas aos serviços. Relativamente aos indicadores de qualidade, são monitorizados o número de reclamações na distribuição por níveis e o número de intervenções com o objetivo de controlar os *stocks* na distribuição assegurada pelos SF.

3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™

O diretor do serviço, o farmacêutico responsável pela logística, e o enfermeiro chefe da unidade definem o *stock* qualitativo e quantitativo, máximo e mínimo existente no sistema semiautomático *Pyxis™* e a frequência das reposições. Quando é retirada a medicação do *Pyxis™* é gerado um consumo [5]. A reposição para máximos é feita à segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira para a Urgência Geral e para a Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD). À quarta-feira é feita para a Urgência Pediátrica e à segunda e quinta-feira é feita para o Bloco Operatório. Durante a preparação da reposição é necessária a individualização de toda a medicação. Pude preparar a medicação e acompanhei a reposição da estação *Pyxis™*. A reposição destas estações é feita diariamente, de acordo com uma listagem gerada na consola central. Para aceder à estação *Pyxis™* o TF tem de introduzir o número mecanográfico, a impressão digital e selecionar os fármacos a repor. As portas ou gavetas abrem de forma sequencial de acordo com a ordem dos medicamentos selecionados. Assim que se abre a gaveta, procede-se à contagem do *stock* existente e confirma-se se corresponde ao registado no *Pyxis™*, se não corresponder tem de se alterar o número. Depois, são conferidas as validades dos medicamentos existentes no *Pyxis™* e dos medicamentos a repor, sendo armazenados segundo o princípio “*first expired, first out*” [7]. É registado na estação *Pyxis™* o número de artigos que vão ser repostos e seleciona-se no ecrã a validade mais curta de cada medicamento.

Mensalmente o TF emite uma lista de artigos da estação *Pyxis™* cuja validade possa caducar e confirma a sua existência quando visita a estação [5]. O TF recolhe mensalmente todos os medicamentos cujo prazo de validade expire no mês correspondente [7]. Tive a oportunidade de ir à estação *Pyxis™* conferir as validades e repor o *stock* dos medicamentos que tiveram de ser retirados.

Os sistemas *Pyxis™* permitem um melhor controlo dos prazos de validade, dos *stocks* e a diminuição dos mesmos nos SCs, garantem a disponibilidade dos medicamentos em tempo útil para a sua administração e permitem uma maior disponibilidade do pessoal envolvido para outras atividades de apoio ao doente [7].

3.4. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos

Esta forma de distribuição caracteriza-se pela entrega de medicação individualizada para 24 horas aos doentes internados. É feita através do envio de gavetas identificadas segundo um horário predefinido, em módulos, para serem entregues em cada serviço. Nem toda a medicação pode ser distribuída através deste sistema, havendo exceções como os medicamentos hemoderivados, estupefacientes, psicotrópicos e injetáveis de grande volume.

Este sistema de distribuição é apoiado pelo farmacêutico devido ao seu papel essencial na validação e interpretação da prescrição médica, originando o perfil farmacoterapêutico. Isto permite que os farmacêuticos conheçam o perfil farmacoterapêutico dos doentes, possam esclarecer qualquer dúvida contactando o médico e ao mesmo tempo sejam uma fonte de esclarecimento para outros profissionais de saúde.

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) é vantajosa em vários aspetos: aumenta a segurança no circuito do medicamento, diminui o risco de interações, racionaliza melhor a terapêutica, permite que os enfermeiros dediquem mais tempo aos cuidados dos doentes, atribui mais corretamente os custos e reduz os desperdícios [3].

No CHCB a prescrição médica é eletrónica e a prescrição por via manual só pode realizar-se se houver falência do sistema informático. A prescrição eletrónica é enviada para o SGICM e tem muitas vantagens relativamente à prescrição manual, por ser mais legível, mais completa (o médico tem de definir a posologia e a via de administração, pois há campos de preenchimento obrigatório) e por diminuir os erros de transcrição. O SGICM faculta ao médico informação útil que é inserida pelos farmacêuticos, como alertas de interações, doses máximas e o registo de alergias. Permite também o acesso direto ao Prontuário Terapêutico ao RCM e ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos.

No caso da UAVC e da UCI é necessário fazer uma transcrição das prescrições para o SGICM porque estes serviços têm um sistema informático diferente.

Na sala de validação encontra-se uma equipa de três farmacêuticos responsáveis pela validação da prescrição médica. Esta consiste na análise, deteção e resolução de problemas relacionados com o medicamento. Os problemas relacionados com o medicamento podem ser p. ex., possíveis interações, duplicação de medicamentos e a impossibilidade de administração de fármacos por uma determinada via [5]. O farmacêutico também verifica o cumprimento da política do medicamento definida pela CFTa (p. ex., justificação do uso de antibióticos).

Cada farmacêutico especializa-se em determinados serviços para que seja facilitado o trabalho em equipa. Isto também permite que se crie uma maior relação de confiança com os profissionais de saúde de cada serviço. Assim, o farmacêutico integra-se com mais facilidade nas equipas multidisciplinares que valorizam o papel deste profissional na melhoria dos cuidados de saúde.

Os farmacêuticos têm necessidade de contactar múltiplas vezes outros profissionais numa tentativa de solucionar as suas dúvidas. Isto faz parte da intervenção farmacêutica (IF). Os SF possuem um sistema de registo de IFs que possibilita a quantificação e classificação das intervenções de todos os farmacêuticos [5]. Um dos objetivos gerais dos SF é a monitorização do registo das IFs, pretendendo-se atingir a meta de 500 intervenções por ano em 2016.

Após a validação da prescrição o farmacêutico imprime e envia o perfil farmacoterapêutico dos doentes para os sistemas semiautomáticos FDS e Kardex®. O Kardex® é um sistema que armazena medicamentos em gavetas rotativas ordenadas por DCI. Encontra-se na sala de distribuição de unidose onde os TFs preparam as gavetas de medicação com o

apoio de AOps. Cada gaveta deve estar identificada com o nome completo do doente, número do processo, serviço, número da cama, data de nascimento, idade e data da administração da medicação. Os elementos válidos identificativos de um doente são o nome completo do doente, idade ou data de nascimento e o número de processo. O número de cama não é um elemento válido de identificação porque os doentes podem sair momentaneamente da sua cama e deslocar-se para uma cama errada. Se existirem nomes idênticos é colocada uma etiqueta “nomes idênticos” na identificação do doente [5].

O armazém que abastece a sala de distribuição de unidose é o armazém 12. Este é constituído pelo Kardex® e pelos medicamentos que não estão armazenados neste sistema. Esses medicamentos estão organizados na sala de distribuição de unidose conforme sejam administrados pela via oral ou intravenosa, precisem de ser conservados no frio ou se tiverem uma embalagem maior. Faz também parte deste armazém o FDS, que é um sistema de reembalagem e que se encontra numa sala diferente do Kardex®. O Kardex® e o FDS apoiam a preparação dos medicamentos possibilitando uma redução dos erros, do tempo de preparação, melhoram a qualidade do trabalho executado e racionalizam os diversos *stocks* das unidades de distribuição [3].

De acordo com a informação enviada para o Kardex® este disponibiliza a gaveta onde se encontra o medicamento necessário e indica num monitor a quantidade de medicamentos que o TF deve retirar dessa gaveta, o nome do doente, número do processo e qual o horário de administração.

As gavetas dos módulos têm quatro divisórias, estando na primeira divisória os medicamentos administrados de manhã, na segunda os medicamentos administrados à hora do almoço, na terceira os medicamentos administrados à noite e na última os medicamentos administrados em SOS (no serviço de psiquiatria a quarta divisão é utilizada para a toma da ceia). A medicação que devido ao seu volume não é enviada na gaveta do doente é colocada dentro de uma caixa e deve ser devidamente identificada com uma etiqueta (nome do doente, serviço, número de processo, data de nascimento e data do dia de administração). Exemplos destes medicamentos são a enoxaparina, inaladores, solução de paracetamol para perfusão e suplementos hiperproteicos.

Os módulos com a medicação são enviados para a sala de validação para serem conferidos pelos farmacêuticos. No CHCB é feita a conferência total da medicação dos módulos (sempre que possível) apesar do procedimento estabelecido ser a conferência aleatória da medicação, isto é, por amostragem. A conferência da medicação consiste em garantir que as gavetas têm exatamente a medicação prescrita e não existe troca de medicamentos nem de dosagem. Se for detetado algum erro durante a conferência é necessário registar essa não conformidade, visto que esta constitui um objetivo da qualidade dos SF e que tem de ser monitorizado.

Durante a conferência regista-se informaticamente o lote de alguns medicamentos como fatores estimulantes da hematopoiese, antineoplásicos, imunomoduladores, medicamentos anti-infecciosos (antivíricos) e anticorpos monoclonais, para que se garanta a

rastreabilidade destes medicamentos. Na conferência pode ser necessária a colocação de uma etiqueta com a designação “dose parcial” para alertar os enfermeiros no momento da administração de injetáveis para os quais está prevista uma dose inferior à vinculada na embalagem. Por fim, os farmacêuticos procedem à imputação dos consumos.

A medicação preparada em dose unitária é enviada o mais atualizada possível, em função do horário de entrega definido para o serviço. Até à hora da entrega da medicação aos SCs as gavetas são alteradas, já que o médico pode fazer alterações nas prescrições, podem ocorrer altas e novos doentes podem ter sido internados. A medicação é enviada por um AOp da farmácia para os serviços de internamento e o farmacêutico tem de assinar um impresso em como verifica a saída de medicamentos da farmácia.

Depois da entrega dos módulos, os enfermeiros podem fazer pedidos de medicação urgente (PMUs) em nome dos doentes. Às 16 horas e às 17 horas e 30 minutos são entregues pelo AOp da farmácia os PMUs ou a terapêutica alterada após o horário de saída da dose unitária sendo antes validados pelo farmacêutico. Os PMUs são preparados colocando em sacos os medicamentos e preenchendo um impresso designado “Registo da entrega das reposições de *stock*/pedidos ao armazém dos serviços farmacêuticos”. Este impresso é um documento padronizado de acordo com o Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ). Se os serviços precisarem da medicação a uma hora diferente da hora de entrega pelos AOps da farmácia um AOp do SC dirige-se aos SF. Entre as 17 e as 20 horas o farmacêutico de serviço satisfaz os PMUs e valida as prescrições do sistema. Após esta hora vai para casa, ficando de prevenção. Durante este período o farmacêutico está contactável para qualquer PMU que não possa esperar pelo dia seguinte. Os PMUs feitos durante a noite para serem administrados de manhã podem ser entregues pelo AOp da farmácia às 9 horas e 30 minutos e às 12 horas e 30 minutos.

Os módulos são trazidos dos SCs pelo AOp da farmácia e a medicação que não foi administrada é avaliada em relação ao seu estado de conservação. Se estiver em condições de poder ser usada tem de ser revertida por um TF e volta para o *stock* da farmácia. O medicamento não é revertido se a validade for curta, estiver rasurado, em más condições de conservação ou se tiver sido interrompida a cadeia de frio (caso se aplique).

Satisfiz PMUs, conferi medicação, fiz alterações à medicação das gavetas, detetei duas não conformidades e registei uma, que dizia respeito à ausência do medicamento *Serenoa repens* na conferência das gavetas do módulo do serviço de Medicina 1.

O objetivo estabelecido para o processo de DDDU é a monitorização do número de erros de medicação. A meta considerada aceitável para 2016 é uma percentagem menor que 0,6% de erros detetados pelo número de gavetas conferidas. Os indicadores desta área são a monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 12, a monitorização do número de não conformidades no armazém 12 e a monitorização do cumprimento do horário de entrega.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuito especial de distribuição

3.5.1. Setor de ambulatório

A distribuição de medicamentos em regime de ambulatório, pelos SF, surge da necessidade de se controlar e vigiar algumas terapêuticas, devido aos seus potenciais efeitos secundários, à necessidade de garantir a adesão à terapêutica e também, por vezes, devido ao seu elevado valor económico [2,3]. O regime de ambulatório é vantajoso por aumentar a comodidade do doente, que ao fazer a terapêutica em casa pode ter o apoio da família e estar num ambiente que já conhece, está menos sujeito a infeções nosocomiais, são menores os custos relacionados com o internamento hospitalar e é diminuído o desperdício de medicamentos [3].

O setor de ambulatório do CHCB é responsável pela distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e pela distribuição de medicamentos com circuitos especiais, tais como os MHs e os MEP.

O setor do ambulatório do CHCB possui uma boa localização, estando bastante acessível aos doentes que vêm das consultas externas e do hospital de dia, e está relativamente perto da entrada do hospital. Este setor é constituído por uma sala que se encontra separada dos restantes SF, onde são atendidos os doentes, e possui condições ideais para que seja garantido o seu conforto. Para garantir a privacidade dos doentes estes são atendidos individualmente. No exterior desta sala existem cadeiras para que os doentes possam aguardar pela sua vez sempre que a luz, que se encontra ao pé da porta, esteja acesa. O serviço de ambulatório funciona de segunda a sexta-feira, das 9 às 19 horas. Aos sábados o horário é das 9 às 16 horas.

Na sala de ambulatório existem dois computadores por meio dos quais os farmacêuticos têm acesso a um *software*. Este permite-lhes receber as prescrições eletrónicas e dispensar medicamentos. Permite também efetuar o registo do seguimento de alguns doentes, aceder a fontes de informação como o Prontuário Terapêutico ou o RCM, ao histórico da medicação dispensada, verificar a *compliance* dos doentes, imputar consumos, consultar *stocks* e fazer encomendas e transferências entre armazéns. Nesta sala encontram-se os medicamentos pertencentes ao armazém 20, tanto em gavetas dentro de um armário, como no frigorífico, no dispensador robotizado (*Consis*[®]) e no cofre. Este armazém é abastecido pelo armazém 10. O dispensador robotizado aumenta a segurança, a eficiência no controlo de *stock*, diminui o tempo de espera do doente, possibilita um melhor aproveitamento do espaço, diminui erros de dispensa e permite que o tempo consumido em deslocações ao armazém, para encontrar o medicamento prescrito, seja dedicado à melhoria do atendimento e aconselhamento do doente [8].

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório

A distribuição de medicamentos através deste regime é feita gratuitamente para doentes das consultas externas, hospital de dia, no momento de alta do internamento e, em

casos excepcionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB [5]. Só pode ser cedida medicação mediante a presença de uma prescrição médica. A cedência de alguns medicamentos (p. ex., do foro oncológico, esclerose múltipla, etc.) tem suporte legal com base em despachos (Anexo III) [9]. Cada hospital, de acordo com as suas necessidades, estabelece que medicamentos distribui, dispensando medicamentos autorizados pelo Conselho de Administração, como a medicação para hipertensão pulmonar, hepatite B, e também os manipulados de pediatria. Podem ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, segundo o Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro [5,10].

A dispensa de medicamentos pode ser feita mediante prescrição eletrónica ou prescrição em suporte de papel, devidamente preenchida por um médico do CHCB (exceto nas situações abrangidas pelo Despacho n.º 18419/2010), devendo constar a identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão e designação dos medicamentos (DCI ou nome genérico), dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar ou duração prevista da terapêutica [5].

Se o doente for levantar a medicação é necessário que se identifique através do Bilhete de Identidade (BI) ou do Cartão de Cidadão (CC). Se não for a primeira vez que o doente levanta a medicação pode escolher um representante que a levante por si. O representante tem de estar identificado e trazer a identificação do doente [11]. Quer seja uma prescrição eletrónica ou em suporte de papel o farmacêutico tem de analisar, validar e contactar o médico caso surja alguma dúvida.

Se a prescrição for eletrónica, o médico indica a previsão da data da próxima consulta, assim, o farmacêutico pergunta ao doente se ainda tem medicação em casa e calcula a quantidade de medicação suficiente até ao dia da próxima consulta. Se a prescrição for em papel está indicada a posologia e a duração do tratamento, sendo necessário transcrever a informação para o sistema informático e posteriormente, arquivar no *dossier* por especialidade.

Os medicamentos são dispensados adequadamente etiquetados com a data de validade, lote, identificação dos SF, o nome do doente, número do processo, DCI do medicamento, dosagem e posologia. Aquando da dispensa o farmacêutico confirma o medicamento a dispensar, verifica a embalagem, o rótulo, o prazo de validade e anota o lote. Isto é especialmente importante para garantir a rastreabilidade. Apenas pode ser fornecida medicação parcelarmente para um mês, excetuando as pílulas, que podem ser fornecidas para 3 meses, e a medicação enviada pelo correio, que é fornecida para 2 meses [11].

Durante o atendimento o farmacêutico questiona o doente se esta é a primeira vez que este toma a medicação cedida e, se for o caso, informa verbalmente sobre os cuidados principais com aquela medicação. O farmacêutico cede, juntamente com a medicação, um folheto informativo, com uma linguagem acessível e aspeto apelativo, acerca do modo de conservação, cuidados gerais, advertências e precauções, modo de administração e efeitos secundários (Anexo IV), que reforçam a informação verbal e indicam o contacto telefónico

dos SF. É pedido que o doente assine um termo de responsabilidade (Anexo II) para o motivar para a adesão à terapêutica e o responsabilizar pelo estado de conservação do medicamento [11]. Durante o estágio pude participar na atualização de alguns folhetos de informação cedidos aos doentes.

Se a receita for em formato de papel o doente ou representante tem de assinar a receita, assim como o farmacêutico. Mas caso a receita seja eletrónica o farmacêutico regista nas observações o nome do representante, número de BI ou CC, data de cedência, que relação tem o representante com o doente, o número de identificação do doente e, se for o caso, regista que foi assinado o termo de responsabilidade e entregue um folheto informativo. Se a terapêutica tiver um custo superior a 200 euros é entregue ao doente um documento com o custo, para que este seja responsabilizado pela conservação e uso do medicamento [5]. Por fim, imputa-se a medicação cedida.

Se não for a primeira vez que o doente toma um medicamento o farmacêutico avalia a adesão à terapêutica, questiona acerca da forma como toma o medicamento e esclarece qualquer dúvida que tenha transparecido. Caso os farmacêuticos detetem uma não adesão à terapêutica devem reportar ao médico. O farmacêutico também questiona sobre a existência de alguma RAM, principalmente quando o doente toma um medicamento sujeito a monitorização adicional. Tive a oportunidade de assistir à intervenção do farmacêutico quando um doente se dirigiu pela segunda vez ao serviço de ambulatório para levantar a sua medicação (enzalutamida). O farmacêutico questionou o doente acerca da existência de algum efeito adverso, e como o doente confirmou a existência, foi preenchido pelo farmacêutico um impresso interno de farmacovigilância ativa para medicamentos sujeitos a monitorização adicional recentemente introduzidos no GF do CHCB. A farmacovigilância ativa é uma atividade da responsabilidade do farmacêutico e é essencial para monitorizar o perfil de segurança dos medicamentos. O farmacêutico hospitalar, juntamente com o médico, está alerta para casos suspeitos de RAMs, que posteriormente são notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Além da deteção de suspeitas de RAMs pude observar o papel do farmacêutico na deteção de possíveis interações farmacológicas.

Os farmacêuticos são responsáveis por fazerem o seguimento farmacoterapêutico dos doentes, que consiste p. ex., na monitorização da adesão à terapêutica e na previsão da data do próximo levantamento da medicação [5]. São monitorizados de forma mais atenta os doentes que fazem medicamentos biológicos, antivirais e antineoplásicos, devido ao seu elevado custo económico ou à prolongada duração do tratamento. Medicamentos como a enzalutamida, abiraterona e fingolimod, por estarem sujeitos a monitorização adicional, requererem a aprovação da CFTa e um relatório clínico para justificar o seu uso e são submetidos a um seguimento rigoroso.

No dia seguinte às cedências efetuadas, as prescrições e imputações são conferidas. Na conferência das prescrições tem-se em atenção o nome do doente, grupo de prescrição, o medicamento, lote, quantidade cedida e a prescrita. Pude observar a conferência de prescrições e fui alertada para a necessidade de justificação quando se prescreve linezolida,

pois este é um antibiótico de uso hospitalar, devendo estar associado à prescrição um antibiograma. No final da conferência é enviado o receituário faturável para o sistema informático dos serviços financeiros e as prescrições são arquivadas. A conferência diária do receituário faz parte do sistema de garantia de qualidade e a correta imputação aos centros de custo é um dos indicadores de qualidade do serviço de ambulatório.

Semanalmente o farmacêutico faz a contagem de medicamentos do armazém 20, à exceção dos MEP, que pertencem a um circuito especial e são conferidos separadamente. Pude proceder à contagem, normalmente à quinta-feira, e quando esta não correspondia ao valor indicado no *stock* fazia-se uma nova contagem para tentar descobrir o erro. Quando procedia à contagem e havia uma não conformidade informava o farmacêutico para que tentasse descobrir a origem erro. Por vezes, quando se descobre um erro há necessidade de se regularizar o *stock*. Um indicador de qualidade neste âmbito é a monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 20 (indicador mensal), sendo a meta um número de regularizações inferior a 3%. Durante uma destas contagens fiz o registo dos medicamentos cuja validade expirava no ano de 2016, para que depois pudesse colocar uma etiqueta de “validade reduzida”. Os medicamentos com esta etiqueta são os primeiros a ser dispensados.

Um farmacêutico elabora semanalmente um pedido de reposição de *stock* ao armazém central (armazém 10), normalmente à segunda-feira. Para alguns medicamentos é com base na data de consulta prevista e no *stock* existente que o farmacêutico sabe se deve fazer a reposição. Tive oportunidade de armazenar corretamente a encomenda pedida ao armazém 10, à terça-feira. Durante este processo arrumei os medicamentos segundo a regra *First Expire First Out* (FEFO).

Um dos indicadores do setor de ambulatório é a monitorização do envio mensal do mapa de registo de medicamentos biológicos ao INFARMED. Procedeu-se ao registo mínimo de medicamentos biológicos para que seja criado um registo, que é enviado mensalmente ao INFARMED numa folha de Excel (Anexo VII), dos dados dos doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas ao abrigo do Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro [10]. Isto possibilita o controlo da efetividade dos medicamentos e o acompanhamento da adesão dos doentes à terapêutica [9].

No âmbito da gestão de risco do medicamento coloquei sinalética nas prateleiras para alertar para medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas dosagens diferentes, medicamentos com embalagens idênticas e medicamentos potencialmente perigosos.

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a circuito especial de distribuição

3.5.3.1. Distribuição de medicamentos hemoderivados

A distribuição dos MHs através de um circuito especial justifica-se pelo risco biológico de transmissão de doenças por via sanguínea. Por este motivo, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes são registados, de forma a ser

possibilitada a investigação da relação causal entre a administração do medicamento e a transmissão de uma doença infecciosa, e permitir a rastreabilidade da medicação dispensada [12]. Os MHs são acompanhados por um certificado de análise emitido pelo INFARMED para que seja garantida a segurança dos mesmos.

No serviço de ambulatório são distribuídos MHs, como proteínas coagulantes, albumina e imunoglobulinas a doentes em regime de ambulatório e para os SCs. O plasma fresco congelado é distribuído por outro serviço, o de imunoterapia [5].

Os pedidos de requisição são entregues no serviço de ambulatório através de uma ficha (Anexo V), constituída por duas vias, a “Viafarmácia” e a “Viaserviço”, sendo a primeira autocopiativa. Para se proceder à dispensa de MHs, o Quadro A e o Quadro B devem estar adequadamente preenchidos. Depois do farmacêutico proceder à validação destes quadros e ao cálculo da dose necessária, preenche o Quadro C, referente à distribuição, e coloca uma etiqueta identificativa do doente em cada embalagem do medicamento. Por fim, o farmacêutico procede à imputação informática e anota na “Viafarmácia” o número da imputação. Se um doente em regime de ambulatório levantar o MH tem de assinar e datar a “Viafarmácia”. Esta última e a “Viaserviço” são arquivadas nos SF por 5 anos. Se for dispensado um MH a um SC, a “Viaserviço” segue juntamente com o medicamento. Tive oportunidade de preencher o Quadro C e de imputar MHs. O Quadro D da “Viaserviço” é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. Se o MH não for administrado tem de ser devolvido no prazo de 24 horas aos SF. O farmacêutico deve conferir, analisando o Quadro D, se foi bem lavrada a devolução [5].

3.5.3.2. Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os MEP, que se encontram em tabelas em anexo do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, obedecem a uma distribuição por circuitos especiais, devido à necessidade de cumprimento das medidas de controlo do uso ilícito destas substâncias [13]. Os MEP devem ser armazenados num local individualizado e com fechadura de segurança [3]. É desta forma que se encontram armazenados no armazém 20 e no armazém 10, dentro de um cofre com dupla fechadura.

Também existem MEP nos SCs e o *stock* existente no cofre de dupla fechadura é acordado entre os SF e o SC tendo em conta o seu perfil de consumo [5]. Na UCAD, no Bloco Operatório, na Urgência Geral e Urgência Pediátrica os MEP, em vez de estarem armazenados em cofres, estão dentro de gavetas do *Pyxis*.

Semanalmente é conferido o *stock* de MEP no armazém 20 e no armazém 10 por um farmacêutico acompanhado de um AT [5]. Conferi o *stock* de MEP e para isso comparava a contagem que fazia com o número de *stock* registado no sistema informático. Um dos indicadores de qualidade é a monitorização do número de não conformidades na contagem de estupefacientes.

Uma vez por mês é feita a contagem e verificação dos MEP nos SCs. Tive a oportunidade de conferir o *stock* de MEP existente no *Pyxis* da UCAD e do Bloco Operatório.

Pude também conferir o *stock* de MEP do cofre da UCI. A conferência de *stock* consiste na verificação das validades, na contagem do *stock* existente e na reposição do mesmo. A verificação de *stock* era registada no “Impresso interno de controlo de *stock* de MEP nos serviços clínicos” (Anexo VI). No caso de haverem MEP com validade reduzida estes são enviados para unidades onde se consomem mais para evitar o desperdício [5]. A estação *Pyxis* é um armazém descentralizado dos SF onde existe um *stock* fixo de MEP. Para repor as estações *Pyxis* é necessário introduzir o número mecanográfico, a impressão digital e selecionar os medicamentos que vão ser repostos em “repor seleção”. Depois introduz-se na gaveta os medicamentos, um princípio ativo de cada vez, mas antes confere-se o número de medicamentos existentes na gaveta, as validades e os lotes. Este sistema é mais seguro que a existência de cofres, pois sabe-se exatamente quem acedeu à estação *Pyxis*. A reposição de *stock* na estação *Pyxis* é feita através de uma listagem produzida por este sistema de armazenamento. Um indicador de qualidade neste contexto é a monitorização do controlo mensal de estupefacientes nos SCs.

Cada serviço após a prescrição de um MEP utiliza o seu *stock* e depois repõe-no através de uma requisição de MEP, designado por Anexo X (encontra-se no Anexo VII), autocopiável e constituído por um original e uma cópia [14]. O Anexo X, entregue por um AOp no serviço de ambulatório, deve estar devidamente preenchido relativamente ao campo do serviço requisitante, do nome do princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem, nome do doente e número do processo/cama, quantidade prescrita e quantidade administrada, assinado e datado pelo diretor de serviço, e rubricado e datado pelo enfermeiro responsável pela administração. O farmacêutico regista a quantidade fornecida, anota o lote e assina. O anexo original fica nos SF e a cópia vai juntamente com o medicamento.

Depois de se dispensar os MEP imputava-os ao sistema informático e registava o número da imputação no Anexo X. No dia seguinte, as imputações eram conferidas e entregues ao AT.

Trimestralmente é enviado para o INFARMED uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de MEP [5].

4. Farmacotecnia

A farmacotecnia é a ciência que estuda a formulação e preparação de medicamentos seguros e eficazes [15]. Atualmente, a produção de medicamentos a nível hospitalar é muito menor do que outrora, em que alguns hospitais produziam em grande escala a maioria dos medicamentos de que necessitavam. Neste momento, a maioria da investigação e produção é da responsabilidade da indústria. Contudo, há medicamentos cuja produção é descontinuada ou que nunca chegam a ser comercializados por razões económicas. Existem populações de doentes com necessidades particulares, como os recém-nascidos, crianças, idosos, ou doentes com patologias especiais, a quem a indústria não consegue dar resposta. O setor de farmacotecnia existe para colmatar estas lacunas terapêuticas e permitir uma redução no desperdício relacionado com a preparação de medicamentos [16].

Cada área deste setor tem de ter em conta o tipo de preparação e o nível de exigência das condições da sua manipulação, existindo cinco áreas: a área de preparação estéril de medicamentos citotóxicos e biológicos, a área de preparação estéril de nutrição parentérica e outras soluções estéreis, a área de preparação de fórmulas magistrais não estéreis, a área de reembalagem e a área de purificação da água.

O setor de farmacotecnia é assegurado pela presença de dois farmacêuticos na área de preparação estéril de medicamentos, um farmacêutico a tempo parcial na área de preparações não estéreis e um farmacêutico e um TF a tempo parcial na área da reembalagem.

O setor de farmacotecnia é apoiado pelo armazém 10 (armazém central), e pelo armazém 13 (armazém da sala de apoio das preparações estéreis). Muitas vezes são transferidos medicamentos e outros produtos farmacêuticos do armazém 10 para o 13. As matérias-primas pertencem ao armazém 10, mas estão armazenadas no laboratório das preparações não estéreis. Quinzenalmente, é feita a encomenda de reposição de *stock* do armazém 13. O *stock* do armazém 13 é conferido semanalmente e as matérias-primas do armazém 10 são verificadas mensalmente. Ao longo do estágio, pude fazer a contagem dos artigos do armazém 13 e das matérias-primas e citotóxicos do armazém 10. Um dos indicadores de qualidade é a monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 13 e 10 respeitantes à farmacotecnia [5].

A sala de apoio das preparações estéreis é constituída por dois módulos de salas limpas, um com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) e o outro com uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH). Nesta sala encontram-se alguns citotóxicos injetáveis, material clínico necessário à preparação de citotóxicos (compressas, álcool a 70%, obturadores, seringas, agulhas e *spikes*), pré-medicação (por exemplo: ondansetrom, metoclopramida e clemastina), uma prateleira para o arquivo de documentos e dois computadores. Também existe nesta sala um “estojo de acidentes”, para usar em caso de derrame de citotóxicos, composto por vestuário descartável e alguns utensílios.

Para a produção de preparações estéreis, deve-se minimizar a contaminação microbiológica, sendo necessária a existência de áreas limpas, constituídas por uma pré-sala ou antecâmara e a sala de preparações. Estas áreas limpas são de fácil limpeza e a contaminação por partículas presentes no ar é minimizada pela presença de filtros HEPA (High-Efficiency Particulate Air). O farmacêutico antes de entrar na pré-sala veste uma farda lavada e retira o relógio e quaisquer joias. Na pré-sala, o manipulador coloca o equipamento de proteção individual (luvas, touca, máscara, bata, e cobre-sapatos), e procede à lavagem e desinfecção das mãos. Em ambos os sistemas modulares de salas limpas existe uma porta de duplo encravamento (“*transfer*”) que permite apenas a abertura de uma porta de cada vez, o que minimiza a contaminação do ar. Todo o material colocado no “*transfer*”, que é enviado para a sala de preparação, deve ser pulverizado com álcool a 70%. Ambas as câmaras de fluxo laminar devem estar ligadas 30 minutos antes do início da manipulação, para haver estabilização do fluxo, e 20 minutos antes de serem desligadas. A pressão e a temperatura

(deve ser $<25^{\circ}\text{C}$), na antecâmara e na sala de preparação, são registadas antes de iniciar a manipulação, e, caso estejam fora do intervalo recomendado, deve ser reportado ao Serviço de Instalação e Equipamento. Todos os dias era responsável pela verificação da pressão e temperatura da CFLV e da CFLH.

Junto a ambas as câmaras de fluxo laminar existe algum material necessário às preparações. As câmaras antes do início da manipulação devem ser limpas com álcool a 70% e durante a manipulação deve ser usada sempre uma técnica assética (p. ex., evitar falar durante a manipulação e evitar correntes de ar). É preferida a utilização de seringas e agulhas de rosca “*Luer Lock*”, pois evita a possível dispersão do conteúdo da seringa, devem ser usados *spikes*, que impedem a formação de aerossóis, e devem ser escolhidas seringas cujo volume ocupado não seja superior a três quartos da capacidade da seringa. No final do dia um AOp limpa o interior de ambas as câmaras [5,17].

4.1.Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos

A preparação de citotóxicos nos SF do CHCB realiza-se numa Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC) [5]. Esta unidade permite uma melhoria da qualidade e segurança no processo produtivo, por especialização das equipas, otimização das condições físicas, e rentabilização de recursos [17]. Uma UCPC é constituída por um sistema modular de salas limpas, a pré-sala ou antecâmara e a sala de preparação de citotóxicos injetáveis. A CFLV classe II tipo B2 visa a proteção do operador, ambiente e produto manipulado, permitindo a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos injetáveis. Dentro da sala de preparação a pressão é negativa ($<0\text{ mmH}_2\text{O}$) e dentro da pré-sala a pressão é positiva ($>1\text{ mmH}_2\text{O}$). Dentro da CFLV existe outro “estojo de acidentes”, uma *biobox*, onde se coloca o material cortante perfurante e frascos de citotóxicos vazios, e um saco vermelho para o material não cortante. Ambos são posteriormente enviados para incineração.

Após a prescrição médica, a receção da mesma nos SF é efetuada através do sistema informático. No dia em que é agendado o tratamento, o doente dirige-se ao Hospital de Dia para que os médicos prescrevam as análises que demonstrem se este pode ou não fazer o tratamento. Caso o doente esteja em condições de receber a medicação, um enfermeiro contacta os SF para confirmar a necessidade de preparação da medicação. Todas as prescrições de citotóxicos injetáveis devem ser prescritas e confirmadas até às 15 horas de cada dia de segunda a sexta-feira. A hora de confirmação dos doentes é anotada para se proceder posteriormente ao cálculo do tempo de preparação e entrega. O tempo de preparação e entrega é controlado, pois é um objetivo de qualidade, tendo sido estabelecido como meta que menos de 3% das preparações excedam as duas horas.

Se as prescrições forem confirmadas após as 15 horas serão preparadas no dia seguinte. As entregas de rotina são efetuadas pelos AOps dos SF. No sistema informático, os doentes confirmados aparecem com uma cor diferente (amarelada), que os destaca dos restantes. De seguida, os farmacêuticos analisam a prescrição, que apresenta o nome do doente, peso, altura e respetiva superfície corporal, diagnóstico, nome do protocolo de

quimioterapia, número/dia do ciclo de quimioterapia, citotóxico(s)/outros fármacos prescrito(s), forma farmacêutica, tempo de perfusão, via de administração, medicamentos prescritos como pré-medicação, dose do(s) fármaco(s), nome do prescritor e data da prescrição. O farmacêutico valida a prescrição ao verificar se as doses são as corretas e se a terapêutica é adequada. Semanalmente, o farmacêutico confere à mão o cálculo das doses de um protocolo, para verificar se não há erros do sistema informático. Se houver alguma dúvida o farmacêutico contacta o médico. Depois de validada a prescrição, o formulário dos citotóxicos é impresso em duplicado, um deles acompanha a medicação para o SC e o outro permanece nos SF. Têm de ser impressos para cada citotóxico um rótulo, com algumas informações, como a identificação do doente, o serviço onde se encontra, o citotóxico, o volume total da preparação, data e hora de preparação, entre outras. A designação de medicamento “Citotóxico” deve ser sublinhada a uma cor fluorescente. Depois de impresso o formulário de citotóxicos procedia à preparação da pré-medicação. Em anexo (Anexo VIII), encontra-se uma tabela resumo com os protocolos dos citotóxicos com que contactei.

Após terem sido selecionados todos os medicamentos e material necessário, o farmacêutico começa a preparação do citotóxico. A preparação centralizada de citotóxicos permite que possam ser aproveitadas porções remanescentes de citotóxicos (p. ex., do 5-FU e da azacitidina) e assim, é minimizado o desperdício. O registo dos remanescentes é feito num impresso, onde é registada a validade que os citotóxicos apresentam, o operador e a data. Um indicador de qualidade é a monitorização em valor do aproveitamento das alíquotas sobranes dos tratamentos preparados.

Depois de preparado o citotóxico, é embrulhado em papel de alumínio, rotulado, havendo cuidado para não tapar a escala, e colocado no tabuleiro do “*transfer*”. A câmara deve ser novamente limpa com álcool a 70%. O farmacêutico que está fora da câmara retira o citotóxico do “*transfer*”, confirma que o medicamento preparado corresponde ao prescrito e se se destina ao doente correto. Também é colocada sinalética que identifica a diferente perigosidade dos citotóxicos (vesicantes, irritantes e não agressivos) o que minimiza o perigo de exposição e os erros de medicação. Depois de dispor a medicação para cada doente individualmente num saco, esta é colocada numa maleta hermética, juntamente com um termoacumulador, e é transportada pelo AOp para o SC.

Os farmacêuticos que manuseiam citotóxicos fazem análises sanguíneas, no âmbito da consulta de medicina no trabalho, mais frequentemente (duas vezes por ano) que os farmacêuticos das outras áreas (uma vez por ano).

Mensalmente é feito o controlo biológico da superfície da CFLV, das “dedadas” das luvas no meio de cultura e o controlo microbiológico de um produto estéril. Trimestralmente, é feito o controlo do ar ativo da CFLV. O controlo biológico da superfície da câmara, de um produto estéril e do ar ativo são monitorizados por serem indicadores de qualidade.

Neste setor pude reconstituir uma suspensão de uso intravesical de Bacilo Calmette-Guérin (BCG), que é usado no tratamento da neoplasia das células superficiais da bexiga.

4.2. Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

A nutrição parentérica pode ser definida como o aporte, por via endovenosa, de nutrientes (proteínas, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerais, eletrólitos e oligoelementos). A nutrição artificial está indicada quando um doente não se alimenta o suficiente para cobrir as necessidades energéticas. A nutrição parentérica é menos fisiológica que a nutrição entérica, estando apenas indicada nas situações de obstrução/mau funcionamento do tubo digestivo [18].

A indústria farmacêutica comercializa *kits* e misturas (bolsas bi- ou tricompartimentadas) de diferentes composições em macro e micronutrientes. Estas podem conter ou não eletrólitos, mas não contêm oligoelementos nem vitaminas. Os macronutrientes são veiculados por soluções concentradas de glucose, soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais e emulsões lipídicas. Estas formulações podem ser administradas através de uma veia periférica (apenas se a osmolalidade for <850 mOsm/L) ou por veia central. As formulações de micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos, vitaminas) são adicionadas segundo regras rigorosas de estabilidade e assepsia [19].

As preparações de nutrição parentérica e outras preparações que necessitam de condições de esterilidade, como os colírios, são preparadas no outro módulo de salas limpas. Este módulo de salas limpas assemelha-se muito ao usado para a preparação de citotóxicos, mas a pressão é positiva na sala de preparação (3-4 mmH₂O) e na antecâmara (1-2 mmH₂O). Na sala de preparação, onde se procede à reconstituição e aditivação de bolsas de nutrição parentérica, existe uma CFLH, adequada para a proteção microbiológica do produto manipulado, mas não a do operador. Na sala de preparação, há uma *biobox* para o material cortante e um saco preto para os resíduos não perigosos.

Os farmacêuticos telefonam para os SCs para confirmar a necessidade de bolsas de nutrição parentérica. Antes de preparar a forma farmacêutica estéril é necessário que a prescrição médica seja validada. Deve constar na prescrição a identificação correta do doente, peso, altura, composição da preparação requerida e posologia. O farmacêutico deve verificar a compatibilidade dos aditivos, consultando as recomendações do fornecedor. De seguida, regista os lotes e validades das bolsas e aditivos e a velocidade de perfusão, e imprime a ficha de preparação e o rótulo.

As bolsas de nutrição parentérica devem ser reconstituídas e aditivadas segundo as instruções do fornecedor, devendo ter-se em atenção a ordem de aditivação e os limites máximos de aditivos permitidos para cada bolsa. Tive a oportunidade de reconstituir e aditar algumas bolsas de nutrição parentérica.

Realiza-se semanalmente um controlo microbiológico da CFLH, procedendo-se ao envio para o laboratório de patologia clínica de uma preparação manipulada nessa câmara. A frequência deste controlo é maior que na CFLV porque as preparações da CFLH são mais suscetíveis ao crescimento bacteriano. Observei a manipulação de uma amostra enviada constituída por água própria para injetáveis e glucose a 30%. Mensalmente, é feito o controlo da superfície da CFLH e o controlo das “dedadas” das luvas que são usadas na preparação.

Trimestralmente, é controlado o ar ativo da câmara. Por fim, os resultados das análises são arquivados. Se o resultado de um dos controlos for positivo a manipulação na câmara para e procede-se à limpeza da mesma com dicloroisocianurato e álcool a 70% até o resultado ser negativo.

São indicadores de qualidade a monitorização do ar ativo da CFLH, o controlo microbiológico da superfície da CFLH e o controlo microbiológico de um produto estéril.

4.3.Preparação de fórmulas magistrais não estéreis

A preparação de manipulados não estéreis no hospital é mais uma forma de ajustar a terapêutica ao perfil fisiopatológico do doente. Para isso, devem ser seguidas as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, definidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [20].

Os SF têm um laboratório com condições adequadas para a preparação de fórmulas magistrais não estéreis. O laboratório está equipado com uma estufa, uma *hotte*, dois armários para armazenar diverso material de laboratório, vários armários para o armazenamento de matérias-primas (as matérias primas inflamáveis estão armazenadas numa sala diferente), um misturador eletrónico TOPITEC®, um local de lavagem de material, três balanças (duas balanças de precisão e uma analítica), um banho termostaticado, um computador e uma impressora. No laboratório dos SF existe uma separação adequada do material de “uso interno” e de “uso externo” tanto na sua lavagem, secagem como no armazenamento. Este cuidado justifica-se devido ao possível perigo de resíduos de matérias-primas de uso externo serem incorporados em preparações para uso interno.

Para que seja preparada uma fórmula farmacêutica não estéril deve existir um pedido de um SC, uma prescrição médica ou uma requisição de outro setor dos SF. O farmacêutico valida o pedido/prescrição no que diz respeito a interações, incompatibilidades, dosagem e se a quantidade pedida é adequada. Depois de validar, o farmacêutico imprime uma guia de preparação do manipulado e o rótulo, este último em duplicado [5].

O farmacêutico começa por verificar as condições de limpeza do local onde se vai iniciar a preparação, se todas as matérias-primas necessárias se encontram devidamente rotuladas e dentro dos prazos de validade, se as condições ambientais exigidas são respeitadas, se possui os documentos necessários à preparação e se os materiais de embalagem estão disponíveis. Na ficha de preparação consta a data de preparação, designação atribuída à preparação, quantidade a preparar, fórmula, identificação informática do lote, material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, material de embalagem, prazo de utilização e condições de conservação. O farmacêutico verifica se o lote indicado na embalagem das matérias-primas é o mesmo que o registado na ficha de preparação, verifica qualitativamente todas as matérias-primas e os cálculos que forem necessários. De seguida, o farmacêutico pesa ou mede a quantidade necessária de matérias-primas. No final da manipulação, são realizados ensaios de verificação relativos às características organolépticas (p. ex., cor, aspecto, odor), que são de realização obrigatória.

Com base nos resultados dos ensaios a preparação é aprovada ou rejeitada. É um objetivo de qualidade a não existência de mais de 1,5% de manipulados não conformes. Por fim, a preparação deve ser embalada e rotulada. A ficha de preparação é assinada e datada pelo farmacêutico que validou, é colado um exemplar do rótulo e depois é arquivada. Todas as preparações feitas no laboratório de farmacotecnia devem estar identificadas com pictogramas, que esclarecem o grau de toxicidade e auxiliam na distinção das embalagens de acondicionamento. Se a preparação for de uso externo é também usada sinalética. No final, e antes de se proceder à arrumação do material, o farmacêutico confere novamente os lotes e validades das matérias-primas.

Pude participar, sob supervisão, na preparação de alguns manipulados como a Solução aquosa de iodo a 5% (solução de lugol), a Solução aquosa de ácido acético a 3%, Manipulado de vitamina A composta, pomada com sucralfato, suspensão oral, Solução aquosa de ácido tricloroacético a 40% e Solução oral de prednisolona a 0,5%.

4.4.Reembalagem

A área da reembalagem dos SF está devidamente equipada para que o medicamento seja disposto numa forma individualizada, na dose prescrita, não necessitando de mais manipulações para ser administrada aos doentes. A reembalagem garante a identificação do medicamento (DCI, dose, lote e data de validade), protege-o dos agentes ambientais e aumenta a segurança, rapidez e comodidade do seu uso [3].

A reembalagem de medicamentos sólidos orais é feita na Sala de Reembalagem, onde estão os equipamentos necessários. Nesta área são acondicionadas doses unitárias de medicamentos sólidos orais como os comprimidos inteiros ou fracionados e cápsulas. Existem duas máquinas de reembalagem nesta sala, a Máquina Semiautomática de Reembalagem (MSAR) e a máquina automática, o FDS. A MSAR é usada na reembalagem de comprimidos fracionados e/ou fotossensíveis, já a máquina automática é geralmente usada na reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis.

O processo de reembalagem é efetuado por um TF e validado por um farmacêutico. Pude validar a reembalagem efetuada no FDS, através da verificação integral da manga do medicamento reembalado, isto é, se o número de medicamentos em cada nova embalagem corresponde ao indicado no rótulo. As não conformidades da manga são monitorizadas, pois são um indicador de qualidade. Conferi o relatório do inventário do FDS, onde comparava as informações registadas no relatório com a embalagem original do medicamento (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote, validade). Também verifiquei se a informação da embalagem do medicamento reembalado correspondia à do relatório, relativamente à quantidade de unidades reembaladas e validade atribuída ao medicamento reembalado. Anexei as cartonagens dos medicamentos que constam do relatório diário como forma de comprovação irrefutável dos carregamentos efetuados [5]. Por fim, o relatório do inventário do FDS é arquivado. Devem ser registadas informaticamente as não conformidades detetadas na validação, pois constituem um indicador de qualidade deste

setor. Também são monitorizadas as não conformidades na reembalagem feita pela MSAR e a monitorização do número de discrepâncias de *stock* no FDS.

4.5. Purificação da água

Os SF produzem água purificada para a preparação de manipulados e também para distribuir pelos restantes serviços do hospital. Nos SF existem dois purificadores de água diferentes.

Antes de iniciar o processo de purificação da água, qualquer que seja o purificador utilizado, deve ser verificada a bateria. Depois de purificada a água, esta deve ser utilizada rapidamente, de modo a não ficar armazenada mais de 24 horas. Após a preparação/distribuição, deve registar-se num impresso próprio algumas informações, como a hora e data, purificador usado e volume de água extraído, serviço requisitante, verificação da bateria, verificação da qualidade da água e rubrica do operador. Por fim, deve proceder-se à rotulagem da embalagem [5].

O recipiente usado para o armazenamento da água purificada preparada é substituído semanalmente e o controlo microbiológico é efetuado anualmente por um laboratório externo [5].

5. Farmácia Clínica

5.1. Acompanhamento da visita clínica

A visita clínica de alguns serviços realiza-se uma vez por semana. Vários profissionais de saúde reúnem-se e discutem as suas dúvidas em relação ao estado e à evolução clínica dos doentes, possíveis diagnósticos, exames e terapêutica adotada, para que todos possam dar o seu contributo. Na visita clínica o farmacêutico é o profissional de saúde que está mais atento à deteção de iatrogenia, principalmente se algum doente manifestar sintomatologia mais característica. Ao intervir desta forma o farmacêutico está a praticar uma farmacovigilância ativa, pois toma iniciativa na resolução de um resultado negativo associado ao medicamento. Por outro lado, a farmacovigilância passiva consiste na disponibilidade do farmacêutico para analisar possíveis suspeitas de reações adversas medicamentosas apresentadas por profissionais de saúde ou doentes.

O objetivo estabelecido para a farmácia clínica e farmacovigilância é a monitorização do acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços. A meta que se pretende atingir em 2016 é garantir a presença de farmacêuticos em pelo menos 85% das visitas clínicas. Os indicadores são a monitorização do número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada, a monitorização do número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa e a monitorização do número de doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação e medicar melhor.

5.2. Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica possibilita a monitorização individualizada da terapêutica de um doente e adaptação da posologia às suas características fisiológicas. Com o programa PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System®), o farmacêutico consegue fazer previsões das concentrações séricas alterando por tentativa a dose e/ou intervalo de administração.

No CHCB são monitorizados três antibióticos, a vancomicina e dois aminoglicosídeos, a amicacina e a gentamicina, de forma a ser minimizado o potencial nefrotóxico e maximizada a eficácia. Justifica-se a monitorização destes antibióticos também pelo facto de serem fármacos com margem terapêutica estreita e devido à grande população idosa internada que é mais sensível à toxicidade destes agentes.

Para se monitorizar com o apoio do programa PKS é necessário recolher a história e estado clínico do doente. O médico tem de fazer a requisição da monitorização à farmácia ou o farmacêutico intervém propondo essa monitorização. De seguida, o médico solicita as análises bioquímicas e o doseamento do fármaco ao laboratório de patologia clínica. Através das análises bioquímicas o farmacêutico consegue avaliar o estado clínico do doente. Posteriormente são introduzidos os dados das análises no programa PKS. É efetuada a monitorização e é elaborado o relatório com o esquema posológico proposto. O original é enviado ao médico e uma cópia é arquivada nos SF.

Para a farmacocinética clínica o objetivo estabelecido é a monitorização da percentagem de propostas aceites. Como meta para 2016 pretende-se que sejam aceites 90% das propostas do farmacêutico.

5.3. Informação sobre medicamentos

Os farmacêuticos podem ceder dois tipos de informação: a passiva, quando o farmacêutico é diretamente questionado com alguma dúvida, e a ativa, que surge da identificação da necessidade da informação. Em qualquer das situações é necessária uma pesquisa de informação, a elaboração de uma resposta/informação, o envio da resposta e documentação de apoio e a publicação na base de dados, quando aplicável, arquivando por fim a documentação [5]. Toda a informação cedida tem como objetivo a promoção do uso seguro do medicamento, a diminuição de custos ou o aumento da eficácia dos cuidados de saúde.

Ao longo do estágio pude presenciar a cedência de informação passiva pelos farmacêuticos e pude registar na base de dados algumas das respostas. Esta base de dados é de grande utilidade porque facilita a pesquisa de respostas dadas e aumenta a rapidez da resposta se a questão já tiver sido colocada. Depois de registar a informação deve-se imprimir, assinar e enviar ao médico.

A informação ativa pode ser criada se os farmacêuticos detetarem um aumento da frequência de uma questão, para melhorar a qualidade dos cuidados prestados aos doentes, assegurar uma correta administração dos medicamentos e minimizar interações que possam surgir no momento da administração [21].

O CHCB estabeleceu como objetivo para o processo de informação de medicamentos a monitorização e o registo de informações cedidas. A meta que se pretende atingir em 2016 é o registo de 36 informações cedidas anualmente. Os indicadores deste processo são a contabilização do tempo de respostas às questões (% de respostas com demora > 30 minutos) e a monitorização do número de publicações da Newsletter dos serviços farmacêuticos.

6. Ensaio clínicos

Os SF do CHCB participam desde 2006 na área da investigação clínica. Segundo a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, um ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [22]. Os SF estão responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução do medicamento [22].

No CHCB os farmacêuticos são responsáveis, a tempo parcial, pela gestão do setor dos ensaios clínicos. Um farmacêutico está encarregue de se reunir com o promotor para conhecer o protocolo e os diferentes procedimentos do ensaio e para saber se a farmácia reúne as condições necessárias para a execução do ensaio clínico.

Os SF dispõem de uma sala própria para receber os participantes dos ensaios clínicos. Nessa sala estão arquivados os documentos relativos aos ensaios clínicos a decorrer e os que já terminaram, nomeadamente registos de temperatura de conservação e de transporte, formulários de dispensa, impressos de receção dos medicamentos e outra documentação de apoio. A documentação é arquivada durante pelo menos 15 anos. Existe um armário nessa sala, sem controlo de temperatura, para o armazenamento das embalagens vazias e medicação que o doente não tomou, para posterior destruição. Essa medicação é contabilizada para ser avaliada a *compliance* do doente. As embalagens são posteriormente recolhidas pelo promotor e destruídas [5]. O promotor fornece aos SF frigoríficos com controlo da temperatura (deve manter-se entre 2-8°C) e fechadura, existindo dois na sala dos ensaios clínicos, destinando-se um deles ao armazenamento de medicamentos em quarentena. No armazém 10 está localizado um armário onde estão armazenados os medicamentos, separados por ensaio clínico, com controlo de temperatura e fechadura. Se esta medicação ficar em quarentena (p. ex., por expirar o prazo de validade), deve permanecer nesse armário, separada da restante.

A receção dos medicamentos é da responsabilidade de um farmacêutico afeto ao setor dos ensaios clínicos. O farmacêutico confirma no documento de receção de medicamentos, se o medicamento entregue é o correto. Confirma o número da receção de mercadoria, número de unidades da medicação, o número de *kit* e regista a validade no documento. O farmacêutico não sabe se a medicação rececionada é ou não placebo, apenas sabe que condições são as adequadas para a sua conservação. O farmacêutico confirma se as

condições de transporte foram as adequadas. Se a medicação for transportada com um dispositivo de monitorização da temperatura deve ser descarregada a informação para o computador, de modo a se perceber se a temperatura sofreu algum desvio durante o transporte. Se tiver havido um desvio da temperatura o farmacêutico coloca a medicação em quarentena e contacta o promotor para saber o destino dos medicamentos. O farmacêutico através de uma plataforma *online* tem de informar o laboratório acerca da receção do medicamento, se este foi recebido em boas condições. No caso de necessitar de refrigeração, informa qual a data de armazenamento no frigorífico.

O farmacêutico é responsável por validar a prescrição médica, dispensar os medicamentos, por prestar informações relativas à toma da medicação e ao seu uso racional, e fomentar o aumento da adesão e da segurança da terapêutica. O doente deve ser informado de que tem que devolver as embalagens vazias e a medicação que não tomou. Durante a dispensa é preenchido um formulário com as iniciais do doente, a identificação de quem cedeu a medicação, o número único do medicamento, o número da visita clínica e a data. Por fim, o farmacêutico arquiva toda a documentação envolvida no ensaio clínico [5].

7. Qualidade, certificação e acreditação

Cada processo tem associado um objetivo, uma meta (valor atingível do cumprimento do objetivo e que vai sendo atualizado) e vários indicadores, avaliados mensal ou trimestralmente, que promovem a melhoria dos processos e o aumento da qualidade. Durante a execução de vários processos são registadas as não conformidades detetadas para que se possa avaliar a causa do erro a frequência e sejam adotadas ações corretivas e medidas preventivas que resolvam essas falhas e otimizem os processos. Também verifiquei que existem documentos padronizados, devidamente codificados, devido à existência do SGQ, no sentido de garantir a não utilização de documentos obsoletos. Contactei com vários procedimentos operativos e internos que regulam o funcionamento dos SF. O cumprimento de todos os procedimentos faz parte do SGQ. Este sistema não é punitivo.

Tomei conhecimento de que existem dois SGQs no CHCB, o modelo de certificação de processos e serviços implementado em 2011 pela norma NP EN ISO 9001/2008, que é um referencial de ajuda na organização dos serviços. Este sistema atua noutros setores profissionais e promove uma melhoria contínua dos processos. O outro sistema é o modelo de acreditação canadense, Joint Commission International (JCI). Durante o processo de acreditação foram elaborados procedimentos internos sobre normas e sinalética de segurança dos medicamentos. Estes contribuem para a gestão de risco, isto é, o aumento da segurança dos medicamentos e para a prevenção de erros de medicação. Pude observar, principalmente na sala de distribuição de unidose, a aplicação dos procedimentos fruto da acreditação pela JCI. Alguns exemplos são a identificação com etiquetas de medicamentos de alto risco como os eletrólitos. Estes medicamentos são armazenados separados dos restantes e só estão disponíveis em alguns serviços (Urgências, Bloco Operatório, UCI, UCAD e Unidade de Neonatologia). São também identificados com uma etiqueta os medicamentos potencialmente

perigosos e os medicamentos com embalagens idênticas. Os medicamentos disponíveis em dosagens diferentes são distinguidos com cores: o vermelho simboliza a dosagem maior, o amarelo a intermédia e o verde a dosagem mais baixa. Também são usadas etiquetas para sinalizar doses parciais, lote obrigatório (círculo azul), e para alertar para conservação de medicamentos no frigorífico. O grafismo na denominação de medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes está alterado aplicando o método de inserção de letras maiúsculas (*Tall Man Lettering*).

8. Conclusão

Durante o estágio em Farmácia Hospitalar contactei com diferentes áreas dos SF do CHCB e nestas desempenhei variadíssimas tarefas com o apoio de diferentes profissionais. Na maioria das áreas o papel do farmacêutico é crucial. O farmacêutico é um elo de ligação entre o médico e o doente e na área da DDDU estava em permanente alerta quer seja para clarificar dúvidas ou para validar a medicação. No ambulatório o farmacêutico para além da componente científica necessitava de uma componente humana para acompanhar e apoiar os doentes. Na área da farmacotecnia foi-me demonstrado o elevado rigor sob o qual o farmacêutico deve trabalhar de modo a não causar nenhum dano ao doente, mas também para proteger a sua própria saúde, isto no caso da preparação de citotóxicos. No armazém 10 fui acompanhada por outros profissionais como AOps e TF sendo de grande importância esta experiência pois deste modo possui uma visão total do percurso do medicamento.

Posso concluir que os SF do CHCB são constituídos por uma equipa de elevada qualidade e dedicação e que o farmacêutico é um excelente profissional de saúde e com um papel importantíssimo na sociedade.

9. Bibliografia

- [1] What is hospital pharmacy? [Internet]. European Association of Hospital Pharmacists. 2016 mai 26 [acesso em 2016 jul 25]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jmays3o>
- [2] Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos; 1999
- [3] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005
- [4] Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [5] Procedimentos operativos e procedimentos internos. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.
- [6] Calmetric [Internet]. 2015 [acesso em 2016 mar 5]. Disponível em: <http://calmetric.pt/>
- [7] Asseiceira I, Mexia S, Patrício Z, Nunes PA, Lopes AI. Avaliação da ingestão alimentar de crianças e jovens internados no Departamento de Pediatria. Newsletter TDT [Internet]. 2013 dez [acesso em 2016 mar 6]; (12). Disponível em: <http://tinyurl.com/jntx29p>
- [8] Dispensador automático de medicamentos em regime de ambulatório [Internet]. Tecno Hospital; 2009 abr 8 [acesso em 2016 fev 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jks2utb>
- [9] Dispensa em Farmácia Hospitalar [Internet]. Infarmed. [acesso em 2016 fev 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/6zledk8>
- [10] Despacho n.º 18419/2010. 2ª Série. N.º 239 de 13 de dezembro de 2010. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 fev 20]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gvj4enx>
- [11] Circular Normativa: Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED. 2012 nov 31: n.º01/cd/2012
- [12] Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 fev 21]. Disponível em: <http://tinyurl.com/ztrdn7m>
- [13] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 fev 21]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h222kyv>
- [14] Portaria n.º 981/98. Diário da República. 2ª Série. N.º 216 de 18 de setembro de 1998. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 fev 21]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j43xwkt>
- [15] Lemos L. Manipulação de medicamentos na farmácia hospitalar. Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Revista da Ordem dos Farmacêuticos N.º 96. 2011 jan-fev; p.1-2.
- [16] Crujeira R, Furtado C, Feio J, Falcão F, Carinha P, Machado F, et al. Programa do Medicamento Hospitalar [Internet]. Ministério da Saúde. 2007 mar [2016 mar 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j5n2mdn>
- [17] Manual de Procedimentos para Preparação de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos José de Mello Saúde. 2012
- [18] Pignatelli N. Alimentação Parentérica [monografia][Internet]. Hospital Fernando Fonseca; 2008 mar 13 [acesso em 2016 mar 19]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z5kwqsa>
- [19] Nutrição parentérica [Internet]. Infarmed. [acesso em 2016 mar 20]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=197>
- [20] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica [acesso em 2016 mar 19]. INFARMED-Gabinete Jurídico e Contencioso. Disponível em: <http://tinyurl.com/gp4cepb>
- [21] Serviços Farmacêuticos. Guia de Medicamentos Oraís 2014-2015
- [22] Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso. Disponível em: <http://tinyurl.com/j3dqt98>

Capítulo III - Estágio em Farmácia

Comunitária

1. Introdução

O papel do farmacêutico comunitário evoluiu, e atualmente, é um verdadeiro “gestor dos medicamentos” e não apenas o responsável pela produção e entrega da medicação. Esta mudança acarretou uma alteração do foco do medicamento para o doente, o que inclui uma preocupação no aconselhamento, esclarecimento e na monitorização da terapia. Este novo papel do farmacêutico teve uma contribuição vital no cuidado dos doentes e aumenta a sua responsabilidade pelos resultados da terapia [1].

A farmácia tem um papel importante no desenvolvimento de serviços que podem resultar em ganhos contínuos na produtividade *per capita* e na diminuição do aumento dos custos nos cuidados de saúde. À medida que a população envelhece aumenta a prevalência de doenças não transmissíveis como doenças vasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e cancro. Como a população cada vez mais valoriza e procura envelhecer ativamente, os cuidados farmacêuticos serão cada vez mais importantes, conjuntamente com estilos de vida saudáveis [2].

Durante o estágio curricular estive ao serviço de três farmácias do grupo Holon, a Farmácia Diamantino (FD), a Farmácia Holon Covilhã (FHC) e a Farmácia Pedroso (FP), no período de 22 de março a 13 de junho. De seguida, descreverei a experiência nestas farmácias, principalmente na FHC e na FP, onde estagiei mais tempo, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Pude vivenciar o ritmo da vida profissional de um farmacêutico comunitário e valorizar o conhecimento adquirido ao longo destes 5 anos.

2. Farmácias Holon

O grupo Holon foi criado em 2006 com 60 farmácias que se associaram num projeto de centralização de atividades de *back-office* e criação de uma marca. As Farmácias Holon são uma rede nacional de farmácias, independentes e autónomas que partilham uma mesma marca, imagem e conduta. Diferenciam-se das outras devido à variedade de serviços que prestam, à interação com a comunidade, que inclui rastreios e outras iniciativas pedagógicas (caminhadas para a saúde e formações), produtos de marca própria e comunicação tanto na internet como na Revista H. Caracterizam-se por terem um atendimento de excelência, personalizado e especializado.

3. Caracterização geral das farmácias

3.1. Localização e caracterização exterior

A FHC situa-se na Rua Alameda Pêro da Covilhã e é conhecida como a Farmácia da Alameda, pois este é o seu antigo nome. É uma farmácia situada perto do Hospital Pêro da

Covilhã e tem uma população de utentes muito variada. Uma grande parte dos utentes vêm do hospital ou não são da Covilhã, estando só de passagem, mas também é frequentada por residentes da cidade. A FP situa-se na Rua Comendador Campos Melo, na parte mais antiga da Covilhã e tem uma população de utentes citadinos e idosos. Nesta farmácia existe um ambiente mais familiar, pois há muitos utentes habituais. A FD situa-se no centro da cidade do Fundão e tem uma população de utentes idosa e mais rural do que a da Covilhã.

Relativamente à FHC e à FP, no exterior é garantida a acessibilidade de todos os potenciais utentes portadores de deficiência, existindo uma rampa de acesso na FHC. A porta principal das farmácias é dotada de um postigo de atendimento noturno. Existe uma placa exterior com o nome da farmácia, do diretor técnico, informação sobre o horário de funcionamento da farmácia e a calendarização das farmácias de serviço [3]. As farmácias estão identificadas com uma “cruz verde”, e como pertencem ao mesmo grupo, partilham uma fachada semelhante às restantes farmácias Holon. As montras são idênticas, servindo para divulgar informação sobre os serviços, rastreios e outros programas planeados anualmente.

3.2. Instalações físicas e equipamentos

Para garantir a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes bem como a segurança, conservação e preparação de medicamentos, as farmácias devem dispor de instalações adequadas [4]. A FHC e a FP possuem as divisões obrigatórias, como uma sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado [5]. A FHC apresenta uma zona de atendimento maior e mais ampla do que a da FP, permitindo que haja uma maior variedade de produtos expostos. Está exposta nesta zona, tanto na FHC como na FP, uma placa de “proibido fumar” e a informação sobre existência do livro de reclamações [3]. Esta zona encontra-se segmentada, bem como os produtos, nas diferentes categorias e subcategorias, em lineares e gavetas, para facilitar a orientação do utente. Estão presentes várias categorias, como a ortopedia, dispositivos médicos, primeiros socorros, pés e pernas, higiene oral, sexualidade, produtos capilares, dermocosmética, bebé e mãe, saúde animal e medicação familiar. Numa posição mais central, à entrada da farmácia, encontram-se os produtos sazonais. Os produtos a que o utente tem livre acesso estão etiquetados com o preço.

Nas duas farmácias há cinco postos de atendimento, sendo que na FP dois deles permitem o atendimento sentado e na FHC apenas um. Os balcões de atendimento sentado são mais cómodos, ideais para utentes com alguma dificuldade de mobilidade ou com uma idade avançada. Todos os balcões têm um computador, uma impressora fiscal, um leitor ótico e uma caixa registadora. Atrás dos balcões de atendimento encontram-se os produtos da categoria medicação familiar, que incluem MNSRM, produtos veterinários e suplementos alimentares. Estes produtos não são de livre acesso, pois é necessário que o farmacêutico questione o utente sobre o problema de saúde, de modo a que possa aconselhar e averiguar a necessidade do mesmo. Na FHC também se encontram atrás dos balcões umas gavetas com

medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM fora de formato, isto é, não possuem características físicas adequadas (tamanho ou formato), ao armazenamento no sistema robotizado. Existe na zona de atendimento da FHC e da FP uma máquina para a determinação do peso, altura e índice de massa corporal.

Na FHC a área de armazenamento é constituída por um sistema automático de armazenamento e dispensa de medicamentos (robô), onde estão MSRM, MNSRM e outros produtos. Existem também uma zona com prateleiras para armazenar produtos cuja validade vai expirar, produtos reservados e excedentes. Na FP os medicamentos estão armazenados em gavetas deslizantes ordenadas por ordem alfabética e também em estantes. Existe um frigorífico em ambas as farmácias para a conservação dos medicamentos termolábeis. Na área de armazenamento da FP há uma zona de reconstituição de medicamentos, enquanto na FHC este procedimento é efetuado num gabinete.

Estas duas farmácias dispõem de um laboratório com todo o equipamento mínimo obrigatório, descrito na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro [6], e bibliografia, como a farmacopeia portuguesa, formulário galénico e outros apoios bibliográficos, apesar dos medicamentos manipulados se prepararem todos na FD.

Na zona de conferência de encomendas, onde estas são rececionadas e validadas, existe um computador, uma impressora de etiquetas e uma bancada com zonas identificadas relativamente ao estado dos produtos (p. ex., produtos por rececionar, produtos não conformes, produtos prontos a armazenar). Na FP esta zona situa-se no primeiro andar.

Os gabinetes permitem um diálogo confidencial, a determinação de parâmetros como a pressão arterial, ácido úrico, colesterol total, glicémia, triglicérideos, entre outros e as consultas dos serviços (p. ex., pé diabético, nutrição, podologia). Estão divulgados de forma visível os serviços farmacêuticos e o respetivo preço, tal como recomendado pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPFFC) [3]. No gabinete do diretor são tratados assuntos administrativos, logísticos e contabilísticos.

Em ambas as farmácias existem duas instalações sanitárias, uma para os utentes e outra para os funcionários, uma zona de cacifos e uma zona de repouso.

Em relação ao equipamento existente é registada informaticamente a sua localização na farmácia, a marca, estado de utilização, o responsável pela manutenção em caso de avaria e se for o caso, a data de desativação. Este registo garante a rastreabilidade dos equipamentos.

3.3. Horário de funcionamento

A FHC e a FP estão abertas todos os dias, incluindo feriados e fins de semana, mas a primeira está aberta das 8 às 24 horas e a segunda das 8 às 20 horas. Desta forma, as duas farmácias cumprem o período de funcionamento semanal mínimo de 44 horas das farmácias comunitárias [7].

A calendarização dos dias de serviço permanente (farmácia aberta 24 horas) é acordada entre todas as farmácias da Covilhã. Para informar os utentes foi criado um

calendário anual com a distribuição das farmácias de serviço da Covilhã. Durante o serviço noturno o atendimento é feito através do postigo presente na porta de entrada, para garantir a segurança do farmacêutico.

3.4. Recursos humanos

A existência do melhor equipamento e da melhor estrutura física não garantem que os cuidados prestados e o atendimento na farmácia sejam obrigatoriamente excelentes, pois a mais-valia de qualquer farmácia são os recursos humanos. A equipa da FHC e a da FP prestam serviços de elevada qualidade, sempre com o intuito de promover a saúde, o bem-estar dos utentes, e a eficácia e segurança dos medicamentos. Na FHC a gerência é constituída pelo Dr. Pedro Afonso, Dr. Pedro Diamantino e Dr. José Diamantino, que têm uma função de decisão, planeamento e direção da atividade da farmácia. O diretor técnico é o Dr. Jacinto Campos que tem como função a gestão, liderança, satisfação dos clientes e o bom desempenho e satisfação dos colaboradores. A farmacêutica substituta é a Dra. Andreia Gaspar, que substitui o diretor técnico na sua ausência. Pertencem também à equipa as farmacêuticas Dra. Rita Cruz, a Dra. Sara Meirinho, a Dra. Ana Oliveira, os técnicos de farmácia Sr. José Manuel Santos, o Sr. Eugénio Gonçalves, a Sra. Carina Monteiro e uma auxiliar de limpeza. Na FHC há profissionais responsáveis pelas compras e logística, pelos projetos, receção de encomendas, consultas farmacêuticas, comunicação, recursos humanos e dinamização da qualidade.

A equipa da FP é constituída pela diretora técnica, a Dra. Rita Cruz, por duas farmacêuticas, a Dra. Carla Gaiolas e a Dra. Joana Ascensão, que é a farmacêutica substituta, por dois técnicos, o Sr. Luis Silva e a Sra. Fátima Silva e por uma auxiliar de limpeza. Nesta farmácia também existe uma divisão de tarefas. Tal como recomendam as BPFCC, os farmacêuticos e seus colaboradores estão devidamente identificados com um cartão contendo o nome e o título profissional [3].

Relativamente ao cargo de diretor técnico, segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, este assume a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garante a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promove o uso racional do medicamento; assegura que os MSRM só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garante o bom estado de conservação dos medicamentos e a higiene e segurança da farmácia; assegura que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zela pelo asseio e higiene da equipa da farmácia e verifica e assegura o cumprimento das regras deontológicas princípios e deveres da legislação reguladora da atividade farmacêutica [4].

3.5. Suporte Informático e Documentação Científica

A FHC, a FP e a FD utilizam um serviço de armazenamento e sincronização de arquivos, o Google Drive. Este serviço permite que cada farmácia faça os seus registos e os

partilhe com as outras farmácias do grupo Holon. São registado no Google Drive os empréstimos entre as farmácias, dados relativos a não conformidades, os equipamentos existentes, a ficha de preparação de manipulados, e também as informações relativas ao sistema de qualidade, no caso da FHC. Basicamente é um suporte para toda a informação.

O *software* adotado pela FP, FD e FHC foi o Sifarma 2000, da Associação Nacional das Farmácias (ANF). Este *software* auxilia nas tarefas diárias permitindo: elaborar e rececionar encomendas, realizar atendimentos, gerir *stocks*, proceder à faturação, criar e consultar fichas de utentes, etc. O Sifarma 2000 apoia o farmacêutico durante o atendimento com informação variada relativamente à posologia, reações adversas, precauções, interações, composição qualitativa e quantitativa do medicamento e contra-indicações. O acesso a esta informação é obrigatório no processo de cedência de medicamentos, segundo o manual de BPFCC [3].

Durante o atendimento ou noutra atividade da farmácia surgem sempre dúvidas, quer dos utentes quer dos profissionais de saúde. Por isso, deve existir uma biblioteca na farmácia que seja uma fonte de informação de rápido acesso e de confiança. A farmácia deve dispor obrigatoriamente da Farmacopeia Portuguesa, em papel ou noutra formato, e do Prontuário Terapêutico. [4,8]. Na biblioteca da FP existe mais documentação científica, como o Simposium Terapêutico, Guia de produtos Veterinários, o Formulário Galénico Português, Índice Nacional Veterinário e livros sobre *marketing*, química, aconselhamento farmacêutico e biologia. A biblioteca da FHC, para além dos livros obrigatórios, é constituída pelo Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico e livros sobre os mais variados temas como manuais de antibioterapia, direito, veterinária, dermofarmácia, farmacognosia e microbiologia.

Em Portugal, existem alguns centros de documentação e informação como o Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos (CIM), o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da ANF e o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI).

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano e define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [9]. Tendo em conta esta definição podemos concluir que nem todos os produtos existentes na farmácia são medicamentos. Esses produtos podem ser classificados com base na sua origem ou propósito, como os produtos homeopáticos, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e dietéticos, produtos cosméticos e dermofarmacêuticos e produtos de uso veterinário.

Está também definido “medicamento genérico” no Estatuto do Medicamento como um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [9]. Um medicamento de referência é “um medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” [9].

Na farmácia podem ser preparados dois tipos de medicamentos, as fórmulas magistrais e os preparados officinais. Fórmula magistral é “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”. De outra forma, preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”[9].

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes estão associadas a atos ilícitos e, por isso, requerem legislação específica e um controlo mais rigoroso. Estes medicamentos atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, podendo agir como depressores ou estimulantes, e apresentam um risco de indução de habituação, e até dependência, quer física quer psíquica [10].

A classificação dos medicamentos permite aos profissionais de saúde uma melhor e mais rápida identificação dos produtos face às terapêuticas a que se destinam [11]. Os sistemas de classificação mais usados na FHC e na FP são a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

O sistema de classificação ATC é um sistema de classificação aceite internacionalmente e adotado pela Organização Mundial de saúde. Usando o código ATC os fármacos são classificados em catorze grupos principais, em cinco níveis diferentes, de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Um código ATC tem sete elementos, tais como letras e números. O grupo principal é representado por uma letra, o grupo terapêutico por dois números, o subgrupo farmacológico e o subgrupo químico são representados por uma letra e a substância ativa é representada por dois números [12]. Esta classificação pode ser encontrada no Sifarma 2000.

A classificação farmacoterapêutica permite a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. O Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro aprova uma nova classificação farmacoterapêutica oficial e estabelece a sua correspondência com a classificação ATC, facilitando o manuseamento de ambas pelos profissionais de saúde. A classificação farmacoterapêutica é adotada pelo Prontuário Terapêutico e pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos [11].

A classificação por forma farmacêutica é uma classificação utilizada pela Farmacopeia Portuguesa. Assim, os medicamentos estão organizados de acordo com a sua forma farmacêutica (p. ex., comprimidos, cápsulas, colírios, etc.).

5. Aprovisionamento e armazenamento

O *stock* é o armazenamento de bens com o objetivo de satisfazer uma previsão de procura [13]. O aumento da competitividade e da exigência dos utentes obriga ao aperfeiçoamento da gestão de *stock* de maneira a que se consiga um equilíbrio entre o capital investido, espaço existente e as necessidades dos utentes. Para se poder estabelecer um *stock* máximo e um *stock* mínimo e garantir um nível de serviço elevado, há que ter em atenção vários fatores, como o tipo de utentes da farmácia, a época do ano, as campanhas publicitárias, capacidade de armazenamento, campanhas vantajosas para a farmácia e as prescrições dos médicos. Também o facto de as farmácias serem obrigadas a terem disponíveis no mínimo três medicamentos de entre os cinco com o preço mais baixo de cada grupo homogéneo altera a constituição do *stock* [14]. Existe uma constante avaliação dos fatores anteriormente mencionados, o que se traduz num ajuste regular do *stock*.

A definição de *stock* pode ser manual ou automática. É manual quando é avaliada a rotatividade dos produtos não expostos, e no caso dos produtos expostos, considerando os planogramas. O modo automático é feito pelo sistema informático que atendendo à rotatividade faz previsões que se traduzem em encomendas automáticas [15].

Quando um utente pretende adquirir um produto que não existe em *stock*, as farmácias verificam o *stock* noutras farmácias Holon e caso o produto exista procedem a um empréstimo. Estes empréstimos são registados no Google Drive.

5.1. Fornecedores e encomendas

As farmácias podem adquirir produtos a armazenistas ou diretamente a laboratórios [9]. A aquisição de produtos a armazéns é vantajosa devido à facilidade da realização da encomenda através da internet, *modem* ou telefone, possibilidade de aquisição de uma pequena quantidade de produtos e rapidez de entrega.

São tidos em conta vários critérios na escolha de um fornecedor, como o horário, frequência e a rapidez de entrega, descontos e fornecimento de medicamentos rateados, proximidade geográfica do fornecedor, melhores condições de pagamento, bom nível de serviço, facilidade de contacto para a resolução de problemas, etc. Os dois fornecedores da FHC e da FP são a OCP Portugal (OCP) e a Alliance Healthcare (AH). A OCP faz duas entregas, uma de manhã e outra à tarde, enquanto a AH faz três, de manhã, à tarde e outra ao início da noite. A OCP foi um fornecedor escolhido devido à existência de descontos nos produtos negociados previamente pelo grupo Holon numa plataforma de compras. Vários motivos levaram à escolha do fornecedor AH, como a frequência das entregas, que permite uma redução do capital investido em *stock*, a capacidade de entrega de produtos rateados e o portefólio, que contempla a maioria dos medicamentos requeridos pela farmácia. É vantajoso

trabalhar com mais que um armazenista para garantir o fornecimento de um produto mesmo que esteja esgotado no armazenista preferencial.

Em relação à aquisição de produtos diretamente a laboratórios, geralmente é feita quando existe alguma vantagem económica e normalmente implica que seja encomendado um grande volume de produtos. Os produtos que são mais frequentemente encomendados desta forma são alguns MNSRM, produtos de puericultura, produtos de cosmética e produtos sazonais.

Na FHC e na FP são realizadas aos fornecedores encomendas diárias, através do programa informático Sifarma 2000. As encomendas diárias propostas pelo sistema informático são enviadas via *modem*, após terem sido verificadas quanto à sua adequação [15]. As propostas de encomenda são compostas por produtos que atingiram o *stock* mínimo definido.

Podem-se fazer encomendas por telefone e confirmar diretamente a existência do produto em armazém. Também é possível encomendar via *internet*, no caso da OCP, sendo bastante rápido e fácil, pois basta escrever o código e descobre-se a disponibilidade do produto bem como o horário de entrega. As encomendas feitas por via telefónica ou via *internet* têm de ser criadas manualmente no separador de “gestão de encomendas” do Sifarma 2000. Só depois de criadas é que podem ser rececionadas.

O Sifarma 2000 permite efetuar encomendas instantâneas durante a dispensa dos produtos, consultando a respetiva ficha, normalmente quando o fornecedor preferencial é a AH. Durante o processo de encomenda surge a informação do horário e data de entrega. De seguida regista-se na ficha do produto o nome do utente, estado de pagamento, número de embalagens, data e operador. As encomendas instantâneas e manuais são, geralmente, reservas, sendo armazenadas separadamente dos restantes produtos.

5.2. Receção e verificação das encomendas

Os produtos chegam à farmácia dentro de contentores de plástico identificados com o nome da farmácia a que se destinam. Os contentores são acompanhados por uma guia de remessa/fatura em duplicado. Em primeiro lugar, são registadas a validade e a quantidade dos produtos termolábeis e, de seguida, são arrumados. A guia de remessa/fatura contém várias informações como a identificação do fornecedor e da farmácia (nome, morada, número de contribuinte, entre outros), número de identificação do documento, designação dos produtos (código nacional, nome comercial, forma farmacêutica, dosagem, tamanho da embalagem), quantidade encomenda e enviada, bônus, desconto, preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF) e imposto de valor acrescentado (IVA). Os produtos das encomendas instantâneas reservados e faturados separadamente devem ser rececionados em primeiro lugar. Todos os produtos que se encontram por rececionar e que aguardam a conferência são colocados na bancada, numa zona identificada com uma placa de cor amarela, que significa que os produtos não podem ser dispensados ou utilizados.

Para rececionar a encomenda seleciona-se o separador de “receção de encomendas” do Sifarma 2000 e a encomenda correspondente à guia de remessa/fatura. Introduce-se o número da guia de remessa/fatura e o total faturado. Depois verifica-se a integridade da embalagem dos produtos, prazo de validade, preço marcado na embalagem e quantidade. No final, lê-se o código de barras. Se a validade do produto rececionado for inferior em relação à existente em *stock*, a validade do *stock* deve ser alterada para a validade inferior. No final, é conferida a quantidade de produtos pedidos e aqueles que foram enviados, PVF, PVP, número total de embalagens, valor total da encomenda sem IVA e valor total da encomenda com IVA. Os produtos conferidos e não arrumados são colocados numa bancada com uma placa verde, que significa que podem ser arrumados ou dispensados. Relativamente aos produtos que não foram enviados, na fatura está registada a justificação para a sua ausência. O original da fatura/guia é assinado, datado e arquivado.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes chegam acondicionados dentro de um saco de plástico e vêm acompanhados de uma requisição especial, numerada e em duplicado, para além da guia de remessa. O original e o duplicado da requisição são assinados e carimbados pelo diretor técnico. O duplicado é entregue mensalmente ao fornecedor e o original é arquivado na farmácia por 3 anos.

As matérias-primas para serem rececionadas devem chegar acompanhadas da Ficha de Segurança e do Boletim de Análise.

5.3. Marcação de preços

Está descrito no artigo 103.º do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro que “o regime de preços dos MSRM e dos MNSRM participados é fixado por Decreto-Lei” [16]. Para estes medicamentos o PVP está definido e encontra-se impresso na embalagem do medicamento, bem como na fatura. O PVP do medicamento é composto: pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo IVA [17].

Para os produtos sem PVP predefinido tem de se atribuir o preço e etiquetar. O cálculo do PVP destes produtos tem em conta o preço de aquisição, o IVA (6% ou 23%) e a margem de lucro da farmácia. É necessário durante a receção de uma encomenda verificar os preços dos produtos que pertencem ao portefólio do grupo Holon, pois as farmácias deste grupo têm vantagens comerciais nestes produtos. O Sifarma 2000 gera automaticamente as etiquetas com o nome do produto, código de barras, preço e IVA.

5.4. Devoluções

Se durante a receção da encomenda for detetado algum produto não conforme, por exemplo, se a integridade da embalagem e/ou produto estiver comprometida, deve ser segregado dos restantes e colocado numa zona assinalada a vermelho, acompanhado da respetiva nota de devolução [15]. Para além deste motivo, existem várias razões que levam à

devolução de produtos ao fornecedor, como por exemplo: produtos não encomendados, trocas de produtos, quantidade de produtos superior à encomendada, produtos da farmácia cuja validade está em vias de expirar, preço de fatura errado, retirada de produto do mercado mediante circular do INFARMED ou por recomendação do titular da AIM. Nestas situações entra-se no separador “gestão de devoluções” do Sifarma 2000 e emite-se uma nota de devolução em triplicado. Este documento identifica o produto, quantidade, motivo da devolução, fornecedor, número da fatura referente ao mesmo, número da nota de devolução e a identificação da farmácia. O produto a devolver é acompanhado por dois exemplares da nota de devolução, assinados, datados e carimbados e fotocópia da fatura em anexo. O triplicado da nota de devolução fica na farmácia. Quando a devolução é aceite pode ser regularizada com crédito (através de uma nota de crédito) ou com outro produto (através de uma guia de remessa). Se não for aceite o produto é devolvido à farmácia e o valor do produto entra para as “quebras” da contabilidade anual da farmácia.

5.5. Armazenamento

Após a receção dos produtos estes são armazenados nos locais apropriados. Na FHC os MSRM e MNSRM são armazenados no robô, incluindo psicotrópicos e xaropes. Durante o armazenamento no robô é necessário registar a validade de cada medicamento e ler o código de barras. O robô armazena os produtos de acordo com o princípio FEFO. Possibilita um controlo inteligente do *stock*, pois é melhor rentabilizado o espaço (maior área de atendimento) e é reduzida a quantidade de trabalho e do tempo necessário para a arrumação do *stock*. Durante a dispensa, o farmacêutico não tem de se ausentar e pode dedicar mais tempo ao aconselhamento dos utentes [18]. Os MSRM e MNSRM que tenham um formato incompatível com o armazenamento no robô são armazenados em gavetas atrás dos balcões. Os excedentes e as reservas são armazenados em prateleiras.

Na FP a maioria dos produtos rececionados, como MSRM, MNSRM e mesmo os psicotrópicos, são armazenados em gavetas, por ordem alfabética e segundo o princípio FEFO. Encontram-se em gavetas separadas os medicamentos para uso veterinário e as reservas. Nesta farmácia existe uma móvel com o top dos medicamentos, isto é, aqueles com maior rotatividade, e um móvel para os excedentes, ordenados alfabeticamente. Os xaropes e medicamentos com uma embalagem maior estão noutra móvel, designado de “móvel 5”, por ordem alfabética.

Os produtos de veterinária, alguns suplementos alimentares e MNSRM estão em lineares atrás dos balcões de atendimento e em gavetas, tanto na FP com na FHC, longe do alcance dos utentes. Os cosméticos, produtos de puericultura, dispositivos médicos e outros produtos estão em lineares na zona de atendimento ao alcance dos utentes, em ambas as farmácias. Os produtos termolábeis como colírios e insulinas são armazenados no frigorífico, por ordem alfabética. No frigorífico existe também uma zona para produtos não introduzidos e para as reservas.

Cada medicamento tem definidas as condições ótimas de conservação. Para que essas condições sejam cumpridas têm de ser controlados os valores de temperatura e humidade no local de armazenamento, preparação e dispensa de medicamentos [4]. Tanto na FHC como na FP estão instalados termohigrómetros na zona de atendimento, de armazenamento e no frigorífico. Semanalmente é feito o controlo dos registos dos termohigrómetros e a calibração do mesmo. No atendimento e no armazém os valores de temperatura devem encontrar-se entre 15-25°C e a humidade entre 30-60%. No frigorífico os valores devem estar entre 2-8°C e deve ser isento de condensação de humidade [19].

5.6. Controlo de prazos de validade

A farmácia tem de garantir que não dispensa nenhum produto com validade expirada ou que seja ultrapassada durante o tratamento, pois neste caso pode estar comprometida a segurança e eficácia do mesmo. Por isso, existe um controlo mensal dos prazos de validade, feito tanto na FHC como na FP. Este consiste na impressão de uma listagem, a partir do Sifarma 2000, de produtos cuja validade vai expirar dentro de 4 a 6 meses. [15] Se se descobrir alguma validade que não corresponda à da listagem, durante a verificação das validades, esta tem de ser corrigida na ficha do produto. Os produtos que se encontrem nesta lista são colocados num móvel separado, pois a sua venda é prioritária. Alguns armazenistas não aceitam a devolução de produtos no final do prazo de validade e nesses casos entram nas “quebras” da contabilidade.

6. Sistema de gestão de qualidade

De acordo com o artigo 13º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto “as farmácias implementam e mantêm um sistema de gestão da qualidade destinado à melhoria contínua dos serviços que prestam aos utentes”. A implementação de um SGQ pode ser uma forma de melhorar o funcionamento interno de uma organização e também possibilita o reconhecimento externo através da certificação [20]. A FHC definiu, implementou e mantém um SGQ que cumpre as exigências da norma NP EN ISO 9001:2008 [15,20]. Durante a implementação de um SGQ são definidos processos e produtos, bem como os seus indicadores [20]. Este sistema promove a melhoria contínua, segundo o modelo PDCA (Plan, Do, Check, Act), isto é, criam-se objetivos, implementa-se, monitoriza-se e depois executam-se ações de melhoria [20]. A FHC identificou vários processos, como o processo de atendimento, processo de gestão e processo de intervenção comunitária [15]. São planeadas auditorias internas da qualidade que detetam não conformidades e oportunidades de melhoria, nunca numa ótica punitiva, mas sempre com o objetivo de aumentar a qualidade dos processos. Destas auditorias surgem correções e ações corretivas para resolver e evitar, respetivamente, as não conformidades. Esta farmácia é certificada por uma entidade externa e independente, e isto significa que é reconhecida a capacidade de cumprimento das exigências legais e da satisfação do utente de forma eficaz [20]. A certificação diferencia positivamente qualquer organização, principalmente no mercado atual, tão competitivo e exigente.

7. Interação farmacêutico-utente-medicamento

Muitas vezes a falta de tempo, pressões económicas e problemas de comunicação são barreiras para um aconselhamento adequado relativo à medicação ou outros produtos. Tendo em conta estes obstáculos, é necessário lembrar que os farmacêuticos são os profissionais de saúde mais próximos da população e que têm a responsabilidade e um papel importante na diminuição da mortalidade e morbilidade dos cidadãos [21,22]. Isto vai ao encontro do que está descrito no artigo 10º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança ” [23].

O farmacêutico tem uma vasta bagagem científica a que pode recorrer no dia-a-dia, mas isso não basta para que se possa considerar um bom farmacêutico. No que toca à comunicação com o utente é necessário desenvolver competências sociais para um processo comunicativo eficaz [23]. O farmacêutico deve descobrir quais são as necessidades do doente e promover a participação deste no tratamento, fomentando a adesão à terapêutica [23].

É imprescindível uma abordagem dos utentes correta e educada para que estes se sintam bem acolhidos [23]. O atendimento depende não só das competências técnicas dos profissionais mas também da sua atitude e competências comportamentais [15]. Um aspeto que distingue a filosofia de atendimento das farmácias Holon é o facto de haver uma atitude proativa e afável durante a receção do utente. É o farmacêutico que se dirige ao utente e não contrário e esta postura demonstra disponibilidade e interesse pelas suas necessidades. Sempre que possível o utente é tratado pelo seu nome, criando uma certa empatia e intimidade necessárias para um bom atendimento [23]. Deve ser criada a ficha de utente e ativada a ficha de acompanhamento, de modo a que fique registada informação sobre a medicação habitual, parâmetros bioquímicos, alergias e patologias [15].

O emprego de linguagem técnica podem prejudicar a compreensão do utente e diminuir a adesão à terapêutica [23]. É fundamental o uso de frases simples, de uma forma calma e pausada, para que se houver sinal de alguma dúvida esta seja esclarecida imediatamente. O objetivo é que o utente saia sempre da farmácia esclarecido relativamente à toma da medicação [24].

O acompanhamento dos utentes após a dispensa dos medicamentos é feito de modo a que seja verificada a eficácia, e deteção de efeitos secundários e possíveis interações.

Uma grande parcela da população utente das farmácias são os idosos e estes por vezes requerem uma atitude e comportamento diferente do resto da população. Nos idosos o risco de interações e de iatrogenia são muitas vezes maiores, pois estes são frequentemente utentes polimedicados, requerendo uma vigilância mais atenta. Por outro lado, os idosos estão muitas vezes desanimados ou sentem-se abandonados pela sociedade e procuram na farmácia apoio e compreensão. Nestes casos deve-se tentar sorrir, escutar, acompanhar e

ser-se paciente, dado que a farmácia é vista como uma segunda casa onde encontram apoio e atenção [23].

8. Farmacovigilância

A Farmacovigilância pode ser definida como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados com os medicamentos” [25]. Os medicamentos são sujeitos a ensaios clínicos onde é estudada a segurança e eficácia numa população selecionada e durante um determinado tempo. A população alvo dos medicamentos normalmente é muito mais complexa que a dos ensaios clínicos, devido à variedade de condições específicas existentes, patologias e medicação concomitante. Portanto, a informação adquirida nos ensaios clínicos relativa a RAMs é muito limitada [25].

A definição de reação adversa sofreu uma alteração descrita na diretiva 2010/84/UE do parlamento europeu e do conselho de 15 de dezembro de 2010, e passa a cobrir “os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo” [26]. Esta alteração pretende reunir todos os aspetos do risco associado ao uso dos medicamentos [25].

O estatuto do medicamento refere que “os profissionais de saúde devem notificar, em formulário próprio, o INFARMED, I.P., de todas as suspeitas de reações adversas resultantes de erros associados à utilização de um medicamento de que tenham conhecimento”. Devem comunicar tão rápido quanto possível, às Unidades Regionais de Farmacovigilância ou ao serviço do INFARMED, “as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”. Uma reação adversa grave é “aquela que provoca a morte, que coloca a vida em risco, que motiva ou prolonga hospitalização, que motiva incapacidade e/ou que provoca anomalia congénita e uma reação adversa inesperada e aquela que não está referida no resumo das características do respetivo medicamento [25].”

Assim sendo, e de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, o farmacêutico deve comunicar as suspeitas de reações adversas procedendo a uma notificação espontânea de RAM através de preenchimento de um formulário *on-line*, em suporte de papel ou também através de telefone. [3,25] O farmacêutico tem de descrever quais os sinais e sintomas, duração, medicamento suspeito e informação relativas ao modo, motivo e duração da toma, gravidade e medicamentos concomitantes [3].

9. Medicamentos Fora de Uso

A FHC e a FP são parceiras da VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso [27]. Nestas farmácias existe um contentor, na zona de atendimento no caso da FHC, e na

zona de armazenamento na FP [27]. Os colaboradores das farmácias têm a responsabilidade de sensibilizar os cidadãos acerca do destino que deve ser dado os resíduos dos medicamentos. Quando os contentores de recolha estão cheios, são selados e pesados, entregues e transportados pelos distribuidores de medicamentos [27].

Durante o estágio informei os utentes sobre a existência do contentor da Valormed e recolhi vários medicamentos.

10. Dispensa de medicamentos

O manual de BPFCC define a dispensa de medicamentos como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos, protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [9].”

O artigo 133º do Estatuto do Medicamento estabelece a classificação dos medicamentos quanto à dispensa, podendo ser classificados como MSRM ou MNSRM. Os MSRM podem ainda ser classificados como medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita. Os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas são classificados como MNSRM desde que não satisfaçam os requisitos para serem classificados como MSRM [9].

10.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

O facto de alguns medicamentos serem dispensados mediante a apresentação de uma receita médica sugere que o uso destes deve ser feito sob uma maior monitorização. Estão sujeitos a receita médica, os medicamentos, “que possam constituir um risco para a saúde do doente se forem usados sem vigilância médica; possam constituir um risco para a saúde se usados para fins diferentes daqueles a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, em que seja indispensável aprofundar a atividade ou reações adversas; se destinem a ser administrados por via parentérica [9].”

A receita médica é “um documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados [9].

Ao longo do estágio pude contactar com a prescrição manual, a prescrição eletrónica materializada e a prescrição eletrónica desmaterializada (receita sem papel). Na receita encontra-se obrigatoriamente, para além da DCI (ou nome comercial do medicamento em casos excepcionais), a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia [28]. A prescrição por DCI promove a utilização de medicamentos genéricos, o que

proporciona um acesso às terapêuticas de menor custo e com a mesma qualidade, segurança e eficácia. Para além disto, concede aos doentes no momento da dispensa o direito de opção relativamente aos seus medicamentos e garante vantagens económicas para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) [29].

A prescrição por via manual é uma prescrição excecional pois só pode realizar-se mediante justificação indicada no canto superior da mesma. As justificações podem ser: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações.

Durante o estágio contactei maioritariamente com receitas eletrónicas materializadas, mas observei um aumento de utentes com prescrições eletrónicas desmaterializadas, pois está-se a proceder à generalização da desmaterialização do circuito de prescrição. A receita sem papel (RSP) adquiriu um carácter obrigatório a 1 de abril de 2016, para todas as entidades do SNS [30]. Pode ser emitida através de mensagem pelo telemóvel, *e-mail* ou impressão do guia de tratamento e permite a prescrição em simultâneo de medicamentos comparticipados e não comparticipados. Na farmácia, o utente pode optar por aviar todos os produtos prescritos ou apenas parte deles, e adquirir os restantes noutro dia e/ou estabelecimento, tendo de cumprir a data de validade indicada em cada linha. A RSP inclui um “Código de acesso e dispensa” que valida a dispensa dos fármacos e um “Código de Direito de Opção”, que valida o direito do utente no levantamento dos produtos de saúde [31]. A RSP confere ao processo de prescrição e dispensa uma maior autenticidade, segurança e fiabilidade, contribuindo para o combate à fraude e promoção de práticas ambientalmente sustentáveis no SNS [30].

Depois de ser validada a receita o farmacêutico deve focar-se no mais importante, o utente e a sua medicação. O farmacêutico deve perguntar ao utente quem é o destinatário da medicação, se está a iniciar ou vai continuar a terapia, se tem outras patologias e caso se aplique, qual é a duração e gravidade dos sintomas. Estas questões têm o propósito de verificar a adequação da terapia, referenciar o utente ao médico se for mencionado um problema que não está a ser monitorizado e apurar o conhecimento acerca da medicação.

O sistema Sifarma 2000 é usado no processamento das receitas e ajuda o farmacêutico a aconselhar e a confirmar a posologia, por exemplo no caso da dispensa de antibióticos para crianças. Durante a dispensa o utente deve ficar esclarecido relativamente à toma da medicação (dose, posologia, armazenamento, via de administração, duração do tratamento) e isto é conseguido com o auxílio da impressão de etiquetas com a informação. O farmacêutico deve também garantir que o doente sabe porque toma cada medicamento questionando-o sobre cada um no final da dispensa. Compete ao farmacêutico dar informação acerca de medidas não farmacológicas e questionar sobre possíveis efeitos adversos, se não for a primeira vez que o utente toma a medicação.

Depois de serem dadas todas as informações relativas aos medicamentos estes são registados no Sifarma 2000 com o leitor ótico ou digitando o código. Deve-se verificar a data de validade e o PVP. Nas receitas manuais é necessário atribuir a entidade de

comparticipação (subsistemas de saúde) e a portaria, se aplicável. No caso de os medicamentos serem compartilhados é impresso o verso da receita (exceto no caso de RSP) e de seguida é requerida uma assinatura ao utente. Se houver um regime de complementaridade é impresso o verso de uma fotocópia da receita. Por fim, é entregue ao utente a medicação a fatura e guia de tratamento (exceto no caso de a receita ser manual). A receita é assinada, datada, carimbada e colocada numa gaveta para posteriormente se proceder à conferência do receituário.

Alguns utentes deixam receitas pendentes na farmácia, por vezes por motivo de rutura de *stock*, sendo arquivadas por ordem alfabética. São posteriormente aviadas quando o utente desejar e/ou o produto solicitado já se encontrar disponível.

10.2. Regime de Comparticipações

A comparticipação é a percentagem paga pelo Estado, ou por outra entidade, do preço do medicamento. A percentagem paga do medicamento varia de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica, com o ou os organismos de comparticipação e o próprio regime de comparticipação do utente, resultando sempre numa redução dos encargos para este [32]. O SNS comparticipa parcialmente a maioria dos medicamentos com receita médica dispensados na farmácia. Durante o estágio tomei conhecimento de alguns regimes de comparticipação, sendo o SNS o organismo que mais comparticipava medicamentos, tanto em regime geral como em regime especial. Uma particularidade da zona da Covilhã é a existência de muitos utentes do SNS pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios (FASSPIL).

Pode existir um regime de complementaridade quando um utente usufrui de um subsistema de comparticipação. Exemplos desses subsistemas são o Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas (SAMS), Caixa Geral de Depósitos, entre outros. Os beneficiários dos subsistemas de saúde têm de apresentar um cartão que é necessário fotocopiar, bem como a receita médica. É através das Administrações Regionais de Saúde (ARSs) que as farmácias se relacionam com as instituições do Estado, no caso de as receitas pertencerem a utentes beneficiários do SNS. Para outros subsistemas de saúde, a ANF é que age como intermediário.

A atual legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial [33]. No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: escalão A (90% do PVP dos medicamentos), escalão B (69% do PVP dos medicamentos), escalão C (37% do PVP dos medicamentos) e escalão D (15% do PVP dos medicamentos), consoante a sua classificação farmacoterapêutica [33].

O regime especial de comparticipação de medicamentos prevê dois tipos de comparticipação: em função dos beneficiários e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes. Relativamente aos beneficiários, para os pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do indexante dos apoios sociais em vigor, quando este ultrapassar

aquele montante, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15% [34]. A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos para estes pensionistas é ainda de 95% para o conjunto dos escalões, para os medicamentos cujos preços de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem [34].

Relativamente às patologias ou grupos especiais de utentes, a comparticipação do medicamento pode ser restringida a determinadas indicações terapêuticas fixadas no diploma que estabelece a comparticipação sendo que para assegurar o seu cumprimento, o prescriptor deve mencionar na receita expressamente o diploma correspondente [33,34].

10.3. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Os estupefacientes ou psicotrópicos abrangidos nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, só podem ser fornecidas mediante apresentação de receita médica ou médico-veterinária [35]. Os estupefacientes e psicotrópicos atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, podendo atuar como depressores ou estimulantes. São substâncias controladas, uma vez que apresentam alguns riscos, podendo induzir habituação, e até dependência, quer física quer psíquica. Por esta razão, é fundamental que sejam utilizadas no âmbito clínico e de acordo com indicações médicas. As substâncias controladas estão separadas por tabelas, com classificação de I a VI, de acordo com os efeitos nocivos que podem provocar no consumidor (sendo considerada a tabela I aquela com mais impacto). As substâncias constantes nas tabelas I e II carecem de receita médica especial para a sua dispensa [10].

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial são “aqueles que contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior” [9]. No caso da prescrição materializada *online*, *offline* ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo RE (receita especial). Na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LE (linha especial) [33].

Durante a dispensa destes medicamentos e independentemente do tipo de prescrição (manual, materializada ou sem papel) o farmacêutico tem de preencher um formulário informático com a seguinte informação: número da receita, médico prescriptor, identificação do utente (nome e morada) e identificação do adquirente (nome, morada, número do BI ou CC e idade). No final, é atribuída à venda, informaticamente, um número sequencial de registo e é impressa a fatura e dois documentos (registo de saída). Estes dois documentos têm toda a informação registada anteriormente. É necessário tirar duas fotocópias da receita. O original da receita médica é enviado para a entidade comparticipadora, o duplicado é enviado

para o INFARMED (entidade que fiscaliza), até dia 8 do mês seguinte, acompanhado do registo de saída. O triplicado é arquivado por 3 anos na farmácia, também acompanhado pelo registo de saída.

Os procedimentos a adotar no que respeita à validação do receituário, dispensa e controlo destes medicamentos foram alterados ao nível do registo de entradas, que deixa de ter de ser efetuado [36]. Na Tabela 2, encontram-se os documentos/registos de psicotrópicos e estupefacientes de envio obrigatório ao INFARMED, de acordo com a Circular nº2219-2015 da ANF [36].

Tabela 2. Documentos/registos de psicotrópicos e estupefacientes de envio obrigatório ao INFARMED.

	Cópia de receitas manuais	Registo de saídas	Mapa de balanço	Registo de entradas
Tabelas I, II-B, II-C	Mensalmente Até ao dia 8 do mês seguinte		Anualmente Até 31 de janeiro do ano seguinte	Não se aplica (fica sem efeito)
Tabelas III E IV (incluem as benzodiazepinas)	Não se aplica			
Manter arquivo de todos os documentos durante 3 anos				

Adaptado de [36]

10.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos que não cumprem as condições referidas para os MSRM podem ser classificados como MNSRM. Para além disso, têm de possuir indicações terapêuticas que possam ser incluídas na lista de situações passíveis de automedicação [29]. Encontram-se exemplos de situações passíveis de automedicação no Despacho n.º17 690/2007 [37]. Estes medicamentos têm um perfil de segurança conhecido, pois já são usados há vários anos. Podem ser publicitados e indicados por médicos, farmacêuticos ou pedidos pelos utentes. O farmacêutico tem o importante papel de avisar os utentes de que estes medicamentos, em geral, não devem ser usados mais de 5 dias e se os sintomas persistirem ou agravarem deve ser consultado um médico [38].

Existe uma lista de MNSRM que apenas podem ser vendidos na farmácia, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). A dispensa destes medicamentos é condicionada pela intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa [39].

11. Automedicação

A automedicação é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. [37] A automedicação é uma forma das pessoas resolverem os seus problemas de saúde, que estejam na lista de situações passíveis de automedicação, de forma mais rápida e económica. Por outro lado, são

poupados recursos do SNS, pois os profissionais de saúde dos hospitais podem dedicar-se aos casos que carecem realmente de atenção médica.

Os farmacêuticos devem usar a sua maior ferramenta de trabalho, a entrevista ao utente, para apurarem se os produtos pedidos são os adequados e se o problema de saúde deve ou não ser referenciado ao médico. O farmacêutico tem que ser capaz de fazer as perguntas certas em qualquer ocasião, para que o problema de saúde seja resolvido apropriadamente, caso contrário, podem haver graves consequências para a saúde dos utentes.

As BPFFC definem indicação farmacêutica como “o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um MNSRM e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente” [3]. O farmacêutico deve também estar atento ao grupo populacional a que o utente pertence pois em alguns grupos a automedicação não é recomendada. Este é o caso de grávidas, mulheres que amamentam e crianças. Também é necessário um cuidado especial no caso de doentes crónicos (p. ex., diabéticos, asmáticos, epiléticos, hipertensos).

O farmacêutico deve abordar o utente questionando-o acerca do motivo pelo qual se dirigiu a uma farmácia, quais são os seus sintomas, há quanto tempo dura o problema de saúde, se padece de outros problemas de saúde e que medicação toma. Desta forma pode ser feita uma intervenção farmacêutica, como a indicação de algum produto, medicamento ou medida não farmacológica, serviço farmacêutico (p. ex., nutrição ou consulta de dermofarmácia) ou referência a outro profissional de saúde, no caso de se detetar uma situação não passível de automedicação [3]. Nos casos em que o farmacêutico procedeu a uma indicação farmacêutica deve acompanhar e avaliar os resultados para que possa esclarecer alguma dúvida ou alterar o aconselhamento anterior.

Durante o estágio surgiram várias situações em que cedi MNSRM, pois estava perante situações passíveis de automedicação como tosse, diarreia, congestão nasal, queimaduras solares, calos, dores musculares ligeiras, seca e prurido vaginal.

12. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

12.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, um produto cosmético pode ser definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [40].

O farmacêutico tem que tomar conhecimento de todas as marcas de produtos e das suas especificidades para poder fazer um bom aconselhamento, ao mesmo tempo que ensina ou melhora os cuidados diários com a pele (p.ex., recomendar o uso de protetor solar facial todo o ano, reforçar a importância da limpeza diária e da hidratação).

Dentro dos produtos de dermocosmética contactei com várias marcas e gamas de produtos orientadas para problemas e públicos diferentes. Existem marcas para todos os tipos de orçamentos e faixas etárias, algumas com ingredientes naturais, umas mais orientadas para a estética e outras para problemas dermatológicos (p. ex., dermatite atópica). Alguns exemplos de marcas são A-derma[®], Eucerin[®], Avène[®], Caudalie[®], Lierac[®] e Filorga[®]. O modo de aplicação dos produtos de dermocosmética é essencial para que estes atuem com a máxima eficácia e por isso, a educação do utente é fundamental. Se a gravidade do problema dermatológico o exigir o farmacêutico referencia a um médico.

Dentro dos produtos capilares são muito procurados produtos para a queda de cabelo. As marcas mais focadas em solucionar este problema são Rene[®], Phyto[®] e Ducray[®].

Na FHC e na FP existem outras marcas de cosmética e higiene como Elgydium[®], Bexident[®], Mustela[®] e também da marca Holon[®].

12.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

De acordo com o Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” [41]. Esta categoria de produtos é regulada pelo Ministério da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. O Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho considera que estes produtos “devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas” [42]. Essas pessoas podem incluir aquelas com uma perturbação no processo de assimilação ou metabolismo (p. ex., diabéticos ou intolerantes ao glúten); condições fisiológicas especiais, beneficiando de uma ingestão controlada de substâncias contidas nos alimentos; lactentes (crianças com menos de 12 meses) ou crianças de pouca idade (crianças entre 1-3 anos) em bom estado de saúde [42].

Na FHC e na FP estão disponíveis produtos da marca FRESUBIN[®] e NUTRICIA[®] procurados principalmente para idosos com perda de apetite, doentes oncológicos, diabéticos, doentes com disfagia, entre outros.

12.3. Produtos dietéticos infantis

Existe um consenso mundial de que o aleitamento materno deve ser exclusivo em crianças até aos 6 meses de idade. O aleitamento materno é vantajoso para o bebé pois previne infeções gastrointestinais, respiratórias e urinárias, alergias (p. ex., às proteínas do leite de vaca) e facilita a adaptação a outros alimentos. Relativamente aos benefícios para a mãe, a amamentação está associada a um menor risco de cancro da mama e a uma involução uterina mais precoce [43].

A partir dos 6 meses, o volume de leite ingerido não é suficiente para suprir as necessidades de micro nutrientes, energia e proteínas e por isso, é necessário diversificar a alimentação introduzindo sopas, purés de fruta e farinhas lácteas e não lácteas [44]. A introdução de novos alimentos faz-se a partir dos 4-6 meses de idade, mas a ingestão de leite materno pode ser prolongada até aos 2 anos de idade como complemento da alimentação [45,46].

Os leites e fórmulas para lactentes procuram aproximar-se da composição do leite materno, já os leites e fórmulas de transição contêm mais proteínas, calorías e cálcio que os anteriores. Os leites de crescimento ou continuação destinam-se a crianças com 1-3 anos de vida e têm um menor valor proteico e mais ferro e zinco que o leite de vaca [47]. Existem leites destinados a problemas específicos como os leites anti-regurgitação (AR), leites anti-obstipantes (AO), leites hipoalergénicos (HA), leites anti-cólicas (AC), leites para prematuros ou recém-nascidos de baixo peso, leites sem lactose e leites extensamente hidrolisados [47]. Estão disponíveis na FHC várias marcas de produtos dietéticos infantis, como a Nutribén®, Aptamil®, Holle® e Nestlé®.

O farmacêutico para além de aconselhar qual o melhor produto dietético infantil para cada situação também tem de ser capaz de informar relativamente à preparação de biberões, pois é necessário ter em conta as regras relativas à higiene, preparação e dosagem [48].

12.4. Fitoterapia e suplementos alimentares

O conceito de fitoterapia resulta da junção das palavras gregas “Phythón” (planta) e “Therapeía” (terapia). É uma terapêutica “caracterizada pelo uso de plantas medicinais em diferentes formas farmacêuticas com finalidade terapêutica, usada assim para prevenir, atenuar ou curar um estado patológico” [49].

Cada vez mais as pessoas procuram produtos de origem botânica para evitarem os efeitos secundários dos medicamentos sintéticos. Um medicamento à base de plantas é “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” [9]. Tive oportunidade durante o estágio de conhecer vários medicamentos à base de plantas como o Daflon 500®, o Permixon®, o Biloban®, entre outros.

Também existem produtos derivados de plantas classificados como suplementos alimentares. Estes produtos contêm a menção de “suplemento alimentar” no rótulo [49]. É

muito importante o aconselhamento de um profissional de saúde na dispensa destes produtos pois muitas vezes os utentes usam-nos indiscriminadamente, já que os consideram como “naturais” e, portanto, inócuos [50]. Os utentes recorrem à fitoterapia para vários problemas de saúde como infeções urinárias, obstipação, insónias e ansiedade, entre outros. A maioria dos produtos fitoterapêuticos são comercializados como suplemento alimentar e não como medicamento, por ser mais rápida e menos dispendiosa a entrada no mercado [50]. Suplemento alimentar é definido como “género alimentício que se destina a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constitui fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [51]. A Direção-geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) define, executa e avalia as políticas relativas aos suplementos e a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) fiscaliza, garantindo que as normas legislativas em vigor são cumpridas [51].

Os suplementos alimentares expostos na zona de atendimento são maioritariamente da marca Holon® como por exemplo: o HOLONPLUS Extrato de Alho®, HOLONPROTECT Urifort® e HOLONDIET Glucomanano®.

12.5. Produtos de uso veterinário

Medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [52]. Os medicamentos de uso veterinário estão sob a alçada legal da DGAV.

Um produto de uso veterinário é “a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ao diagnóstico médico-veterinário; ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações [53].”

Na farmácia os medicamentos de uso veterinário encontram-se armazenados separadamente dos medicamentos de uso humano. Estes medicamentos estão identificados pela inscrição “Uso Veterinário” em fundo verde. Os produtos de venda livre de uso veterinário situam-se atrás dos balcões de atendimento para que a sua cedência seja sempre acompanhada pelo aconselhamento farmacêutico.

Na FHC e na FP são frequentes os pedidos de produtos e medicamentos de uso veterinário para vários fins sendo os mais comuns a desparasitação, higiene, suplementação alimentar e contração.

12.6. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico pode ser definido como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção” [54].

Os dispositivos médicos podem ser classificados em várias classes devido aos potenciais riscos inerentes à sua utilização e possíveis acidentes relacionados com as suas características e/ou funcionamento, bem como a duração do contacto com o corpo humano, invasibilidade no corpo humano e anatomia afetada pelo uso do dispositivo: classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (dispositivos de alto risco) [54].”

Muitos dos produtos expostos são da marca Aboca® e são classificados como dispositivos médicos tais como o Neo bianacid®, Melilax® e Grintuss®. Podem-se encontrar diversos dispositivos médicos, acessíveis aos utentes na zona de atendimento, como produtos ortopédicos (moletas, suportes para joelho, tornozelos e pés), material de feridas (compressas e pensos), artigos de puericultura (biberões, chupetas), tensiómetros, preservativos, testes de gravidez, termómetros, gotas lubrificantes para os olhos, entre outros.

13. Serviços Farmacêuticos

As farmácias Holon oferecem uma grande variedade de serviços como o *CheckSaúde*, pé diabético, podologia, nutrição, dermofarmácia, consulta farmacêutica, preparação individual da medicação (PIM), cessação tabágica e administração de vacinas e medicamentos injetáveis. De seguida descreverei os serviços que contactei mais de perto.

13.1. Serviço de *CheckSaúde*

O serviço de *CheckSaúde* baseia-se na medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos e no aconselhamento consoante o doente e a situação clínica. Neste serviço são disponibilizadas as seguintes medições: pressão arterial, glicémia, hemoglobina, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, ácido úrico, antigénio específico da próstata (PSA), hemoglobina glicosilada e teste de gravidez. Antes da realização do teste o utente é questionado sobre a toma de medicação que influencie o parâmetro medido para que possa

ser tecida alguma crítica sobre o resultado. É registado o valor do parâmetro medido num cartão, que é entregue ao utente, e na ficha de acompanhamento do Sifarma 2000. Depois de medido o parâmetro, o farmacêutico aconselha sobre medidas não farmacológicas e se necessário referencia o utente ao médico.

Durante o estágio tive a oportunidade de medir a pressão arterial, glicémia e colesterol total, prestando aconselhamento quando necessário.

13.2.Consulta de nutrição

Quinzenalmente, as farmácias são visitadas por uma nutricionista do grupo Holon que promove a reeducação alimentar. Este serviço destina-se a todos os indivíduos de qualquer faixa etária, saudáveis ou com patologias relacionadas com a alimentação, como a obesidade, diabetes *mellitus*, hiperuricemia, dislipidémias, doenças cardiovasculares, entre outras [15].

Pude assistir a uma consulta de nutrição em que a utente pretendia perder peso. No início da consulta foram medidos vários parâmetros, como o perímetro abdominal, altura e peso corporal. Depois a utente foi questionada relativamente aos seus hábitos alimentares, horário das refeições, alergias, duração e frequência do exercício semanal. No final, a nutricionista fez um plano semanal de refeições e sugeriu o aumento da prática de exercício físico.

13.3.Consulta de dermofarmácia

É uma consulta mensal realizada por um farmacêutico do grupo Holon. Nesta consulta pode ser feito um diagnóstico cutâneo e capilar com o apoio de um aparelho, o Aramo® TS - Skin & Hair Diagnosis System. Desta forma, presta-se um aconselhamento mais preciso sobre os produtos que o utente necessita e faz-se um acompanhamento do resultado do tratamento.

13.4.Consulta Farmacêutica

Este serviço quinzenal consiste no acompanhamento dos doentes através de várias consultas com recurso a instrumentos de documentação da atividade adequados. Destina-se a doentes polimedicados (4 ou mais medicamentos), com mais de 65 anos e com dificuldade de gestão da terapêutica. Nestas consultas são detetados problemas relacionados com os medicamentos e procede-se à prevenção e resolução de resultados clínicos negativos, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes e garantir a utilização segura, efetiva e apropriada dos medicamentos. Podem ser detetadas interações medicamentosas, duplicação de terapêutica, reações adversas ou alérgicas e contraindicações. Estas consultas promovem o aumento do conhecimento do doente relativo à sua doença e medicação [15].

Assisti a duas consultas farmacêuticas na FD.

13.5.Preparação Individualizada da Medicação

Consiste na preparação da medicação em *PillPacks*, ou seja, a distribuição em alvéolos da medicação necessária para cada momento do dia. Destina-se a doentes que

apresentem um ou mais dos seguintes critérios: sejam polimedicados; não adiram à terapêutica; tenham dificuldade na gestão da terapêutica e/ou na manipulação dos medicamentos; tenham um regime terapêutico complexo; tenham mais de 65 anos. A PIM facilita a toma da medicação porque simplifica o processo de gestão dos medicamentos, aumentando a adesão à terapêutica. Determinadas formas farmacêuticas não são usadas na PIM, como supositórios, preparações vaginais, medicamentos citotóxicos, comprimidos efervescentes ou orodispersíveis, granulados, pós, medicamentos fotossensíveis e termolábeis [15]. A data de validade da medicação individualizada é de 1 mês.

A FD é a farmácia com o maior número de utentes inscritos neste serviço e foi nesta que tive oportunidade de fazer a PIM.

14.Preparação de medicamentos

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [55]. Os medicamentos manipulados oferecem a mais-valia de serem uma forma de personalização da terapêutica e, por isso, ainda são produzidos na farmácia. Contudo, a preparação de medicamentos manipulados não é muito frequente e está em declínio atualmente, pois a indústria farmacêutica já consegue responder a muitas exigências e especificidades da população [56]. Algumas das razões que levam à prescrição e preparação de medicamentos manipulados é o facto de alguns medicamentos industrializados incluírem excipientes não tolerados por alguns doentes e não apresentarem as formas farmacêuticas nem as dosagens mais adequadas às necessidades dos doentes [57].

Na prescrição materializada e na manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo MM (medicamentos manipulados). No caso da prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LMM (linha de prescrição de medicamentos manipulados) [7]. Na receita deve estar indicada a substância ou substâncias ativas, respetiva concentração, excipiente ou excipientes aprovados e forma farmacêutica [56].

Os medicamentos manipulados prescritos podem ser comparticipados se não houver no mercado uma especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa e na forma farmacêutica desejada, nem nenhum medicamento preparado industrialmente com o fim terapêutico pretendido ou que satisfaça as necessidades terapêuticas de populações específicas, como a pediatria e a geriatria [56]. Os medicamentos manipulados que se encontram no anexo do Despacho n.º 18694/2010 são comparticipados em 30% do respetivo preço [56]. Durante estágio tive oportunidade de preparar na FD:

- Pomada com ácido salicílico e Dermovate®;
- Álcool a 70° boricado à saturação.

Nesta farmácia são preparados os medicamentos manipulados provenientes da FHC e da FP. É mais vantajosa a centralização da preparação de medicamentos manipulados porque o volume de pedidos não justifica o investimento em matérias-primas pela FHC e pela FP.

O laboratório da FD está equipado com todo o material mínimo obrigatório. As matérias-primas encontram-se acompanhadas pela ficha de segurança e por um boletim de análise que satisfaça as exigências da respetiva monografia. Este último deve ser carimbado datado e rubricado em como está conforme os parâmetros da Farmacopeia Portuguesa [55]. Apenas podem ser usadas as matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa e nas Farmacopeias dos Estados Membros da Comunidade Europeia [58]. As matérias-primas devem ser adquiridas preferencialmente a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED [55].

Na preparação dos medicamentos manipulados recorre-se ao Formulário Galénico Português, pois é nele que se encontram os procedimentos de manipulação.

Durante o estágio, para além da preparação dos medicamentos manipulados, preenchi a ficha de preparação e dei saída das matérias-primas e materiais de embalagem usados. Tudo isto foi registado no Google drive. A cada manipulado é atribuído um lote, por exemplo, os dois manipulados que preparei tinham o número de lote 9_2016 e 10_2016, pois eram respetivamente o 9º e 10º manipulado preparado este ano. Na ficha de preparação para além do lote e data de preparação é necessário o nome do utente, contacto e nome do médico prescriptor, para garantir a rastreabilidade do manipulado. É também registado o nome de medicamento manipulado, forma farmacêutica, quantidade total, procedimento, tipo de embalagem, capacidade do recipiente, número de lote, origem das matérias-primas, materiais de embalagem e ensaios de verificação (p. ex., cor, odor, aspeto, variação de massa). No fim, preenche-se e imprime-se o rótulo que indica a farmácia, o diretor técnico, telefone, utente e contacto telefónico, composição, modo de conservação, posologia, frases de precaução, data de preparação, lote, validade, instruções especiais, via de administração e preço [55]. Para o cálculo do PVP é tido em conta o valor dos honorários, das matérias-primas e dos materiais de embalagem. O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F) que é atualizado anualmente e depende da forma farmacêutica do produto acabado e da quantidade preparada [56]. Por último, são arquivadas as prescrições dos utentes bem como as fichas de preparação.

15. Contabilidade e gestão

As farmácias verificam e enviam mensalmente o receituário dos diversos organismos para que possam ser reembolsadas no valor correspondente às participações dos mesmos. No momento da dispensa de um MSRM é atribuído pelo sistema informático um número no verso da receita, consoante o organismo do qual o utente é beneficiário. É feita automaticamente a participação pelo sistema informático e é atribuído um número de lote.

Diariamente, faz-se a verificação do receituário, tanto na FHC como na FP. A verificação foca principalmente a validade da receita, o local de prescrição, a assinatura do prescriptor, o número da receita impresso no verso, se foram faturados os medicamentos prescritos no organismo correto, a assinatura do responsável pela dispensa, carimbo da

farmácia e assinatura do utente. São feitas duas conferências por pessoas diferentes, para que se maximize a deteção de erros. Quem confere coloca a inicial do seu nome no canto superior direito, sabendo-se assim, pelo número de iniciais, quantas verificações foram feitas.

Na farmácia FHC existem várias gavetas identificadas, fruto do SGQ, onde se colocam as receitas por conferir, sujeitas à primeira verificação, à segunda verificação, e em correção. A gaveta das receitas sujeitas à primeira verificação está identificada a amarelo e a gaveta das receitas sujeitas a duas verificações está identificada a verde. As receitas verificadas duplamente e sem erros aguardam pelo fecho do lote. Se for detetado algum erro numa receita esta deve ser separada das restantes e colocada numa gaveta das receitas em correção identificada a vermelho. É preenchido o impresso de verificação do receituário, em que é descrito o erro, ação corretiva e estado de correção [15].

As receitas são separadas por lotes de acordo com os organismos em que são faturadas. Assim que cada lote fica completo (constituído por 30 receitas) é emitido o Verbete de Identificação de Lote (VIL) [59]. De seguida, são conferidos os valores do VIL e carimba-se este documento. O VIL deve ser anexado às receitas de cada lote. Uma nova série de lotes é iniciada no dia 1 do mês seguinte, por isso, os lotes são fechados até ao último dia do mês. Quando se realiza a faturação é emitida a fatura e a Relação Resumo de Lotes (RRL). Estes documentos são assinados, datados e carimbados [59]. Relativamente às receitas comparticipadas pelo SNS é emitida a RRL correspondente a cada organismo, em duplicado, e a fatura, em quadruplicado. Relativamente às restantes entidades, é emitida em quadruplicado a RRL e a fatura.

Quando o organismo de faturação é o SNS coloca-se numa caixa cada grupo de receitas com o respetivo verbete, o original da RRL e o original e duplicado da fatura. A caixa é posteriormente recolhida por um responsável dos CTT (Correios de Portugal) que envia os documentos para o Centro de Conferência de Faturas. Ao mesmo tempo é enviado para a ANF o triplicado da fatura, para que a farmácia seja reembolsada mais rapidamente. A ARS reembolsa posteriormente a ANF. Na faturação de receitas comparticipadas por outros organismos é enviado por correio à ANF um envelope com cada grupo de receitas e respetivo verbete, o original, duplicado e triplicado da RRL e da fatura. A ANF reembolsa as farmácias e envia o receituário aos respetivos organismos. Posteriormente estes reembolsam a ANF. Proceda-se ao envio da faturação do SNS ou de outros organismos normalmente até dia 5 do mês seguinte.

Se forem detetadas irregularidades nas receitas durante a conferência do receituário estas são devolvidas, juntamente com um documento explicativo da razão da devolução, não sendo comparticipadas. De seguida são corrigidas as irregularidades detetadas e emitidas as respetivas notas de crédito e débito regularizadoras. As receitas corrigidas e incluídas em novos lotes são enviadas no mês seguinte, tanto ao Centro de Conferência de Faturas como à ANF, para que sejam novamente conferidas.

16. Intervenção comunitária

Durante o estágio participei em vários rastreios bem como em sessões de formação. Na Tabela 3, encontram-se descritas as atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Tabela 3. Tabela resumo das atividades desenvolvidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária.

Data	Atividades
Dia 23 de março	Atividade de promoção de hábitos de vida saudável, nomeadamente a higiene oral e a alimentação. Teve como público-alvo as crianças da escola Escola EB1/JI do Refúgio e desenrolou-se no Jardim do Lago, na Covilhã. Consistiu na realização de desenhos, uma caça aos ovos e jogos de mímica.
Dia 1 de abril	Ação de formação sobre a pediculose (realizada pela Dra. Rita Cruz) e atividades educativas, nas quais participei, com o objetivo de minimizar a disseminação da pediculose e alterar preconceitos e comportamentos. Esta atividade decorreu na Escola EB1/JI do Refúgio, Covilhã.
Dia 7 de abril	Comemoração do Dia Mundial da Saúde através da realização de uma sessão de esclarecimento sobre a diabetes <i>mellitus</i> (apresentada pela Dra. Joana Ascensão e pela nutricionista do grupo <i>Holon</i>) no Centro de Atividades do Centro Comercial Sporting (CCS). De seguida, tive oportunidade de participar no rastreio (medição de glicémia) e de aplicar questionários.
Dia 19 de abril	Assisti ao <i>workshop</i> “A beleza não tem idade” da <i>Lierac</i> ® na FHC.
Dia 28 de abril	Assisti a uma formação na FHC sobre incontinência urinária destinada à população feminina.
Dia 6 de maio	Participei num circuito de rastreios, nomeadamente no rastreio “Dormir Melhor”, destinado a professores e funcionários de uma escola. Teve como objetivo a sensibilização da população para importância de uma boa qualidade de sono. Foi aplicado um questionário, constituído por perguntas que avaliam a qualidade e os distúrbios do sono no último mês.
Dia 7 de maio	Participei num circuito de rastreios, nomeadamente no rastreio cardiovascular (medição da pressão arterial e aplicação de questionários), na freguesia de Santo António, Covilhã.
Dia 9 de maio	Participei num circuito de rastreios, nomeadamente no rastreio sobre a função respiratória, no Centro de Atividades do CCS. Apliquei alguns inquéritos sobre o risco de doença respiratória obstrutiva crónica e sobre o grau de controlo da asma e da rinite alérgica. Mediante os resultados dos inquéritos os doentes eram encaminhados para o teste de espirometria realizado pela Dra. Joana Ascensão.
Dia 2 de junho	Participei num circuito de rastreios na esquadra da Polícia de Segurança Pública da Covilhã, nomeadamente no rastreio sobre a função respiratória (aplicação de questionários e marcação de consultas de espirometria e cessação tabágica).
Dia 15 de junho	Assisti à formação da <i>Phytoderm</i> sobre vários produtos como o Fisiodepur®, Melilax®, Fitonasal® e Salvigol®.

17. Conclusão

O estágio em Farmácia Comunitária é uma espreitadela para o mundo do trabalho e para os desafios que um futuro farmacêutico possa encontrar. É essencial que exista este período de ensino mais prático de modo a que o conhecimento de um estudante de Ciências Farmacêuticas possa ganhar vida, através da sua aplicação no mundo real.

O estágio deu-me uma visão geral acerca do trabalho numa farmácia comunitária, mas ao mesmo tempo possibilitou a vivência de vários ambientes de trabalho em farmácias distintas. O decorrer do estágio seguiu uma ordem lógica, começando no *back office*, ao

mesmo tempo que participava em vários rastreios e adquiria mais confiança no diálogo com os utentes, e terminou com o atendimento e aconselhamento aos utentes.

A integração numa equipa de trabalho possibilitou que fosse desenvolvida a capacidade de trabalho em equipa, de entreaajuda e de comunicação, cruciais para a vida profissional futura.

18. Bibliografia

- [1] Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Developing pharmacy practice: A focus on patient care [internet]; 2006 ed. World Health Organization and International Pharmaceutical Federation 2006. [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/h6ctdhd>
- [2] Bonanno ST, Gill J, Davies J, Wlodarsk M, Taylor D. From Making Medicines to Optimising Outcomes: The evolution of a profession 1912-2012 [Internet]. International Pharmaceutical Federation. In: Federation's Centennial Congress, 3-8th October 2012. [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: https://www.fip.org/centennial/files/static/UCL_BOOKLET_Web.pdf
- [3] Santos HJ, Cunha IN, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3 ed. Conselho Nacional da Qualidade; 2009
- [4] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto; Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1.ª série. N.º 168 de 31 de agosto de 2007.
- [5] Deliberação n.º 425/CD/2007. Infarmed [Internet]. [acedido em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/j798nnz>
- [6] Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/z5fwyjh>
- [7] Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acedido em 2016 junho 39]; Disponível em: <http://tinyurl.com/zsv8bjo>
- [8] Deliberação n.º 414/CD/2007. INFARMED [Internet]. [acedido em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/zrk6u5y>
- [9] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento [Internet]. Legislação Farmacêutica Compilada. I]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acedido em 2016 junho 2016]; Disponível em: <http://tinyurl.com/zxdp289>
- [10] Saiba mais sobre - Psicotrópicos e Estupefacientes. INFARMED [Internet]. #22/2010 abr [acedido em 2016 jun 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jtveugx>
- [11] Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada [internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acedido em 2016 maio 30] Disponível em: <http://tinyurl.com/jxa392w>
- [12] Structure and principles [Internet]. Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. 2011 [acesso em 2016 jun 23]; Disponível em: <http://tinyurl.com/j4tvkme>
- [13] Carravilla MA. Gestão de Stocks [Internet]. 2000 mar [acesso em 2016 jun 30]; Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/579/2/25240.pdf>
- [14] Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Diário da República, 1.ª série. N.º 49 de 8 de março de 2012.
- [15] Documentação cedida pelas farmácias
- [16] Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/hsh5owg>
- [17] Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho. Diário da República, 1.ª série – N.º 105 – 1 de junho de 2015
- [18] Produtos e serviços. Glinttfarma [Internet]. [acedido em 2016 abril 29]; Disponível em: <http://sites.glintt.com/site/web/glinttfarma/produtos-e-servicos/robôica/vantagens#24957>

- [19] Orientações para o armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos no âmbito da RNCCI. ACSS [Internet]. 2009 [acesso em 2016 jun 29]; Disponível em: <http://tinyurl.com/jdtyzo3>
- [20] Qualidade - o que é a certificação da qualidade [Internet]. Associação Empresarial de Portugal; 2004 [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/haovkod>
- [21] Role of community pharmacist in ensuring better healthcare. SRM University [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/guk8o8y>
- [22] Lococo K, Tyree R. Module 5: Pharmacists' Roles and Responsibilities in Counseling Patients Regarding Medications and Driving Risk. Medscape Education Pharmacists [Internet]. 2010 [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/jgxewag>
- [23] Silva RAA. A Comunicação com o Utente no Aconselhamento Farmacêutico [Monografia] [Internet]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde; 2013 [acesso em 2016 junho 30]; Disponível em: <http://tinyurl.com/z78x6s8>
- [24] Nichols-English G, Poirier S. Optimizing Adherence to Pharmaceutical Care Plans. J Am Pharm Assoc [Internet]. 2000 [acesso em 2016 junho 30]; 40(4):475-485. Disponível em: <http://www.ub.edu/farmaciaclinica/projectes/webquest/WQ2/docs/nichols.pdf>
- [25] Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Polónia JJ, Costa-Pereira A. O Sistema Português de Farmacovigilância. Acta Med Port [Internet]. 2012 jul-ago [acesso em 2016 junho 12]; 25(4):241-249. Disponível em: <http://tinyurl.com/jnlpn3p>
- [26] Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. Jornal Oficial da União Europeia [Internet]. 2010 dez 31 [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf
- [27] A VALORMED: Quem somos. VALORMED [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>
- [28] Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hxhw36w>
- [29] Uso responsável do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [acesso em 2016 junho 12]. Disponível em: <http://www.usoresponsaveldomedicamento.com/>
- [30] Despacho n.º 2935-A/2016. Diário da República, 2.ª série – N.º 39 – 25 de fevereiro de 2016 [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j8dmazh>
- [31] FAQs PEM - Receita sem papel. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jl5z49v>
- [32] Saiba mais sobre - Comparticipação de Medicamentos. INFARMED [Internet]. #16/2009 out [acesso em 2016 jun 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/znk4dwt>
- [33] Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED [Internet]. 2015 out 11 [acesso em 2016 jun 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/j6lp4vy>
- [34] Comparticipação de medicamentos. Governo da República Portuguesa - Ministério da Saúde [Internet]. 2015 nov 11 [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gq2nw7y>
- [35] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hapvewa>
- [36] Circular n.º 2219/2015. Lisboa Associação Nacional das Farmácias. 2015 out 12
- [37] Despacho n.º 17 690/2007. Diário da República, 2.ª série. N.º 154 de 10 de agosto de 2007. [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <https://dre.tretas.org/dre/217238/>
- [38] Medicamentos não sujeitos a receita médica. Associação Portuguesa da Industria Farmacêutica. [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h3dqfyw>
- [39] Lista de DCIs Identificadas pelo INFARMED, I.P. como MNSRM-EF e respetivos Protocolos de Dispensa [Internet]. Lisboa: INFARMED; 2016 abr 15 [acesso em 2016 jun 30]. Dispensa em: <http://tinyurl.com/h49a3lb>
- [40] Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zwgtspn>

- [41] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de Novembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 219 – 11 de Novembro de 2008
- [42] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho. Diário da República, 1.ª série – N.º 118 – 21 de Junho de 2010
- [43] Levy L, Bértolo H. Manual de Aleitamento Materno [Internet]. Lisboa: Unicef Portugal; 2012 [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zmqwgj6>
- [44] Comissão de Nutrição da SPP. Alimentação e nutrição do lactente. Acta Pediatr Port. 2012 set-out; 43(2):S17-S40.
- [45] Tudo o que precisa de saber sobre diversificação alimentar. Nestlé [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/ju7ppkd>
- [46] Leite materno, o melhor para o seu bebé. Nestlé [Internet]. [acesso em 2016 junho 30] Disponível em: <http://www.nestlebebe.pt/leite-materno-o-melhor-para-o-seu-bebe>
- [47] Cerqueira JJ. Leites adaptados e Fórmulas infantis. Ptmedical [Internet]; 2013 mar 28 [acesso em 30 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zugvupl>
- [48] Tudo sobre o biberão de A a Z: Sou uma especialista no biberão. Nestlebebe [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gl3sz9c>
- [49] Cheio M. Utilização de PAM's e Medicamentos e/ou Produtos à base de Plantas pela População do Concelho de Bragança [Dissertação] [Internet]. Porto: Instituto Politécnico do Porto; 2014 set 2. [acesso em 2016 jul 2]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zzfvuqy>
- [50] Esteves SCL. Consumo de produtos à base de plantas e de plantas medicinais avaliado em espaços comerciais do distrito de Bragança [Dissertação] [Internet]. Bragança: Instituto Politécnico de Bragança e Universidade de Salamanca; 2015 [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/g8ghnv>
- [51] Andrez JHA. Suplementos alimentares: Mercado Global e Estratégias de Marketing [Dissertação] [Internet]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2015 out [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/h4syalq>
- [52] Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro. Diário da República, 1.ª série – N.º 209 – 28 de Outubro de 2009
- [53] Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de Setembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 179 – 15 de Setembro de 2009 [Internet]. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zaaxfj3>
- [54] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zscroc2>
- [55] Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/gp4cepb>
- [56] Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/zj7m37v>
- [57] Barbosa CM. Manipulação Clínica: Dispensa clínica de medicamentos manipulados. Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos, Revista da Ordem dos Farmacêuticos N.º 88. 2009 mar-abr;p.1-4.
- [58] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/jb69zmm>
- [59] Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS [Internet]. Lisboa: Administração Central do Sistema de Saúde, IP; 2015 out [acesso em 2016 junho 30]. Disponível em: <http://tinyurl.com/hs7tyfa>

Anexos

Anexo I. Base de dados

Anastrozol

Anastrozol/Estradiol

Tipo1/Grau1

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anastrozole-with-dienogest-estradiol-206-0-3235-0.html?professional=1>
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44888&tipo_doc=rcm

Anastrozol/Estramustina

Tipo1/Grau1

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anastrozole-with-estramustine-206-0-1026-0.html?professional=1>
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44888&tipo_doc=rcm

Anastrozol/Etinilestradiol

Tipo1/Grau1

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anastrozole-with-desogestrel-ethinyl-estradiol-206-0-807-0.html?professional=1>
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44888&tipo_doc=rcm

Anastrozol/Talidomida

Tipo2/Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifactorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprotéticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anastrozole-with-thalidomide-206-0-2176-0.html?professional=1>

Anastrozol/Tamoxifeno

Tipo1/Grau1

A coadministração com tamoxifeno pode diminuir as concentrações plasmáticas de anastrozol. O mecanismo de interação não foi descrito. O uso concomitante de tamoxifeno com anastrozol deve ser evitado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anastrozole-with-tamoxifen-206-0-2145-0.html?professional=1>
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44888&tipo_doc=rcm

Anastrozol/Tibolona

Tipo1/Grau1

A tibolona aumenta o risco de cancro da mama recorrente em mulheres que fazem terapia com um inibidor da aromatase (como anastrozol), por isso a coadministração não é recomendada.

Preston CL. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2015. London, UK: Pharmaceutical Press; 2015
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5142&tipo_doc=rcm

Bevacizumab

Bevacizumab/Ácido alendrónico

Tipo2/Grau2

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes de iniciar tratamento com bevacizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/alendronate-with-avastin-116-0-377-170.html?professional=1>

Bevacizumab/Ácido aminocaprónico

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Ácido ibandrónico

Tipo2/Grau2

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes de iniciar tratamento com bevacizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-ibandronate-377-170-1308-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Ácido tranexâmico

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Ácido zoledrónico

Tipo2/Grau2

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes de iniciar tratamento com bevacizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-zoledronic-acid-377-170-2331-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Asparaginase

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Axitinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Cabozantinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Cetuximab

Tipo2/Grau2

Os anticorpos monoclonais EGFR não devem ser administrados em associação com quimioterapia contendo bevacizumab. Os resultados dos estudos sugerem que a utilização de panitumumab e cetuximab em combinação com bevacizumab e quimioterapia está associada a uma sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global diminuída e a toxicidade aumentada, comparativamente a bevacizumab apenas com quimioterapia.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

Bevacizumab/Cloreto de estrôncio

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e de cloreto de estrôncio pode ter efeitos mielossuppressores aditivos. Os doentes devem ser monitorizados para a excessiva supressão da medula óssea durante o tratamento com cloreto de estrôncio. Pode ser necessária uma redução de doses.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-strontium-89-chloride-377-170-2115-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Darbepoetina alfa

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Deferriprona

Tipo2/Grau1

A coadministração de deferriprona com outros fármacos que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou severidade da toxicidade hematológica, devendo geralmente ser evitado. Caso contrário, é recomendada a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) se a coadministração for necessária. A CAN deve ser medida antes do início da terapia com deferriprona e semanalmente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-deferiprone-377-170-3348-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Desogestrel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Dicloreto de rádio (223Ra)

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e dicloreto de rádio pode ter um efeito mielossupressor aditivo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à supressão excessiva da medula óssea durante o tratamento. Podem ser necessárias reduções de doses.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-radium-223-dichloride-377-170-3474-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Doxorrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou anterior de antraciclinas pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com bevacizumab (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização da função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Drospirenona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Epirrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou anterior de antraciclinas pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com bevacizumab (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização da função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Epoetina alfa

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Eptacog alfa (ativado)

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Erlotinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de perfuração gastrointestinal (efeito antiangiogénico aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Estradiol

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Estramustina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Etinilestradiol

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Etonogestrel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Factor XIII da coagulação humana

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Factor VIII da coagulação humana + Factor de Von Willebrand humano

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Filgrastim

Tipo2/Grau2

Tendo em conta a sensibilidade das células mieloides em rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31690&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-filgrastim-377-170-1090-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Gonadotropina coriônica

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Idarrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou anterior de antraciclinas pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com bevacizumab (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização da função cardíaca.
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Idelalisib

Tipo2/Grau2

O risco e a severidade da diarreia pode aumentar quando o idelalisib for usado com outros agentes que causam diarreia, por isso deve ser evitado o uso concomitante. Os doentes tratados com idelalisib devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de diarreia severa ou colite e deve proceder-se ao ajuste da dose ou interrupção do tratamento se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-idelalisib-377-170-3546-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Inibidor da esterase C1 humana

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Irinotecano

Tipo2/Grau2

Aumento do risco de diarreia e neutropenia durante a administração concomitante. Os doentes que apresentam diarreia, leucopenia ou neutropenia graves com a terapêutica combinada de bevacizumab e irinotecano devem ter um ajuste de dose.
<http://reference.medscape.com/drug/avastin-bevacizumab-342257#3>
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1402&tipo_doc=rcm

Bevacizumab/Lenalidomida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Lenvatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Levonorgestrel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Lexidronamato de samário (153Sm)

Tipo1/Grau1

Tendo em conta o potencial de efeitos aditivos a nível da medula óssea, o tratamento não deve ser instituído em simultâneo com quimioterapia. Lexidronamato de samário (153Sm) está contraindicado em doentes que tenham feito quimioterapia num período precedente de 6 semanas. Deve-se evitar a coadministração de quimioterapia a não ser que os benefícios superem os riscos. O lexidronamato de samário (153Sm) não deve ser administrado enquanto a medula óssea não tiver recuperado.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-samarium-sm-153-lexidronam-377-170-2043-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Medroxiprogesterona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Nintedanib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Nonacog alfa

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Norelgestromina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Norgestimato

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Pamidronato de sódio

Tipo2/Grau2

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes iniciar tratamento com bevacizumab.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-pamidronate-377-170-1785-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Panitumumab

Tipo2/Grau1

Os anticorpos monoclonais EGFR não devem ser administrados em associação com quimioterapia contendo bevacizumab. Os resultados dos estudos sugerem que a utilização de panitumumab e cetuximab em combinação com bevacizumab e quimioterapia está associada a uma sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global diminuída e a toxicidade aumentada, comparativamente a bevacizumab apenas com quimioterapia.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-panitumumab-377-170-1789-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Pegaspargase

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).
<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Pegfilgrastim

Tipo2/Grau2

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, o pegfilgrastim deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o pegfilgrastim foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-pegfilgrastim-377-170-1805-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Pomalidomida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Ponatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Raloxifeno

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Ramucirumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Risedronato de sódio

Tipo2/Grau2

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) em doentes oncológicos tratados com bevacizumab, a maioria dos quais tinha recebido tratamento intravenoso prévio ou concomitante com bifosfonatos, para o qual a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando bevacizumab e bifosfonatos intravenosos são administrados simultaneamente ou sequencialmente. Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Deve considerar-se a realização de um exame dentário e acompanhamento dentário preventivo apropriado antes iniciar tratamento com bevacizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-risedronate-377-170-2018-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Sorafenib

Tipo2/Grau2

Monitorizar o possível desenvolvimento de reações cutâneas mão-pé durante a terapia de combinação.

<http://reference.medscape.com/drug/avastin-bevacizumab-342257#3>

Bevacizumab/Sunitinib

Tipo2/Grau1

Em dois ensaios clínicos no carcinoma de células renais metastizado foi notificada anemia hemolítica microangiopática (MAHA), em 7 de 19 doentes tratados com a associação de bevacizumab (10 mg/kg cada duas semanas) e malato de sunitinib (50 mg uma vez por dia). A MAHA é uma alteração hemolítica que pode apresentar-se com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, foi observada em alguns destes doentes hipertensão (incluindo crise hipertensiva), aumento nos níveis de creatinina e sintomas neurológicos. Todos estes efeitos foram reversíveis após a descontinuação do bevacizumab e malato de sunitinib.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-sunitinib-377-170-2138-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Talidomida

Tipo2/Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifactorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprotéticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-thalidomide-377-170-2176-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Tamoxifeno

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bevacizumab/Topotecano

Tipo2/Grau2

O uso de topotecano com outros agentes citotóxicos pode resultar numa maior mielossupressão devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos. Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. A função da medula óssea deve ser atentamente monitorizada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/avastin-with-topotecan-377-170-2217-0.html?professional=1>

Bevacizumab/Tretinoína

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de trombose (efeito aditivo).

<https://online.epocrates.com/drugs/3619/bevacizumab>

Bicalutamida**Bicalutamida/Alfentanilo**

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de alfentanilo, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. Os doentes que recebem alfentanilo em combinação com inibidores do CYP450 3A4 devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a excesso de depressão respiratória e do sistema nervoso central. A dose deve ser ajustada de acordo se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alfentanil-with-bicalutamide-118-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Amiodarona

Tipo2/Grau2

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de bicalutamida com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de pointes, como os antiarrítmicos da classe III (por exemplo amiodarona).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Aprepitant

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de aprepitant, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica do aprepitant deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aprepitant-with-bicalutamide-226-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Aripiprazol

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou 2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas de aripiprazol, que é principalmente metabolizado por estas isoenzimas. A resposta farmacológica do aripiprazol deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 e/ou 2D6 for adicionado ou retirado da terapia e a dose de aripiprazol ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aripiprazole-with-bicalutamide-233-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Atorvastatina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de inibidores da reductase da HMG-CoA (i.e., estatinas) que são metabolizados por esta isoenzima. Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina não interagem com inibidores do CYP450 3A4.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/atorvastatin-with-bicalutamide-276-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Avanafil

Tipo2/ Grau2

Bicalutamida pode aumentar o nível ou efeito do avanafil através da inibição do metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP3A4.
<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Axitinib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinib, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. São recomendados sempre que possível agentes alternativos sem ou com mínimo potencial de inibição do CYP450 3A4. Caso contrário, os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de toxicidade como uma crise hipertensiva, complicações tromboembólicas arteriais e venosas, hemorragias, perfuração gastrointestinal ou fístula, disfunção da tireoide, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, proteinúria e elevação das enzimas hepáticas ou insuficiência hepática.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/axitinib-with-bicalutamide-3364-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Bedaquilina

Tipo2/ Grau2

A coadministração da bedaquilina com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. Os doentes tratados com bedaquilina devem fazer a medição da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e da bilirrubina antes de iniciar e mensalmente durante o tratamento ou quando necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bedaquiline-with-bicalutamide-3439-0-380-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Bosutinib

Tipo2/ Grau1

Bicalutamida aumenta os níveis de bosutinib através da inibição do metabolismo hepático/intestinal pela isoenzima CYP450 3A4. Deve ser evitada a coadministração ou usado um fármaco alternativo.
<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Brentuximab

Tipo2/ Grau2

A coadministração de brentuximab com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. Os doentes tratados com brentuximab devem fazer a medição da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e da bilirrubina antes de iniciar e mensalmente durante o tratamento ou quando necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-brentuximab-380-0-3339-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Budesonida

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar a biodisponibilidade sistémica da budesonida, que sofre um extenso metabolismo de primeira passagem e via CYP450 3A4 intestinal e hepática. A possibilidade para o aumento de efeitos adversos deve ser considerada durante a coadministração com inibidores do CYP450 3A4. Se o uso concomitante não puder ser evitado deve ser afastada o mais possível a administração destes dois fármacos. A menor dosagem de budesonida deve ser prescrita e posteriores ajustes devem ser feitos de acordo com a resposta terapêutica.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-budesonide-380-0-431-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Buprenorfina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações e efeitos farmacológicos da buprenorfina, que é parcialmente metabolizada (cerca de 30%) por esta isoenzima. Esta interação parece ser dependente, em parte, pela via de administração da buprenorfina. A indução das enzimas metabólicas causada pela buprenorfina começa com uma dose reduzida e o aumento da dose deve ocorrer mais lentamente para permitir a avaliação dos efeitos de opiáceos e desenvolvimento de tolerância do doente. Nos doentes estabilizados com buprenorfina a resposta farmacológica e os sinais vitais devem ser monitorizados mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose de buprenorfina ajustada se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-buprenorphine-380-0-438-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Cabazitaxel

Tipo2/ Grau2

Bicalutamida aumenta o nível ou efeito do cabazitaxel inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP450 3A4.
<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Cabozantinib

Tipo2/ Grau2

Bicalutamida aumenta o nível ou efeito do cabozantinib inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP450 3A4.
<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Ceritinib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de ceritinib, que é um substrato desta isoenzima. A resposta farmacológica do ceritinib deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose de ceritinib ajustada se necessário. Os doentes devem fazer ECGs periódicos e deve ser monitorizadas as arritmias quando o intervalo QT está prolongado. Depois da descontinuação do inibidor do CYP450 3A4 a terapia com ceritinib deve voltar a dosagem anterior à iniciação do inibidor do CYP450 3A4 se tiver sido feito um ajuste da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-ceritinib-380-0-3527-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Cetoconazol

Tipo2/ Grau2

Devem ser tomadas precauções quando se prescreve bicalutamida com outros fármacos que possam inibir a sua oxidação, por exemplo, cimetidina e cetoconazol. Em teoria, isto poderia resultar no aumento das concentrações plasmáticas de bicalutamida o que, teoricamente, poderia levar a um aumento dos efeitos secundários.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Ciclosporina

Tipo2/ Grau2

Estudos *in vitro* demonstraram que o R-bicalutamida é um inibidor do CYP 3A4, tendo menos efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Deve tomar-se precauções em caso de administração concomitante de bicalutamida com compostos como a ciclosporina. Pode ser necessária uma redução da dose para este fármaco, particularmente quando existam evidências de potenciação de efeito ou efeitos adversos. Recomenda-se que as concentrações plasmáticas de ciclosporina e a condição clínica sejam rigorosamente monitorizadas após o início ou suspensão da terapêutica com bicalutamida.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Cilostazol

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou 2C19 pode aumentar as concentrações plasmáticas de cilostazol e ou dos seus metabolitos farmacologicamente ativos, que são substratos destas isoenzimas. A possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados do cilostazol deve ser considerada. A monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que um inibidor do CYP450 3A4 e/ou 2C19 for adicionado ou retirado da terapia com cilostazol e a dose ajustada se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-cilostazol-380-0-668-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Cimetidina

Tipo2/ Grau2

Devem ser tomadas precauções quando se prescreve bicalutamida com outros fármacos que possam inibir a oxidação do fármaco, por exemplo, cimetidina e cetoconazol. Em teoria, isto poderia resultar no aumento das concentrações plasmáticas de bicalutamida o que, teoricamente, poderia levar a um aumento dos efeitos secundários.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Clofarabina

Tipo2/ Grau2

Como o fígado é um órgão alvo da toxicidade da clofarabina o uso concomitante com outros agentes potencialmente hepatotóxicos pode aumentar o risco de dano hepático. A coadministração destes dois fármacos deve ser evitada sempre que possível. A função hepática deve ser monitorizada durante a administração de clofarabina.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-clofarabine-380-0-698-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Cobimetinib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou glicoproteína-P (gp-P) pode aumentar as concentrações plasmáticas de cobimetinib, que é um substrato desta isoenzima e deste transportador de efluxo. Os doentes devem ser monitorizados para efeitos adversos como diarreia, náuseas, vômitos, estomatite, hemorragia, cardiomiopatia, erupção cutânea, fotossensibilidade, retinopatia, oclusão venosa retiniana, anormalidades nas enzimas hepáticas e rabdomiólise. A dose de cobimetinib deve ser ajustada de acordo ou o tratamento interrompido se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-cobimetinib-380-0-3707-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Crizotinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinib, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A monitorização do ECG e dos eletrólitos séricos, incluindo potássio, magnésio e cálcio pode ser apropriada em alguns doentes.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-crizotinib-380-0-3342-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Darifenacina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou 2D6 pode aumentar a concentração plasmática de darifenacina, que é principalmente metabolizada por estas isoenzimas. A resposta farmacológica de darifenacina deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 e/ou 2D6 for adicionado ou retirado da terapia e a dose de darifenacina ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-darifenacin-380-0-785-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Docetaxel

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de docetaxel, que é substrato desta isoenzima. Os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente à toxicidade do docetaxel como a mielossupressão, estomatite, neurotoxicidade, mialgia, astenia, retenção de fluidos, náuseas, vômitos e diarreia. Uma redução de dose do docetaxel pode ser necessária se for suspeita uma interação.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-docetaxel-380-0-920-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Dutasterida

Tipo2/Grau2

Com base nos dados *in vitro* a coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de dutasterida, que é metabolizada por esta isoenzima. A possibilidade de efeito farmacológico aumentado e/ou prolongado da dutasterida deve ser considerada durante a terapia concomitante com inibidores do CYP450 3A4.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-dutasteride-380-0-950-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Efavirenz

Tipo2/Grau2

A coadministração da efavirenz com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. A monitorização dos testes de função hepática deve ocorrer antes e durante o tratamento, especialmente em doentes com doença hepática preexistente (incluindo coinfeção com hepatite B ou C) ou marcada elevação das transaminases.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-efavirenz-380-0-963-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Elbasvir + Grazoprevir

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de grazoprevir, que é um substrato desta isoenzima. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos adversos como náuseas, vômitos e elevações da alanina transaminase (ALT).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-elbasvir-grazoprevir-380-0-3727-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Eletriptano

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de eletriptano, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. Podem ser considerados outros agonistas do receptor 5-HT1 que não sejam metabolizados pelo CYP450 3A4 como o frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, e zolmitriptano.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-eletriptan-380-0-967-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Eliglustato

Tipo2/Grau2

A coadministração com fracos inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações do eliglustato, que é principalmente metabolizado pelo CYP450 2D6 e em menor extensão pelo CYP450 3A4. O eliglustato em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas pode causar prolongamento dos intervalos PR, QTc e QRS, o que pode aumentar o risco de bradicardia, bloqueio atrioventricular, paragem cardíaca e sérias arritmias ventriculares como o torsade de pointes.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-eliglustat-380-0-3556-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Epirrubicina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou sequencial de epirrubicina com agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. Epirrubicina sofre eliminação através de sistema hepatobiliar. É aconselhável a monitorização clínica e laboratorial de sinais de dano hepático antes durante ou depois do uso de epirrubicina com outros agentes que sejam potencialmente hepatotóxicos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-epirubicin-380-0-996-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Eplerenona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de eplerenona, o risco de hipercalémia, sérias arritmias e outros efeitos adversos (inibição do metabolismo hepático).

<https://online.epocrates.com/drugs/481/bicalutamide>

Bicalutamida/Fentanilo

Tipo2/Grau2

A bicalutamida pode aumentar o nível ou efeito do fentanilo inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP3A4. Evitar a coadministração ou usar um fármaco alternativo. Se for necessária a coadministração de inibidores do CYP3A4 com fentanilo a monitorização da possível depressão respiratória ou sedação a intervalos frequentes deve ser ponderada. Devem ser considerados os ajustes da dose de fentanilo até serem atingidos efeitos farmacológicos estáveis.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Fosaprepitant

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de aprepitant, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica do aprepitant deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-fosaprepitant-380-0-2862-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Fesoterodina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do metabolito ativo da fesoterodina, 5-hidroxi metil tolterodina, que é parcialmente metabolizado pela isoenzima. Deve ser considerado o prolongamento e/ou aumento dos efeitos farmacológicos da fesoterodina. A monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que um inibidor do CYP450 3A4 seja adicionado ou retirado da terapia com fesoterodina e a dose ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-fesoterodine-380-0-2962-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Gefitinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de gefitinib, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica do gefitinib deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-gefitinib-380-0-1163-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Guanfacina

Tipo2/Grau2

Bicalutamida aumenta o nível ou efeito da guanfacina inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP450 3A4. Deve-se modificar a terapia ou monitorizar atentamente.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Halofantrina

Tipo2/Grau1

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de halofantrina resultando num aumento do risco do prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares. O mecanismo é a inibição do CYP450 3A4, a isoenzima responsável pela *clearance* da halofantrina. É recomendada a realização de um ECG antes da terapia com halofantrina e a monitorização durante 8-12 horas após a conclusão da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-halofantrine-380-0-1229-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Idelalisib

Tipo2/Grau2

A coadministração de idelalisib com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade e/ou diarreia deve ser evitada. O risco e/ou severidade de diarreia pode aumentar quando o idelalisib for usado com outros agentes que causem diarreia. O uso de idelalisib com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade e/ou diarreia deve ser evitado. Os doentes tratados com idelalisib devem fazer a medição da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e da bilirrubina antes de iniciar e regularmente durante o tratamento.

A descontinuação permanente é recomendada nos doentes que experienciem hepatotoxicidade recorrente posterior a uma redução de dose e/ou diarreia que coloque a vida em risco ou perfuração intestinal.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-idelalisib-380-0-3546-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Interferão beta-1a

Tipo2/Grau2

A coadministração de beta interferões com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de lesão hepática. Os testes da função hepática devem ser monitorizados em intervalos regulares.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-interferon-beta-1a-380-0-1360-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Interferão beta-1b

Tipo2/Grau2

A coadministração de beta interferões com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de lesão hepática. Os testes da função hepática devem ser monitorizados em intervalos regulares.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-interferon-beta-1b-380-0-1361-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Irinotecano

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou UGT1A1 pode aumentar as concentrações plasmáticas do irinotecano e do seu metabolito ativo SN-28. CYP450 3A4 e UGT1A1 são as isoenzimas responsáveis pela conversão metabólica do irinotecano ao seu metabolito inativo, APC. A inibição da formação do APC tem como consequência um maior metabolismo do irinotecano a SN-38, um metabolito ativo e tóxico. Elevados níveis plasmáticos de irinotecano e SN-38 podem aumentar o risco de toxicidade potencialmente fatal. Os doentes devem ser monitorizados em relação a diarreia, mielossupressão, tromboembolismo e doença pulmonar intersticial. A dose de irinotecano deve ser ajustada de acordo ou o tratamento descontinuado se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-irinotecan-380-0-1384-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Ivabradina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de ivabradina, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos adversos como bradicardia e fibrilação auricular. A dose de ivabradina deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-ivabradine-380-0-3618-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Ivacaftor

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do ivacaftor, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. O ajuste da dose do ivacaftor pode ser necessário se ocorrem efeitos adversos excessivos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-ivacaftor-380-0-3371-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Lapatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do lapatinib, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica do lapatinib deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-lapatinib-380-0-1436-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Leflunomida

Tipo2/Grau1

O uso recente, concomitante ou subsequente (sem o procedimento ou período de washout da leflunomida) de outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático associado à leflunomida. Devem ser medidas as enzimas hepáticas e a bilirrubina antes do início da terapia com leflunomida/teriflunomida e pelo menos mensalmente nos primeiros seis meses de tratamento e a cada 6-8 semanas daí em diante.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-leflunomide-380-0-1440-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Levobupivacaina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 1A2 e/ou 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de levobupivacaina, que é principalmente metabolizada por estas isoenzimas. Embora não tenham sido feitos estudos clínicos a possibilidade de efeitos farmacológicos aumentados e/ou prolongados da levobupivacaina deve ser considerada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-levobupivacaine-380-0-1452-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Lomitapida

Tipo2/Grau1

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de lomitapida, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A coadministração de lomitapida com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. A dose máxima recomendada de lomitapida é 30mg/dia quando usada em combinação com fracos inibidores do CYP450 3A4 como a bicalutamida. Os doentes tratados com lomitapida devem monitorizar a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), a fosfatase alcalina e a bilirrubina antes de iniciar e regularmente durante o tratamento. A dose deve ser ajustada ou interrompida se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-lomitapide-380-0-3437-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Lovastatina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de inibidores da reductase da HMG-CoA (i.e., estatinas) que são metabolizadas por esta isoenzima. Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina não interagem com inibidores do CYP450 3A4.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-lovastatin-380-0-1492-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Maraviroc

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores da isoenzima CYP450 3A4 e/ou transportador de efluxo glicoproteína-P pode aumentar a concentração plasmática de maraviroc, que é um substrato de ambos. Pode ser necessário o ajuste de dose do maraviroc se for suspeita uma interação.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-maraviroc-380-0-1528-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Mefloquina

Tipo2/Grau2

A bicalutamida pode aumentar o nível ou efeito da mefloquina através da inibição do metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP3A4.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Metadona

Tipo2/Grau2

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de bicalutamida com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de pointes, como a metadona. A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de metadona que é metabolizada principalmente pelo CYP450 3A4, 2B6, 2C19, e em menor extensão pelo CYP450 2C9 e 2D6. Deve ser considerada a possibilidade de efeito farmacológico prolongado e/ou aumentado da metadona, como a depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória. A resposta farmacológica da metadona deve ser monitorizada e a dose ajustada de acordo, particularmente depois do início ou descontinuação do inibidor do CYP450 3A4 em doentes que estão estabilizados com metadona.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-methadone-380-0-1578-0.html?professional=1>

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Metotrexato

Tipo2/Grau2

A coadministração de metotrexato com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático, por isso deve ser evitado sempre que possível. É recomendada a monitorização regular da função hepática.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-methotrexate-380-0-1590-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Midazolam

Tipo2/Grau2

Estudos *in vitro* demonstraram que o R-bicalutamida é um inibidor do CYP 3A4, tendo menos efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP 2C9, 2C19 e 2D6. A exposição média ao midazolam (AUC) foi aumentada em cerca de 80% após a administração concomitante de bicalutamida durante 28 dias.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Moxifloxacina

Tipo2/Grau2

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de bicalutamida com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de pointes, como a moxifloxacina.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Naloxegol

Tipo2/Grau1

A bicalutamida pode aumentar o nível ou efeito do naloxegol inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP3A4. Deve ser evitada a coadministração ou usar um fármaco alternativo.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Naltrexona

Tipo2/Grau2

A coadministração de naltrexona com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. É recomendada a monitorização regular da função hepática.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-naltrexone-380-0-1684-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Nilotinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou glicoproteína-P (gp-P) pode aumentar as concentrações plasmáticas de nilotinib, que é um substrato desta isoenzima e deste transportador de efluxo. Como o nilotinib está associado a um prolongamento concentração-dependente do intervalo QT, o aumento dos níveis pode potenciar o risco de arritmias ventriculares como torsade de pointes e morte súbita. A resposta farmacológica do nilotinib deve ser monitorizada mais atentamente sempre que o inibidor do CYP450 3A4 ou glicoproteína-P for adicionado ou retirado da terapia e a dose de nilotinib ajustada se necessário. Os doentes devem fazer frequentes ECGs e devem ser monitorizadas as arritmias quando o intervalo QT estiver prolongado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-nilotinib-380-0-2785-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Olaparib

Tipo2/Grau1

A bicalutamida pode aumentar o nível ou efeito do olaparib inibindo o metabolismo hepático/intestinal pelo CYP3A4. A coadministração deve ser evitada ou usada uma alternativa farmacológica.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Osimertinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de osimertinib, que mostrou *in vitro* ser principalmente metabolizado por esta isoenzima. Como o osimertinib está associado a um prolongamento concentração-dependente do intervalo QT, o aumento dos níveis pode potenciar o risco de arritmias ventriculares como torsade de pointes e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-osimertinib-380-0-3709-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Oxicodona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de oxicodona, o risco de depressão respiratória e do SNC, comprometimento psicomotor e outros efeitos adversos (inibição do metabolismo hepático).

<https://online.epocrates.com/drugs/481/bicalutamide>

Bicalutamida/Paclitaxel

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 2C8 e/ou 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de paclitaxel, que demonstrou *in vitro* ser um substrato destas isoenzimas. Não foram feitos estudos clínicos formais relativos à interação farmacológica. Os médicos devem considerar o potencial para interação com fármacos que inibam CYP450 2C8 e/ou 3A4 e monitorizar a toxicidade dependente da dose do paclitaxel durante coadministração, como a diarreia, mucosite, mielossupressão e neuropatia periférica.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-paclitaxel-380-0-1778-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Panobinostat

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de panobinostat, que é parcialmente metabolizado por esta isoenzima. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, edema periférico, cardiotoxicidade, anormalidades do ECG, distúrbios eletrolíticos, hemorragias, hepatotoxicidade e mielossupressão. A dose do panobinostat pode ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-panobinostat-380-0-3605-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Pazopanib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de pazopanib, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica do pazopanib deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia. A dose de pazopanib deve ser ajustada se necessário. Os doentes devem fazer electrocardiogramas, a medição das aminotransferases da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), da bilirrubina e níveis de eletrólitos séricos antes de iniciar e regularmente durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-pazopanib-380-0-3180-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Peginterferão beta-1a

Tipo2/Grau2

A coadministração de beta interferões com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de lesão hepática. Os testes da função hepática devem ser monitorizados em intervalos regulares.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-peginterferon-beta-1a-380-0-3555-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Pimozida

Tipo1/Grau1

A coadministração com potentes inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de pimozida, que é parcialmente metabolizada por esta isoenzima. O uso de pimozida foi associado a um prolongamento dose-dependente do intervalo QT, por isso a elevação dos níveis plasmáticos do fármaco pode potenciar o risco de arritmias ventriculares como taquicardia ventricular e torsade de pointes bem como paragem cardíaca e morte súbita. A coadministração não é recomendada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-pimozide-380-0-1872-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Quetiapina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de quetiapina, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. A resposta farmacológica da quetiapina deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-quetiapine-380-0-1979-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Repaglinida

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida, que é parcialmente metabolizada por esta isoenzima. Como o efeito antidiabético da repaglinida é dose e concentração dependente, a resposta farmacológica da repaglinida deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessário um ajuste da dose se uma interação for suspeita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-repaglinide-380-0-2000-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Ruxolitinib

Tipo2/Grau2

Bicalutamida pode aumentar o nível e efeito do ruxolitinib inibindo o metabolismo hepático/intestinal do CYP3A4.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Saxagliptina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de saxagliptina e do seu metabolito farmacologicamente ativo, ambos substratos da isoenzima. A resposta farmacológica da saxagliptina deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-saxagliptin-380-0-3160-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Sildenafil

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de sildenafil, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados do sildenafil deve ser considerada. Podem ser apropriados ajustes de dose para o sildenafil sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia com base na eficácia e efeitos secundários.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-sildenafil-380-0-2061-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Silodosina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da silodosina, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. A reposta farmacológica da silodosina deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia. A dose da silodosina deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-silodosin-380-0-2960-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Sinvastatina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de inibidores da reductase da HMG-CoA (i.e., estatinas) que são metabolizadas por esta isoenzima. Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina não interagem com inibidores do CYP450 3A4.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-simvastatin-380-0-2067-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Sirolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de macrólidos imunossuppressores sirolimus e tacrolimus, que são metabolizados por esta isoenzima. A possibilidade do aumento e/ou prolongamento dos efeitos farmacológicos dos macrólidos imunossuppressores deve ser considerada, incluindo efeitos adversos como a febre, infecção, diarreia, hipocalcemia, anemia, trombocitopenia, leucopenia e hiperlipidemia. O ajuste da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial pode ser apropriado sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-sirolimus-380-0-2069-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Solifenacina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da solifenacina, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. A reposta farmacológica da solifenacina deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-solifenacin-380-0-2098-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Sonidegib

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de sonidegib, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao potencial aumento de efeitos adversos como a toxicidade musculoesquelética. O tratamento deve ser interrompido ou descontinuado de acordo.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-sonidegib-380-0-3642-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Sotalolol

Tipo2/Grau2

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de bicalutamida com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de pointes, como os antiarrítmicos da classe III (por exemplo, sotalolol).

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Tacrolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações de macrólidos imunossuppressores sirolimus e tacrolimus, que são metabolizados por esta isoenzima. A possibilidade do aumento e/ou prolongamento dos efeitos farmacológicos dos macrólidos imunossuppressores deve ser considerada, incluindo efeitos adversos como a febre, infecção, diarreia, hipocalcemia, anemia, trombocitopenia, leucopenia e hiperlipidemia. O ajuste da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial pode ser apropriado sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-tacrolimus-380-0-2142-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Tadalafil

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de tadalafil, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados do tadalafil deve ser considerada. Podem ser apropriados ajustes de dose para o tadalafil sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia com base na eficácia e efeitos secundários.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-tadalafil-380-0-2144-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Tansulosina

Tipo2/Grau2

A bicalutamida pode aumentar os níveis de tansulosina inibindo o metabolismo hepático/intestinal da isoenzima CYP3A4. A coadministração deve ser feita com precaução.

<http://reference.medscape.com/drug/casodex-bicalutamide-342210#3>

Bicalutamida/Temsirolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração de temsirolimus com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do sirolimus, o principal metabolito ativo do temsirolimus e um conhecido substrato do CYP450 3A4. A reposta farmacológica do temsirolimus deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-temsirolimus-380-0-2155-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Teriflunomida

Tipo2/Grau1

O uso recente, concomitante ou subsequente (sem o procedimento ou período de washout da leflunomida) de outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático associado à leflunomida. O risco estende-se à teriflunomida, o seu principal metabolito ativo porque as doses recomendadas de ambos resultam num intervalo semelhante de concentrações plasmáticas de teriflunomida. Devem ser medidas as enzimas hepáticas e a bilirrubina antes do início da terapia com leflunomida/teriflunomida e pelo menos mensalmente nos primeiros seis meses de tratamento e a cada 6-8 semanas daí em diante.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-teriflunomide-380-0-3417-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Toremifeno

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de toremifeno, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que um inibidor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia com toremifeno. Devem ser feitos periodicamente hemogramas e a monitorização dos eletrólitos (cálcio, magnésio, potássio) e da função hepática.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-toremifene-380-0-2218-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Trabectedina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da trabectedina, que é principalmente metabolizada por esta isoenzima. A coadministração da trabectedina com outros agentes que possam induzir hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a toxicidade como mielossupressão, rabdomiólise, hepatotoxicidade e cardiomiopatia. A dose de trabectedina deve ser ajustada de acordo ou descontinuada se necessário. A monitorização da fosfatase alcalina, bilirrubina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) deve ocorrer regularmente durante o tratamento com trabectedina ou quando necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-trabectedin-380-0-3699-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Vardenafil

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou 2C9 pode aumentar as concentrações plasmáticas de vardenafil, que é principalmente metabolizado pelo primeiro e secundariamente pelo segundo. O ajuste da dose pode ser apropriado para o vardenafil sempre que um inibidor do CYP450 3A4 e/ou 2C9 for adicionado ou retirado da terapia com base na eficácia e tolerância do doente.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-vasdenafil-380-0-2290-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Varfarina

Tipo2/Grau2

Estudos *in vitro* demonstraram que a bicalutamida pode deslocar a varfarina, um anticoagulante cumarínico, dos locais de ligação às proteínas. Recomenda-se, portanto, proceder a uma cuidadosa monitorização do tempo de protrombina nos doentes que estão a ser tratados com anticoagulantes cumarínicos e iniciam o tratamento com bicalutamida.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9537&tipo_doc=rcm

Bicalutamida/Venlafaxina

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de venlafaxina e do seu metabolito, O-desmetilvenlafaxina (ODV). A possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados deve ser considerada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-venlafaxine-380-0-2296-0.html?professional=1>

Bicalutamida/Zonisamida

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da zonisamida, que é metabolizada por esta isoenzima. Embora os dados clínicos estejam em falta, a possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados da zonisamida deve ser considerada. Ajuste de dose, bem como a monitorização clínica e laboratorial pode ser apropriada sempre que um inibidor do CYP450 3A4 seja adicionado ou retirado da terapia

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bicalutamide-with-zonisamide-380-0-2334-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida/Acetato de eslicarbazepina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Ácido micofenólico

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infeções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37300&tipo_doc=rcm

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Adalimumab

Tipo2/Grau1

O uso de antagonistas do fator de necrose tumoral com imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Os doentes devem ser atentamente monitorizados para o despiste de infeções. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até cinco meses, a monitorização deve continuar durante este período de tempo.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200309086865/anx_6865_pt.pdf

Ciclofosfamida/Aldesleucina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aldesleukin-with-cyclophosphamide-112-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Alemtuzumab

Tipo2/Grau2

O uso de alemtuzumab com outros agentes imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. É recomendado que a dose unitária de alemtuzumab não exceda 30mg e que a dose cumulativa semanal não exceda os 90mg, já que doses mais elevadas estão associadas a um aumento de incidência de pancitopenia. É recomendado a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alemtuzumab-with-cyclophosphamide-115-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Alopurinol

Tipo2/Grau2

Alopurinol pode aumentar os efeitos secundários mielossuppressores da ciclofosfamida. Suspeita-se que o mecanismo seja a indução do metabolismo hepático da ciclofosfamida ou diminuição da *clearance* renal dos metabolitos da ciclofosfamida. Clinicamente esta interação pode aumentar o risco de hemorragia e infeção. Se estes fármacos tiverem de ser administrados juntos é recomendada a monitorização da mielossupressão, cistite hemorrágica, cardiotoxicidade, pneumonite intersticial e hemorragia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/allopurinol-with-cyclophosphamide-127-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Amiodarona

Tipo2/Grau2

Um caso sugere que a coadministração de amiodarona e ciclofosfamida pode resultar num aumento do risco de toxicidade pulmonar. O mecanismo exato de interação é desconhecido embora ambos os agentes possam individualmente causar toxicidade pulmonar como fibrose pulmonar e pneumonite intersticial o que pode ter um efeito aditivo nos pulmões durante a coadministração. É necessário cuidado durante a coadministração de amiodarona e ciclofosfamida particularmente em doses elevadas.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/amiodarone-with-cyclophosphamide-167-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Anacinra

Tipo2/Grau2

O uso de antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados em doentes imunodeprimidos ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anakinra-with-cyclophosphamide-205-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Anfotericina B

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou sequencial de dois ou mais fármacos potencialmente nefrotóxicos ou neurotóxicos pode aumentar o risco de toxicidade. Doentes idosos, debilitados, desidratados ou que tenham uma doença renal preexistente estão em maior risco para o desenvolvimento de efeitos adversos. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial da função renal e neurológica e das concentrações séricas (se clinicamente apropriado).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/amphotericin-b-with-cyclophosphamide-191-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Antitrombina III

Tipo2/Grau2

Ciclofosfamida aumenta os efeitos da antitrombina III. Mecanismo desconhecido. Usar com precaução.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Aprepitant

Tipo2/Grau2

A coadministração com aprepitant ou o seu profármaco, fosaprepitant, pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes quimioterapêuticos que sejam metabolizados principalmente pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo aprepitant. Em geral o efeito do aprepitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 é esperado ser maior quando os substratos são administrados oralmente. Deve ser considerado o potencial para aumento de toxicidade sistémica destes agentes. O uso crónico e contínuo de aprepitant na prevenção de náuseas e vômitos não é recomendado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aprepitant-with-cyclophosphamide-226-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Azatioprina

Tipo2/Grau2

A coadministração destes fármacos pode causar hepatotoxicidade, em alguns casos associada a necrose hepatocelular. O mecanismo é desconhecido. Além disso, o risco de supressão da medula óssea pode ser aumentado com esta coadministração. Se a coadministração for necessária os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de hepatotoxicidade e mielotoxicidade.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/azathioprine-with-cyclophosphamide-296-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical

Tipo1/Grau1

A coadministração está contraindicada pois pode diminuir a resposta imune, aumentando o risco de infeção disseminada por BCG.

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide>

Ciclofosfamida/Belatacept

Tipo2/Grau2

Coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Belumumab

Tipo2/Grau2

Coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão (efeitos aditivos). Evitar a coadministração com ciclofosfamida IV.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Bendamustina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bendamustine-with-cyclophosphamide-2823-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Besilato de atracúrio

Tipo2/Grau2

Alguns fármacos podem aumentar os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares. É recomendada a observação de depressão respiratória prolongada e fraqueza muscular se estes fármacos forem coadministrados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/atracurium-with-cyclophosphamide-279-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Besilato de cisatracúrio

Tipo2/Grau2

Alguns fármacos podem aumentar os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares. É recomendada a observação de depressão respiratória prolongada e fraqueza muscular se estes fármacos forem coadministrados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cisatracurium-with-cyclophosphamide-677-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Bivalirudina

Tipo2/Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito da bivalirudina através de um mecanismo desconhecido. Usar com precaução. Risco aditivo de hemorragia pode ser visto em doentes trombocitopénicos que recebam agentes antineoplásicos em combinação com anticoagulantes como a bivalirudina.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Bleomicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bleomycin-with-cyclophosphamide-398-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Bosentano

Tipo2/Grau2

A coadministração com bosentano pode diminuir as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos das isoenzimas CYP450 2C9 e/ou 3A4. O mecanismo é a *clearance* acelerada devido à indução destas isoenzimas pelo bosentano. Deve ser considerada a diminuição da resposta terapêutica quando fármacos que sejam substratos do CYP450 2C9 e/ou 3A4 forem coadministrados com bosentano. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o bosentano for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bosentan-with-cyclophosphamide-403-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Brometo de pancurónio

Tipo2/Grau2

Alguns fármacos podem aumentar os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares. É recomendada a observação de depressão respiratória prolongada e fraqueza muscular se estes fármacos forem coadministrados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-pancuronium-761-0-1788-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Brometo de rocurónio

Tipo2/Grau2

Alguns fármacos podem aumentar os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares. É recomendada a observação de depressão respiratória prolongada e fraqueza muscular se estes fármacos forem coadministrados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-rocuronium-761-0-2025-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Brometo de vecurónio

Tipo2/Grau2

Alguns fármacos podem aumentar os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares. É recomendada a observação de depressão respiratória prolongada e fraqueza muscular se estes fármacos forem coadministrados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-vecuronium-761-0-2295-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Bupropiom

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores ou substratos do CYP450 2B6 pode aumentar as concentrações plasmáticas de bupropiom, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. A resposta farmacológica deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um substrato do CYP450 2B6 ou inibidor for adicionado ou retirado da terapia. A dose de bupropiom deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bupropion-with-cyclophosphamide-440-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Bussulfano

Tipo2/Grau2

Foi notificada uma redução da depuração da ciclofosfamida e a semivida prolongada em doentes que receberam doses elevadas de ciclofosfamida em menos de 24 horas após doses elevadas de bussulfano.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

Ciclofosfamida/Canacinumab

Tipo2/Grau2

O uso de um antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados em doentes imunodeprimidos, ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/canakinumab-with-cyclophosphamide-3151-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Carbamazepina

Tipo2/Grau2

A coadministração com carbamazepina pode resultar numa diminuição da concentração plasmática de ciclofosfamida e tiotepa, enquanto as concentrações dos seus principais metabolitos aumentam. O mecanismo proposto é a indução do CYP450 2B6 e 3A4, as isoenzimas responsáveis pela bioativação da ciclofosfamida e tiotepa a 4-hidroxíciclofosfamida e tepla respetivamente, pela carbamazepina. A coadministração deve ser evitada. Anticonvulsivantes sem efeito nas enzimas hepáticas CYP450 como o ácido valpróico, a lamotrigina ou a gabapentina podem ser apropriados. Se for necessária a carbamazepina deve-se considerar uma redução da dose dos agentes quimioterapêuticos. Os níveis plasmáticos dos metabolitos ativos devem ser monitorizados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/carbamazepine-with-cyclophosphamide-497-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Carboplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/carboplatin-with-cyclophosphamide-525-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Carmustina

Tipo2/Grau2

Dados limitados de estudos em animais e observações limitadas em humanos sugerem que a ciclofosfamida e/ou cisplatina podem aumentar os níveis plasmáticos de carmustina. A monitorização de sinais de toxicidade pulmonar é recomendada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/carmustine-with-cyclophosphamide-528-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Certolizumab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores devem ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/certolizumab-with-cyclophosphamide-2828-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Ciclosporina

Tipo2/Grau2

A coadministração de ciclofosfamida com ciclosporina pode diminuir as concentrações plasmáticas e os efeitos terapêuticos da ciclosporina. O mecanismo de interação não foi delineado. Os doentes que recebem esta combinação estão em risco aumentado de doença enxerto contra hospedeiro. É recomendada precaução e monitorização clínica e laboratorial em doentes a fazer esta combinação.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-cyclosporine-761-0-763-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Ciprofloxacina

Tipo2/Grau2

Quando dada antes do tratamento com ciclofosfamida (usada na preparação antes do transplante da medula óssea), a ciprofloxacina tem sido notificada levar a um relapso da doença subjacente. Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ciprofloxacin-with-cyclophosphamide-672-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Cisplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cisplatin-with-cyclophosphamide-678-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Citalopram

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Citrato de gálio (67Ga)

Tipo2/Grau2

Se o citrato de gálio (67Ga) for administrado durante ou depois de um ciclo de quimioterapia COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) pode ocorrer captação para o timo.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-gallium-citrate-ga-67-761-0-1154-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Cladribina

Tipo2/Grau2

O uso de cladribina com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. É aconselhado cuidado quando a cladribina é administrada em doentes que tenham recentemente recebido ou estejam a receber tratamento com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores e vice-versa. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cladribine-with-cyclophosphamide-684-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Clopidogrel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir os níveis de metabolito ativo da ciclofosfamida e a sua eficácia (metabolismo hepático inibido, diminuição da conversão do metabolito ativo).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Cloreto de estrôncio

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e cloreto de estrôncio pode ter efeitos mielossupressores aditivos. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à excessiva supressão da medula óssea durante o tratamento com cloreto de estrôncio. Podem ser necessárias reduções de dose dos outros depressores da medula óssea.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-strontium-89-chloride-761-0-2115-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Clozapina

Tipo1/Grau1

A coadministração de clozapina com outros agentes que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou a severidade da toxicidade hematológica. O uso concomitante de clozapina com outros agentes que têm um potencial conhecido de causar agranulocitose ou suprimir a medula óssea é contraindicado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clozapine-with-cyclophosphamide-709-0-761-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Cobimetinib

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Dacarbazina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-dacarbazine-761-0-772-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Dalteparina sódica

Tipo2/Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito da dalteparina através de um mecanismo desconhecido. Devido aos efeitos trombocitopénicos da ciclofosfamida, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Darunavir

Tipo2/Grau1

A coadministração de darunavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo darunavir. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que darunavir for adicionado ou retirado da terapia

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-darunavir-761-0-786-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Deferriprona

Tipo2/Grau1

A coadministração de deferriprona com outros fármacos que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou severidade da toxicidade hematológica, devendo geralmente ser evitado. Caso contrário, é recomendada a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) se a coadministração for necessária. A CAN deve ser medida antes do início da terapia com deferriprona e semanalmente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-deferiprone-761-0-3348-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Denotumab

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de agentes imunossupressores ou mielossupressores com denotumab pode aumentar o risco de infeções sérias. O denotumab liga-se e inibe o ligante ativador do receptor do fator nuclear kappa Beta (NF- κ B) (RANKL), que é expresso em linfócitos T e B ativados e nos gânglios linfáticos. Assim, o denotumab pode aumentar o risco de infeções. É aconselhada precaução se o denotumab tiver de ser usado concomitantemente com agentes imuno ou mielossupressores. A necessidade para a terapia continuada de denotumab deve ser avaliada quando uma infeção séria ocorre durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-denotumab-761-0-3238-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Desmopressina

Tipo2/Grau2

A resposta antidiurética à vasopressina ou desmopressina pode ser potenciada por certos fármacos como agentes antineoplásicos. Estes fármacos podem ocasionalmente causar retenção de líquidos, em alguns casos secundária à síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH). A coadministração pode aumentar o risco de intoxicação por água e/ou hiponatremia. Os eletrólitos séricos, especialmente o sódio, bem como o BUN e a creatinina devem ser monitorizadas regularmente.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-desmopressin-761-0-806-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Dexrazoxano

Tipo2/Grau2

A administração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhado cuidado e a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Diclofenac

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Dicloreto de rádio (223Ra)

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e dicloreto de rádio pode ter um efeito mielossupressor aditivo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à supressão excessiva da medula óssea durante o tratamento. Podem ser necessárias reduções de doses.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-radium-223-dichloride-761-0-3474-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Digoxina

Tipo2/Grau2

O uso de agentes antineoplásicos tem sido associado com diminuição da absorção gastrointestinal da digoxina. O mecanismo suspeito é a alteração da mucosa gastrointestinal. O risco de uma interação é esperado ser menor com a solução de digoxina em cápsulas porque assim a absorção ocorre mais rapidamente no trato gastrointestinal superior. Os níveis de digoxina devem ser eficazmente monitorizados depois do início da terapia com agentes antineoplásicos e a dose deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-digoxin-761-0-883-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Diltiazem

Tipo2/Grau2

A coadministração de diltiazem pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo diltiazem. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial são aconselhados sempre que diltiazem for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-diltiazem-761-0-890-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Dinutuximab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Doxorrubicina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado de um destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade; a coadministração pode aumentar o risco de cistite hemorrágica (toxicidade aditiva; mecanismo desconhecido). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Duloxetine

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Efavirenz

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Elotuzumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção (efeitos aditivos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Enoxaparina

Tipo2/Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito da enoxaparina através de um mecanismo desconhecido. Devido aos efeitos trombocitopénicos da ciclofosfamida, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Epirrubicina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado de qualquer um destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Escitalopram

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Etanercept

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-etanercept-761-0-1031-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Etoposido

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-etoposide-761-0-1057-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Fenitoína

Tipo2/Grau2

A coadministração com fenitoína pode resultar numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas de ciclofosfamida e tiotepa, enquanto as concentrações dos seus principais metabolitos ativos aumentam. O mecanismo proposto é a indução do metabolismo do CYP450 2B6 pela fenitoína. Dada a magnitude da interação, o uso de ciclofosfamida em combinação com fenitoína deve ser evitado se possível. Anticonvulsivantes sem efeito nas enzimas hepáticas CYP450 como o ácido valpróico, a lamotrigina ou a gabapentina podem ser apropriados. Se for necessária a terapia com fenitoína deve-se considerar uma redução da dose dos agentes quimioterapêuticos. Os níveis plasmáticos dos metabolitos ativos devem ser monitorizados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-phenytoin-761-0-1863-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Filgrastim

Tipo2/Grau2

Tendo em conta a sensibilidade das células mieloides em rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Relatórios sugerem um risco aumentado da toxicidade pulmonar em doentes tratados com quimioterapia citotóxica que inclui ciclofosfamida e fatores de crescimento de granulócitos.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31690&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-filgrastim-761-0-1090-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Fingolimod

Tipo2/Grau1

Não devem ser administradas conjuntamente terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário. É recomendado um hemograma antes de iniciar o tratamento com fingolimod se não estiver disponível um recente (nos últimos 6 meses). Como o fingolimod permanece na corrente sanguínea por até 2 meses depois da última dose é recomendada a monitorização do hemograma durante este período.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf

Ciclofosfamida/Fluorouracilo

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-fluorouracil-761-0-1113-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Fluoxetina

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.
<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Fluvoxamina

Tipo2/ Grau2

A coadministração de fluvoxamina pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pela fluvoxamina. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que fluvoxamina for adicionada ou retirada da terapia. A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide><https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-fluvoxamine-761-0-1128-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Fondaparinux sódico**

Tipo2/ Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito do fondaparinux através de um mecanismo desconhecido. Devido aos efeitos trombocitopénicos da ciclofosfamida, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.
<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Fosamprenavir

Tipo2/ Grau2

A coadministração de amprenavir ou do seu profármaco, fosamprenavir, pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo amprenavir. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial é aconselhado sempre que o fosamprenavir for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-fosamprenavir-761-0-1137-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Fosaprepitant**

Tipo2/ Grau2

A coadministração com aprepitant ou o seu profármaco, fosaprepitant, pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes quimioterapêuticos que sejam metabolizados principalmente pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo aprepitant. Em geral o efeito do aprepitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 é esperado ser maior quando os substratos são administrados oralmente. Deve ser considerado o potencial para aumento de toxicidade sistémica destes agentes. O uso crónico e contínuo de aprepitant na prevenção de náuseas e vômitos não é recomendado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-fosaprepitant-761-0-2862-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Ganciclovir**

Tipo2/ Grau2

O uso de ganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e severidade de toxicidade hematológica devido a efeitos farmacodinâmicos aditivos. O ganciclovir não deve ser combinado com outros fármacos mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. Pode ser necessária a redução das doses de um ou dos dois fármacos, e os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de efeitos severos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-ganciclovir-761-0-1157-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Gemcitabina**

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-gemcitabine-761-0-1164-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Golimumab**

Tipo2/ Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-golimumab-761-0-3128-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Heparina**

Tipo2/ Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito da heparina através de um mecanismo desconhecido. Devido aos efeitos trombocitopénicos da ciclofosfamida, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>**Ciclofosfamida/Hidroclorotiazida**

Tipo2/ Grau2

A mielossupressão induzida por antineoplásicos pode ser prolongada com a administração concomitante de tiazidas. O mecanismo é desconhecido. A tiazidas estão associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável um antihipertensor alternativo. Deve ser monitorizado o estado hematológico.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-hydrochlorothiazide-761-0-1257-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Hidroxiureia**

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-hydroxyurea-761-0-1302-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Idarubicina**

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose. O uso concomitante ou no passado destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide><https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-idarubicin-761-0-1315-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Idelalisib**

Tipo2/ Grau1

Idelalisib pode aumentar os níveis plasmáticos ou efeito da ciclofosfamida através da inibição do CYP3A4. Evitar a coadministração ou usar um fármaco alternativo. O idelalisib é um forte inibidor do CYP3A4 e por isso devem ser evitada a coadministração com substratos do CYP3A4.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>**Ciclofosfamida/Ifosfamida**

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-ifosfamide-761-0-1318-0.html?professional=1>**Ciclofosfamida/Imatinib**

Tipo2/ Grau2

A coadministração com imatinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos do CYP450 2C9, 2D6 e/ou 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição destas isoenzimas pelo imatinib. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial mais atenta sempre que o imatinib for adicionado ou retirado da terapia e a dose ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-imatinib-761-0-1321-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Indapamida

Tipo2/Grau2

A mielossupressão induzida por antineoplásicos pode ser prolongada com a administração concomitante de tiazidas. O mecanismo é desconhecido. A tiazidas estão associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável um antihipertensor alternativo. Deve ser monitorizado o estado hematológico.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-indapamide-761-0-1327-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Indometacina

Tipo2/Grau2

Nefrotoxicidade aumentada pode resultar de um efeito combinado da ciclofosfamida e indometacina. Foi notificada intoxicação aguda por água com a utilização concomitante de indometacina.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

Ciclofosfamida/Infliximab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-infliximab-761-0-1336-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Interferão beta 1a

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada precaução e monitorização do hemograma completo.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Leflunomida

Tipo2/Grau1

O uso de leflunomida com outros agentes imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Devido ao prolongado tempo de eliminação do metabolito ativo da leflunomida, uma interação pode ocorrer mesmo quando os agentes hematotóxicos são iniciados depois da descontinuação da leflunomida. É recomendada a monitorização atenta para o desenvolvimento de uma infeção se a leflunomida for usada em doentes que estão atualmente ou recentemente a receber outros agentes imuno ou mielossuppressores e vice-versa.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-leflunomide-761-0-1440-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Levofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-levofloxacin-761-0-1457-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Lexidronamato de samário (153Sm)

Tipo1/Grau1

Tendo em conta o potencial de efeitos aditivos a nível da medula óssea, o tratamento não deve ser instituído em simultâneo com quimioterapia. Lexidronamato de samário (153Sm) está contraindicado em doentes que tenham feito quimioterapia num período precedente de 6 semanas. Deve-se evitar a coadministração de quimioterapia a não ser que os benefícios superem os riscos. O lexidronamato de samário (153Sm) não deve ser administrado enquanto a medula óssea não tenha recuperado.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf

Ciclofosfamida/Lopinavir + Ritonavir

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Melfalano

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-melphalan-761-0-1550-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Meloxicam

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Mercaptopurina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-mercaptopurine-761-0-1565-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Metolazona

Tipo2/Grau2

A mielossupressão induzida por antineoplásicos pode ser prolongada com a administração concomitante de tiazidas. O mecanismo é desconhecido. A tiazidas estão associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável um antihipertensor alternativo. Deve ser monitorizado o estado hematológico.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-metolazone-761-0-1614-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Metronidazol

Tipo2/Grau2

Um caso isolado de encefalopatia com alucinações e convulsões foi reportado numa criança durante o tratamento concomitante com metronidazol e ciclofosfamida. O mecanismo é desconhecido, mas a acumulação de metabolitos tóxicos de ciclofosfamida pode estar envolvida. Devem ser monitorizados os efeitos adversos no SNC durante a coadministração.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-metronidazole-761-0-1617-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Micofenolato de mofetil

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infeções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50461&tipo_doc=rcm

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide>

Ciclofosfamida/Mifepristona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, eficácia (metabolismo hepático inibido, diminuição da conversão ao seu metabolito ativo). É aconselhada precaução durante e dentro de 2 semanas de uso diário de mifepristona.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Milnaciprano

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Mitomicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-mitomycin-761-0-1642-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Mitotano

Tipo2/ Grau2

Mitotano diminui os níveis de ciclofosfamida induzindo o CYP3A4. É aconselhada precaução. O mitotano é um forte indutor do CYP3A4 e por isso deve ser monitorizada a terapia quando coadministrado com substratos do CYP3A4. Podem ser necessários ajustes da dose.
<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#3>

Ciclofosfamida/Mitoxantrona

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose. O uso concomitante ou no passado destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide>

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-mitoxantrone-761-0-1644-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Moxifloxacina

Tipo2/ Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-moxifloxacin-761-0-1659-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Natalizumab

Tipo1/ Grau1

A utilização concomitante de outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas com natalizumab pode aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas, pelo que é contraindicado. Os doentes com um historial de tratamento com medicamentos imunossupressores correm um risco maior de ter leucoencefalopatia multifocal progressiva. Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossupressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. Os médicos têm de avaliar cada caso individualmente, de modo a determinar se existem indícios de um estado imunocomprometido antes de iniciar o tratamento com natalizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

Ciclofosfamida/Netupitant + Palonossetrom

Tipo2/ Grau2

A coadministração com netupitant pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam principalmente metabolizados por CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo netupitant e o seu metabolito desmetil. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas para alguns fármacos sempre que o netupitant for adicionado ou retirado da terapia. O efeito inibitório do netupitant no CYP450 3A4 pode durar vários dias.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-netupitant-palonosetron-761-0-3566-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Nevirapina

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Nilotinib

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Norfloxacina

Tipo2/ Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-norfloxacin-761-0-1731-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Ofloxacina

Tipo2/ Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-ofloxacin-761-0-1741-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Olaparib

Tipo2/ Grau2

Os estudos clínicos de olaparib em associação com outros medicamentos antineoplásicos indicam uma potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressora. A dose recomendada de olaparib em monoterapia não é adequada para a associação com outros medicamentos antineoplásicos. Portanto, recomenda-se precaução caso estes fármacos sejam administrados concomitantemente com olaparib e a monitorização dos doentes deve ser cuidadosa. Devem ser realizados hemogramas no início da terapia e mensalmente.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_pt.pdf

Ciclofosfamida/Ondasetron

Tipo2/ Grau2

Tem sido notificado que a interação farmacocinética entre o ondasetron e doses elevadas de ciclofosfamida resultou na diminuição da AUC da ciclofosfamida.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

Ciclofosfamida/Oxaliplatina

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-oxaliplatin-761-0-1760-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Oxcarbazepina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com oxcarbazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a *clearance* acelerada devido à indução destas isoenzimas pela oxcarbazepina. Deve ser considerada a diminuição da resposta terapêutica quando fármacos que sejam substratos do CYP450 3A4 forem coadministrados com oxcarbazepina. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial são aconselhados sempre que oxcarbazepina for adicionada ou retirada da terapia. Quando se inicia o tratamento ou muda de dose pode demorar 2-3 semanas para atingir o nível correspondente de indução.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-oxcarbazepine-761-0-1765-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Paclitaxel

Tipo2/ Grau2

Foi notificada mielotoxicidade aumentada quando a ciclofosfamida foi administrada após perfusão com paclitaxel.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

Ciclofosfamida/Paroxetina

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Pegfilgrastim

Tipo2/ Grau2

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, o pegfilgrastim deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o pegfilgrastim foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante do pegfilgrastim com agentes quimioterapêuticos não foi estudada em doentes. Relatórios sugerem um risco aumentado da toxicidade pulmonar em doentes tratados com quimioterapia citotóxica que inclui ciclofosfamida e fatores de crescimento de granulócitos.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf

Ciclofosfamida/Pentostatina

Tipo2/Grau2

A coadministração de pentostatina com ciclofosfamida pode aumentar os efeitos cardiotoxícos de ciclofosfamida. O mecanismo desta interação não foi delineado. Os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de sinais e sintomas de cardiotoxicidade incluindo, mas não limitado a dificuldade respiratória, edema pulmonar, hipotensão, hipotermia, e confusão. Algumas autoridades recomendam que se evite o uso de pentostatina intravenosa com uma alta dose de ciclofosfamida oral.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-pentostatin-761-0-1825-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Pirimetamina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Ponatinib

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Primidona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Rifampicina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Ritonavir

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida, risco de toxicidade (indução do metabolismo hepático, aumento da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Roflumilaste

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de roflumilaste com agentes imunossupressores não foi adequadamente estudado. Devido à falta de experiência clínica o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado, ou o tratamento existente deve ser interrompido, em doentes a fazer terapia com agentes imunossupressores e em doentes com doenças infecciosas agudas (exceto carcinoma basocelular ou doenças imunológicas severas).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-roflumilast-761-0-3303-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Rufinamida

Tipo2/Grau2

Rufinamida pode diminuir modestamente ou moderadamente as concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos de fármacos que sejam substrato do CYP450 3A4. O mecanismo é aumento do metabolismo através da indução da isoenzima CYP450 3A4. Durante a coadministração de rufinamida com fármacos que sejam substratos do CYP450 3A4 é recomendado que os doentes sejam monitorizados por 2 semanas quando a rufinamida for adicionada ou retirada da terapia ou tiver sido aumentada a dose. Pode ser necessário o ajuste da dose se uma interação for suspeita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-rufinamide-761-0-3013-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Ruxolitinib

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-ruxolitinib-761-0-3352-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Secucinumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Sertralina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Sirolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração de sirolimus ou tacrolimus com outros fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4 pode resultar numa elevação das concentrações plasmáticas dos macrólidos imunossupressores e/ou fármacos coadministrados. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição competitiva da atividade do CYP450 3A4. Embora dados clínicos estejam em falta deve ser considerada a possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados. A resposta farmacológica e/ou níveis plasmáticos de fármacos devem ser monitorizados mais atentamente sempre que um macrólido imunossupressor seja adicionado ou retirado da terapia e a dose ajustada se necessário. A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos).

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide>

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-sirolimus-761-0-2069-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Sorafenib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir os níveis de metabolitos ativos de ciclofosfamida e a eficácia (inibição do metabolismo hepático, diminuição da formação de metabolitos ativos).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Tacrolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração de sirolimus ou tacrolimus com outros fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4 pode resultar numa elevação das concentrações plasmáticas dos macrólidos imunossupressores e/ou fármacos coadministrados. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição competitiva da atividade do CYP450 3A4. Embora dados clínicos estejam em falta deve ser considerada a possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados. A resposta farmacológica e/ou níveis plasmáticos de fármacos devem ser monitorizados mais atentamente sempre que um macrólido imunossupressor seja adicionado ou retirado da terapia e a dose ajustada se necessário. A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-tacrolimus-761-0-2142-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Talidomida

Tipo2/Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifactorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprotéticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-thalidomide-761-0-2176-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Talimogene laherparepvec

Tipo1/Grau1

Talimogene laherparepvec é um vírus herpes simplex vivo atenuado. A administração durante a terapia imunossupressora ou antineoplásica está associada a um risco de uma séria infeção herpética disseminada devido à replicação do vírus na presença de um sistema imunitário debilitado. A coadministração está contraindicada. O tratamento com laherparepvec talimogene pode ter de ser adiado até a terapia imunossupressora ser descontinuada e o sistema imunológico do doente tiver recuperado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-talimogene-laherparepvec-761-0-3701-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Tamoxifeno

Tipo2/Grau2

A coadministração de tamoxifeno com ciclofosfamida pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas. O mecanismo para esta interação não está delineado. Os doentes devem ser monitorizados clínica e laboratorialmente relativamente ao desenvolvimento de efeitos tromboembólicos. Algumas autoridades sugerem que deve ser considerada anticoagulação profilática ou terapia antiplaquetária se a ciclofosfamida for coadministrada com tamoxifeno.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-tamoxifen-761-0-2145-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Teriflunomida

Tipo2/Grau1

O uso de teriflunomida com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infecções. Devido ao prolongado tempo de eliminação da teriflunomida uma interação pode ocorrer mesmo quando os agentes hematotóxicos são iniciados depois da descontinuação da teriflunomida. É recomendada a monitorização atenta para o desenvolvimento de uma infecção se a teriflunomida for usada em doentes que estão atualmente ou recentemente a receber outros agentes imuno ou mielossupressores, e vice-versa. Devem ser avaliadas as plaquetas, leucócitos, hemoglobina ou hematócrito no início e regularmente ao longo da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-teriflunomide-761-0-3417-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Tinzaparina

Tipo2/Grau2

A ciclofosfamida aumenta o efeito da tinzaparina através de um mecanismo desconhecido. Devido aos efeitos trombocitopénicos da ciclofosfamida, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-34214#3>

Ciclofosfamida/Tiotepa

Tipo2/Grau1

A tiotepa pode intensificar a toxicidade de outros agentes alquilantes (ou radiação) em vez de intensificar a resposta terapêutica. Não é aconselhável a combinação de agentes de quimioterapia com o mesmo mecanismo de ação. Se estes agentes têm de ser usados um a seguir ao outro é importante que a recuperação do primeiro agente seja completa, como é indicado pela contagem de leucócitos, antes da terapia com o segundo agente ser instituída.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-thiotepa-761-0-2185-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Tocilizumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis do metabolito ativo de ciclofosfamida, o risco de toxicidade (metabolismo hepático alterado; tocilizumab pode inibir a diminuição das enzimas do CYP450 induzida pelas citocinas inflamatórias resultando numa indução relativa das enzimas quando o tratamento é iniciado e inibição quando é descontinuado).

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Topotecano

Tipo2/Grau2

O uso de topotecano com outros agentes citotóxicos pode resultar numa maior mielossupressão devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos. Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. A função da medula óssea deve ser atentamente monitorizada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-topotecan-761-0-2217-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Trabectedina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado de qualquer um destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Trametinib

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado de qualquer um destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Trastuzumab

Tipo2/Grau2

O uso concomitante ou no passado de qualquer um destes agentes pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizada a função cardíaca.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Trazodona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Ustecinumab

Tipo2/Grau2

A administração de ustecinumab com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infecções. O ustecinumab pode causar mielossupressão severa e prolongada, linfopenia e infecções oportunistas. O risco pode aumentar teoricamente se for coadministrada com outra terapia imunossupressora. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta para o desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos tanto durante e após a descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-ustekinumab-761-0-3175-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Valganciclovir

Tipo2/Grau2

O uso de valganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e a severidade da toxicidade hematológica devido aos efeitos aditivos farmacodinâmicos. Valganciclovir não deve ser combinado com outros agentes mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. A redução da dose de um ou dos dois fármacos pode ser necessária. O doente deve ser monitorizado em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-valganciclovir-761-0-2285-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Varfarina

Tipo2/Grau2

Ciclofosfamida pode aumentar ou diminuir a atividade anticoagulante da varfarina através de um mecanismo desconhecido. Como em alguns casos o efeito anticoagulante da varfarina aumentou marcadamente depois da descontinuação da ciclofosfamida, alguns especialistas especularam que a ciclofosfamida estimula o metabolismo hepático da varfarina. De acordo com esta sugestão a descontinuação da ciclofosfamida pode diminuir o metabolismo, aumentar os níveis plasmáticos e o efeito plasmático da varfarina. Os anticoagulantes orais podem interagir com a ciclofosfamida de modo similar. A monitorização atenta do INR durante a coadministração e depois da descontinuação é recomendada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-warfarin-761-0-2311-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Vedolizumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Venlafaxina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Verapamil

Tipo2/Grau2

Foi notificado que a terapêutica com ciclofosfamida prejudica a absorção intestinal do verapamil administrado oralmente. É recomendada a monitorização da redução do efeito terapêutico.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm

Ciclofosfamida/Vinorelbina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-vinorelbine-761-0-2302-0.html?professional=1>

Ciclofosfamida/Vortioxetina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia e outros efeitos adversos (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o sódio.

<https://online.epocrates.com/drugs/200804/cyclophosphamide/Drug-Interactions>

Ciclofosfamida/Zidovudina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/2008/cyclophosphamide>

Fluorouracilo

Fluorouracilo/Ácido Fólico

Tipo2/Grau1

A coadministração com ácido fólico pode potenciar os efeitos farmacológicos do 5-fluorouracilo (5-FU). O mecanismo exato de interação é desconhecido. É aconselhada precaução se o 5-FU ou qualquer dos seus profármacos (ex:capecitabina) for prescrito com ácido fólico. Pode ser necessária uma dose menor do 5-FU. Os doentes devem ser monitorizados atentamente para potencial toxicidade do 5-FU como neutropenia, trombocitopenia, estomatite, hemorragia gastrointestinal, diarreia severa, vômitos, reações cutâneas e neuropatia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/calcium-folic-acid-ginger-pyridoxine-with-fluorouracil-3431-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ácido micofenólico

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infeções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37300&tipo_doc=rcm

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Adalimumab

Tipo2/Grau1

O uso de antagonistas do fator de necrose tumoral com imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Os doentes devem ser atentamente monitorizados para o despiste de infeções. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até cinco meses, a monitorização deve continuar durante este período de tempo.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200309086865/anx_6865_pt.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/adalimumab-with-fluorouracil-102-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Aldesleucina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aldesleukin-with-fluorouracil-112-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Alemtuzumab

Tipo2/Grau2

O uso de alemtuzumab com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. É recomendado que a dose unitária de alemtuzumab não exceda 30mg e que a dose cumulativa semanal não exceda os 90mg, já que doses mais elevadas estão associadas a um aumento de incidência de pancitopenia. É recomendado a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alemtuzumab-with-fluorouracil-115-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Alopurinol

Tipo2/Grau2

A administração concomitante de alopurinol reduz a eficácia e a toxicidade do fluorouracilo.

<http://www.interaccionesdemedicamentos.info/fluorouracilo>

Fluorouracilo/Anacina

Tipo2/Grau2

O uso de antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados a doentes imunodeprimidos, ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anakinra-with-fluorouracil-205-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Antitrombina III

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da antitrombina III através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopénicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Azatioprina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante da azatioprina com outros agentes mielossupressores ou mielotóxicos pode resultar em toxicidade hematológica aditiva e aumento do risco de infeções, por isso deve ser evitado sempre que possível. É necessária a monitorização clínica e laboratorial relativamente a toxicidade hematológica se a coadministração for necessária. Como a azatioprina é um fármaco de ação lenta, pode ocorrer mielossupressão tardia e os efeitos podem persistir mesmo depois do fármaco ter sido descontinuado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/azathioprine-with-fluorouracil-296-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical

Tipo1/Grau1

A coadministração pode diminuir a resposta imune, aumentando o risco de infeção disseminada por BCG.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bcg-with-fluorouracil-324-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Belatacept

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Belimumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Bendamustina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bendamustine-with-fluorouracil-2823-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Bivalirudina

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da bivalirudina através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopénicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Bleomicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bleomycin-with-fluorouracil-398-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Brivudina

Tipo1/Grau1

É contraindicado o uso concomitante com 5-fluorouracilo (incluindo também as suas preparações tópicas ou os profármacos, como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou outras 5-fluoropirimidinas, como a flucitosina. Esta interação, que conduz a uma toxicidade aumentada das fluoropirimidinas, é potencialmente fatal. Brivudina, através do seu principal metabolito, bromoviniluracilo (BVU), exerce uma acção inibitória irreversível sobre a dihidropirimidina desidrogenase (DPD), uma enzima que regula o metabolismo de ambos os nucleosídeos naturais (ex: timidina) e dos fármacos derivados da pirimidina como o 5-fluorouracilo (5-FU). Em consequência da inibição da enzima resulta a sobreexposição e o aumento de toxicidade do 5-FU. Deve ser mantido um intervalo mínimo de 4 semanas entre a administração do fluorouracilo e da brivudina.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33686&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Bussulfano

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/busulfan-with-fluorouracil-442-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Canacinumab

Tipo2/Grau2

O uso de um antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados a doentes imunodeprimidos, ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/canakinumab-with-fluorouracil-3151-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Capecitabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/capecitabine-with-fluorouracil-490-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Carboplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/carboplatin-with-fluorouracil-525-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Carmustina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/carmustine-with-fluorouracil-528-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Carvedilol

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo é um inibidor forte do CYP2C9 e pode aumentar a concentração do carvedilol especialmente a concentração do enantiómero S-carvedilol. A terapia deve ser monitorizada.
<http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?21/23/21887?source=HISTORY#F8100851>

Fluorouracilo/Celecoxib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de celecoxib, risco de efeitos adversos (metabolismo hepático inibido). É aconselhada precaução.
<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Certolizumab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores devem ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/certolizumab-with-fluorouracil-2828-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Cetuximab

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de fluorouracilo parenteral ou capecitabina com cetuximab pode aumentar a frequência de isquémia do miocárdio (enfarte e insuficiência cardíaca congestiva) e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé). Os doentes a receber tratamento com cetuximab e outros antineoplásicos devem ser monitorizados relativamente a efeitos adversos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cetuximab-with-fluorouracil-572-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ciclofosfamida

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-fluorouracil-761-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ciprofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1819&tipo_doc=rcm
<https://www.drugs.com/drug-interactions/ciprofloxacin-with-fluorouracil-672-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Cisplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cisplatin-with-fluorouracil-678-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Citrato de gálio (67Ga)

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de certos medicamentos (ex: citarabina, fluorouracilo, metotrexato e ferro) pode causar o deslocamento do citrato de gálio dos locais de ligação das proteínas plasmáticas e interferir com os resultados dos testes.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-gallium-citrate-ga-67-1113-0-1154-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Cladribina

Tipo2/Grau2

O uso de cladribina com outros agentes imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. É aconselhado cuidado quando a cladribina é administrada em doentes que tenham recentemente recebido ou estejam a receber tratamento com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores e vice-versa. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cladribine-with-fluorouracil-684-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Clofarabina

Tipo2/Grau2

Como o fígado é um órgão alvo da toxicidade da clofarabina o uso concomitante com outros agentes potencialmente hepatotóxicos pode aumentar o risco de dano hepático. A coadministração destes dois fármacos deve ser evitada sempre que possível. A função hepática deve ser monitorizada durante a administração de clofarabina.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/clofarabine-with-fluorouracil-698-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Cloreto de estrôncio

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e de cloreto de estrôncio pode ter efeitos mielossuppressores aditivos. Os doentes devem ser monitorizados para a excessiva supressão da medula óssea durante o tratamento com cloreto de estrôncio. Pode ser necessária uma redução de doses.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-strontium-89-chloride-1113-0-2115-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Clozapina

Tipo1/Grau1

A coadministração de clozapina com outros agentes que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou a severidade da toxicidade hematológica. O uso concomitante de clozapina com outros agentes que têm um potencial conhecido de causar agranulocitose ou suprimir a medula óssea é contraindicado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clozapine-with-fluorouracil-709-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Dabigatranato etexilato

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito do dabigatranato etexilato através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopênicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Dacarbazina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dacarbazine-with-fluorouracil-772-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Dalteparina sódica

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da dalteparina sódica através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopênicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Decitabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/decitabine-with-fluorouracil-790-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Deferriprona

Tipo2/Grau1

A coadministração de deferriprona com outros fármacos que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou severidade da toxicidade hematológica, devendo geralmente ser evitado. Caso contrário, é recomendada a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) se a coadministração for necessária. A CAN deve ser medida antes do início da terapia com deferriprona e semanalmente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/deferiprone-with-fluorouracil-3348-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Denosumab

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de agentes imunossupressores ou mielossupressores com denosumab pode aumentar o risco de infeções sérias. O denosumab liga-se e inibe o ligante ativador do receptor do fator nuclear kappa Beta (NF-kB), que é expresso em linfócitos T e B ativados e nos gânglios linfáticos. Assim, o denosumab pode aumentar o risco de infeções. É aconselhada precaução se o denosumab tiver de ser usado concomitantemente com agentes imuno ou mielossupressores. A necessidade para a terapia continuada de denosumab deve ser avaliada quando uma infeção séria ocorre durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/denosumab-with-fluorouracil-3238-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Dexrazoxano

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhado cuidado e a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Docetaxel

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/docetaxel-with-fluorouracil-920-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Diclofenac

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o nível ou efeito do diclofenac inibindo o metabolismo hepático pela CYP2C9/10. A coadministração deve ser feita com precaução e monitorização. Não deve ser excedida a dose de 50mg de diclofenac duas vezes por dia.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Dicloreto de rádio (223Ra)

O uso concomitante de depressores da medula óssea e dicloreto de rádio pode ter um efeito mielossupressor aditivo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à supressão excessiva da medula óssea durante o tratamento. Podem ser necessárias reduções de doses.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-radium-223-dichloride-1113-0-3474-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Digoxina

Tipo2/Grau2

É aconselhada a monitorização dos níveis de digoxina. A coadministração com um regime de quimioterapia pode diminuir os níveis de digoxina e eficácia (absorção diminuída devido endotélio intestinal danificado).

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Dissulfiram

Tipo2/Grau2

Disulfiram pode aumentar a eficácia do 5-fluorouracilo.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47560&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Doxorrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/doxorubicin-with-fluorouracil-938-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Elotuzumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção (efeitos aditivos).

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Enoxaparina sódica

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da enoxaparina sódica através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopênicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Epirrubicina

Tipo2/Grau2

Em associação com outras substâncias mielossupressoras, é necessário um ajuste posológico. A terapêutica concomitante ou radiação anterior pode implicar uma redução da dosagem. A cardiotoxicidade das antraciclínicas pode ser aumentada.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45077&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Etanercept

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/etanercept-with-fluorouracil-1031-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Etoposido

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/etoposide-with-fluorouracil-1057-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Fenilbutirato de sódio

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia de fenilbutirato de sódio (efeito antagonístico). Deve ser vigiado o nível de amónia.
<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Fenitoína

Tipo2/Grau2

Os doentes que tomam fenitoína concomitantemente com capecitabina ou fluorouracilo devem ser monitorados regularmente para deteção de aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína devido à inibição da enzima CYP2C9.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29573&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Filgrastim

Tipo2/Grau2

Tendo em conta a sensibilidade das células mieloides em rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. É aconselhada precaução.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31690&tipo_doc=rcm
<https://www.drugs.com/drug-interactions/filgrastim-with-fluorouracil-1090-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Fingolimod

Tipo2/Grau1

Não devem ser administradas conjuntamente terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário. É recomendado um hemograma antes de iniciar o tratamento com fingolimod se não estiver disponível um recente (nos últimos 6 meses). Como o fingolimod permanece na corrente sanguínea por até 2 meses depois da última dose é recomendada a monitorização do hemograma durante este período.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fingolimod-with-fluorouracil-3264-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Fludarabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fludarabine-with-fluorouracil-1098-0-1113-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Fondaparinux sódico

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da fondaparinux sódico através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopénicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.
<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Ganciclovir

Tipo2/Grau2

O uso de ganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e severidade de toxicidade hematológica devido a efeitos farmacodinâmicos aditivos. O ganciclovir não deve ser combinado com outros fármacos mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. Pode ser necessária a redução das doses de um ou dos dois fármacos, e os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de efeitos severos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-ganciclovir-1113-0-1157-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Gemcitabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-gemcitabine-1113-0-1164-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Golimumab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-golimumab-1113-0-3128-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Heparina

Tipo2/Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da heparina através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopénicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.
<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Hidroclorotiazida

Tipo2/Grau2

A mielossupressão induzida pelos antineoplásicos pode ser prolongada se coadministrada com uma tiazida. O mecanismo é desconhecido. As tiazidas têm sido associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável uma terapia antihipertensiva alternativa. O estado hematológico deve ser atentamente monitorizado em doentes que recebem esta combinação.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-hydralazine-hydrochlorothiazide-1113-0-1254-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Hidroxicarbamida

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-hydroxyurea-1113-0-1302-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Idarrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-idarubicin-1113-0-1315-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Idelalisib

Tipo2/Grau2

O risco e/ou severidade da diarreia pode aumentar quando o idelalisib é usado com outros agentes que causam diarreia por isso deve ser evitado sempre que possível. Os doentes devem ser monitorizados para o possível desenvolvimento de diarreia ou colite durante o tratamento e a dose deve ser ajustada ou interrompida se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-idelalisib-1113-0-3546-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ifosfamida

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-ifosfamide-1113-0-1318-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Imatinib

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-imatinib-1113-0-1321-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Indapamida

Tipo2/Grau2

A mielossupressão induzida pelos antineoplásicos pode ser prolongada se coadministrada com uma tiazida. O mecanismo é desconhecido. As tiazidas têm sido associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável uma terapia antihipertensiva alternativa. O estado hematológico deve ser atentamente monitorizado em doentes que recebem esta combinação.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-indapamide-1113-0-1327-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Infliximab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-infliximab-1113-0-1336-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Interferão alfa-2a

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-interferon-alfa-2a-1113-0-1354-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Interferão alfa-2b

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-interferon-alfa-2b-1113-0-1355-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Interferão beta-1a

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (efeitos aditivos). É aconselhada precaução e monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Interferão beta-1b

Tipo2/Grau2

A coadministração de beta interferões com outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de lesão hepática. Os testes da função hepática devem ser monitorizados em intervalos regulares.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dacarbazine-with-interferon-beta-1b-772-0-1361-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Isoniazida

Tipo2/Grau2

Isoniazida pode aumentar a eficácia do 5-fluorouracilo.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47560&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Lacosamida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis de lacosamida, risco de efeitos adversos (inibição do metabolismo hepático). É aconselhada precaução na presença de comprometimento renal ou hepático, considerar a diminuição da dose de lacosamida.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Leflunomida

Tipo2/Grau1

O uso de leflunomida com outros agentes imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. O uso recente, concomitante, ou sequencial (sem o período de washout recomendado para a leflunomida) de outros agentes conhecidos por induzirem hepatotoxicidade pode potenciar o risco de dano hepático associado à leflunomida. Devido à semelhança de eliminação prolongada do metabolito ativo, uma interação pode ocorrer quando estes agentes forem iniciados depois da descontinuação do tratamento. As enzimas hepáticas, bilirrubina, a contagem de plaquetas, leucócitos e hemoglobina ou hematócrito devem ser avaliadas no início e regularmente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-leflunomide-1113-0-1440-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Lesinurad

Tipo2/Grau2

Fluorouracilo pode aumentar os níveis de lesinurad ou o seu efeito inibindo o metabolismo do CYP2C9/10. Deve-se monitorizar a terapia.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Levofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-levofloxacin-1113-0-1457-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Lexidronamato de samário (153Sm)

Tipo1/Grau1

Tendo em conta o potencial de efeitos aditivos a nível da medula óssea, o tratamento não deve ser instituído em simultâneo com quimioterapia. Lexidronamato de samário (153Sm) está contraindicado em doentes que tenham feito quimioterapia num período precedente de 6 semanas. Deve-se evitar a coadministração de quimioterapia a não ser que os benefícios superem os riscos. O lexidronamato de samário (153Sm) não deve ser administrado enquanto a medula óssea não tenha recuperado.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-samarium-sm-153-lexidronam-1113-0-2043-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Melfalano

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-melphalan-1113-0-1550-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Metolazona

Tipo2/Grau2

A mielossupressão induzida pelos antineoplásicos pode ser prolongada se coadministrada com uma tiazida. O mecanismo é desconhecido. As tiazidas têm sido associadas a discrasias sanguíneas. É aconselhável uma terapia antihipertensiva alternativa. O estado hematológico deve ser atentamente monitorizado em doentes que recebem esta combinação.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-metolazone-1113-0-1614-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Metotrexato

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-methotrexate-1113-0-1590-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Mercaptopurina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-mercaptopurine-1113-0-1565-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Metronidazol

Tipo2/Grau2

A coadministração com um nitroimidazol pode aumentar a toxicidade do 5-fluorouracilo (5-FU). O mecanismo proposto envolve a redução da *clearance* de 5-FU na presença de nitroimidazóis. Dado o seu potencial para aumentar a toxicidade o 5-fluorouracilo e os seus pró-fármacos, capecitabina e tegafur, não devem ser usados com nitroimidazóis a não ser que o benefício ultrapasse os riscos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-metronidazole-1113-0-1617-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Micofenolato de mofetil

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infecções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50461&tipo_doc=rcm

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Mitomomicina

Tipo2/Grau1

Uma síndrome hemolítica urémica (SHU) de progressão lenta, exacerbada por transfusões sanguíneas, tem sido associada à terapêutica de longa duração com fluorouracilo em associação com mitomicina-C. Uma SHU pode ser fatal até 50% dos doentes afetados. O mecanismo de interação e a incidência são desconhecidos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados com hemogramas frequentes e regulares, e devem ser controlados os níveis de ureia plasmática (BUN) e de creatinina. O tratamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de hemólise intravascular, proteinúria e aumento da ureia plasmática.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29573&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-mitomycin-1113-0-1642-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Mitoxantrona

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-mitoxantrone-1113-0-1644-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Moxifloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-moxifloxacin-1113-0-1659-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Natalizumab

Tipo1/Grau1

A utilização concomitante de outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas com natalizumab pode aumentar o risco de infecções, incluindo infecções oportunistas, pelo que é contraindicado. Os doentes com um historial de tratamento com medicamentos imunossupressores correm um risco maior de ter leucoencefalopatia multifocal progressiva. Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossupressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. Os médicos têm de avaliar cada caso individualmente, de modo a determinar se existem indícios de um estado imunocomprometido antes de iniciar o tratamento com natalizumab.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

Fluorouracilo/Nelarabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-nelarabine-1113-0-1699-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Norfloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-norfloxacin-1113-0-1731-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-ofloxacin-1113-0-1741-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Olaparib

Tipo2/Grau2

Os estudos clínicos de olaparib em associação com outros medicamentos antineoplásicos indicam uma potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressora. A dose recomendada de olaparib em monoterapia não é adequada para a associação com outros medicamentos antineoplásicos. Portanto, recomenda-se precaução caso estes fármacos sejam administrados concomitantemente com olaparib e a monitorização dos doentes deve ser cuidadosa. Devem ser realizados hemogramas no início da terapia e mensalmente.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_pt.pdf

Fluorouracilo/Ospemifeno

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar os níveis plasmáticos de ospemifeno e o risco de efeitos adversos (inibição do metabolismo hepático). Evitar a coadministração.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Oxaliplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-oxaliplatin-1113-0-1760-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Panitumumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco e a severidade de diarreia relacionada com a quimioterapia (toxicidade aditiva). Deve-se evitar a coadministração de panitumumab com IFL (irinotecano, bólus fluorouracilo, leucovorina).

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Pegfilgrastim

Tipo2/Grau2

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica, o pegfilgrastim deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o pegfilgrastim foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante do pegfilgrastim com agentes quimioterapêuticos não foi estudada em doentes.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf

Fluorouracilo/Pemetrexedo

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-pemetrexed-1113-0-1809-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Pentostatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-pentostatin-1113-0-1825-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Pirfenidona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco e a severidade da diarreia relacionada com a quimioterapia (toxicidade aditiva). Deve-se evitar a coadministração com um inibidor moderado ou forte do CYP1A2.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Pirimetamina

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Roflumilaste

Tipo2/ Grau2

O uso concomitante de roflumilaste com agentes imunossuppressores não foi adequadamente estudado. Devido à falta de experiência clínica o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado, ou o tratamento existente deve ser interrompido, em doentes com a fazer terapia com agentes imunossuppressores e em doentes com doenças infecciosas agudas (exceto carcinoma basocelular ou doenças imunológicas severas).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-roflumilast-1113-0-3303-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ruxolitinib

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-ruxolitinib-1113-0-3352-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Secucinumab

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Siltuximab

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Sirolimus

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Sorafenib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com sorafenib pode alterar as concentrações plasmáticas de fluorouracilo. Tanto um aumento (21-47%) como uma diminuição (10%) na exposição sistémica de fluorouracilo (AUC) foram observadas. O mecanismo de interação não foi descrito. É aconselhada precaução. Os doentes devem ser monitorizados atentamente para a alteração da eficácia ou toxicidade potencial do fluorouracilo como leucopenia, trombocitopenia, estomatite, esofagofaringite, ulceração gastrointestinal ou hemorragia, e diarreia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-sorafenib-1113-0-2101-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Talidomida

Tipo2/ Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifatorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprolifáticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-thalidomide-1113-0-2176-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Talimogene laherparepvec

Tipo1/ Grau1

Talimogene laherparepvec é um vírus herpes simplex vivo atenuado. A administração durante a terapia imunossupressora ou antineoplásica está associada a um risco de uma séria infeção herpética disseminada devido à replicação do vírus na presença de um sistema imunitário debilitado. A coadministração está contraindicada. O tratamento com laherparepvec talimogene pode ter de ser adiado até a terapia imunossupressora ser descontinuada e o sistema imunológico do doente recuperar.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-talimogene-laherparepvec-1113-0-3701-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Temozolomida

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-temozolomide-1113-0-2154-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Teriflunomida

Tipo2/ Grau1

O uso de teriflunomida com outros agentes imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. Devido ao prolongado tempo de eliminação da teriflunomida uma interação pode ocorrer mesmo quando os agentes hematotóxicos são iniciados depois da descontinuação da teriflunomida. É recomendada a monitorização atenta para o desenvolvimento de uma infeção se a teriflunomida é usada em doentes que estão atualmente ou recentemente a receber outros agentes imuno ou mielossuppressores, e vice-versa. Devem ser avaliadas as plaquetas, leucócitos, hemoglobina ou hematócrito no início e regularmente ao longo da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-teriflunomide-1113-0-3417-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Tiotepa

Tipo2/ Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-thiotepa-1113-0-2185-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Tinidazol

Tipo2/ Grau2

A coadministração com um nitroimidazol pode aumentar a toxicidade do 5-fluorouracilo (5-FU). O mecanismo proposto envolve a redução da *clearance* de 5-FU na presença de nitroimidazóis. Dado o seu potencial para aumentar a toxicidade o 5-fluorouracilo e os seus profármacos, capecitabina e tegafur, não devem ser usados com nitroimidazóis a não ser que o benefício ultrapasse os riscos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-tinidazole-1113-0-2198-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Tinzaparina

Tipo2/ Grau2

O fluorouracilo aumenta o efeito da tinzaparina através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopénicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. É necessária precaução e monitorização.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

Fluorouracilo/Topotecano

Tipo2/ Grau2

O uso de topotecano com outros agentes citotóxicos pode resultar numa maior mielossupressão devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos. Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. A função da medula óssea deve ser atentamente monitorizada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-topotecan-1113-0-2217-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Ustecinumab

Tipo2/ Grau2

A administração de ustecinumab com outros fármacos imunossuppressores ou mielossuppressores pode aumentar o risco de infeções. O ustecinumab pode causar mielossupressão severa e prolongada, linfopenia e infeções oportunistas. O risco pode aumentar teoricamente se for coadministrada com outra terapia imunossupressora. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta para o desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos tanto durante e após a descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-ustekinumab-1113-0-3175-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Valganciclovir

Tipo2/ Grau2

O uso de valganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e a severidade da toxicidade hematológica devido aos efeitos aditivos farmacodinâmicos. Valganciclovir não deve ser combinado com outros agentes mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. A redução da dose de um ou dos dois fármacos pode ser necessária. O doente deve ser monitorizado em relação o desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-valganciclovir-1113-0-2285-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Varfarina

Tipo2/Grau1

O fluorouracilo aumenta o efeito da varfarina através de um mecanismo de interação não específico. Devido aos efeitos trombocitopênicos do fluorouracilo, um risco adicional de hemorragia foi observado em doentes que recebiam concomitantemente anticoagulantes. O aumento do índice internacional normalizado (INR) ou do tempo de protrombina (PT) podem ocorrer passados alguns dias depois do início da quimioterapia e continuar gradualmente passados alguns meses e mesmo depois de interromper a quimioterapia. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante a terapia concomitante. O INR ou o PT devem ser verificados frequentemente e as dosagens de anticoagulante ajustadas de acordo, particularmente depois do início ou descontinuação da terapia com fluorouracilo ou capecitabina em doentes que estão estabilizados com o seu regime anticoagulante.

<http://reference.medscape.com/drug/adrucil-fluorouracil-342092#3>

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-warfarin-1113-0-2311-0.html?professional=1>

Fluorouracilo/Vedolizumab

Tipo2/Grau1

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (efeitos aditivos). Evitar a coadministração.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Fluorouracilo/Vinorelbina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. A vinorelbina em associação com 5-fluorouracilo/ácido folínico pode induzir mucosite grave. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-vinorelbine-1113-0-2302-0.html?professional=1>

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47560&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Xipamida

Tipo2/Grau2

Risco de toxicidade medular aumentada, particularmente a redução dos granulócitos.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2738&tipo_doc=rcm

Fluorouracilo/Zidovudina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/10204/fluorouracil/Drug-Interactions>

Hidroxiureia

Hidroxiureia/Abatacept

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (toxicidade aditiva).

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Ácido micofenólico

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infeções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37300&tipo_doc=rcm

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Adalimumab

Tipo2/Grau1

O uso de antagonistas do fator de necrose tumoral com imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Os doentes devem ser atentamente monitorizados para o despiste de infeções. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até cinco meses, a monitorização deve continuar durante este período de tempo.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200309086865/anx_6865_pt.pdf

Hidroxiureia/Aldesleucina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aldesleukin-with-hydroxyurea-112-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Alemtuzumab

Tipo2/Grau2

O uso de alemtuzumab com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. É recomendado que a dose unitária de alemtuzumab não exceda 30mg e que a dose cumulativa semanal não exceda os 90mg, já que doses mais elevadas estão associadas a um aumento de incidência de pancitopenia. É recomendado a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alemtuzumab-with-hydroxyurea-115-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Alopurinol

Tipo2/Grau2

A combinação pode aumentar o risco de mielossupressão.

<http://reference.medscape.com/drug/droxia-hydra-hydroxyurea-342100#3>

Hidroxiureia/Anacinra

Tipo2/Grau2

O uso de um antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados a doentes imunodeprimidos, ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anakinra-with-hydroxyurea-205-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Azatictidina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Azatioprina

Tipo2/Grau2

O uso concomitante da azatioprina com outros agentes mielossupressores ou mielotóxicos pode resultar em toxicidade hematológica aditiva e aumento do risco de infeções, por isso deve ser evitado sempre que possível. É necessária a monitorização clínica e laboratorial relativamente a toxicidade hematológica se a coadministração for necessária. Como a azatioprina é um fármaco de ação lenta, pode ocorrer mielossupressão tardia e os efeitos podem persistir mesmo depois do fármaco ter sido descontinuado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/azathioprine-with-hydroxyurea-296-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravesical

Tipo1/Grau1

A coadministração está contraindicada pois pode diminuir a resposta imune, aumentando o risco de infeção disseminada por BCG.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Bendamustina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bendamustine-with-hydroxyurea-2823-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Belimumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (toxicidade aditiva). Evitar coadministração.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Bleomicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/bleomycin-with-hydroxyurea-398-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Blinatumomab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Brentuximab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Bussulfano

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/busulfan-with-hydroxyurea-442-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Cabazitaxel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Canacinumab

Tipo2/Grau2

O uso de um antagonista do recetor de interleucina-1 (IL-1) com outros imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeção. A segurança e eficácia dos antagonistas da IL-1 em doentes imunodeprimidos ainda não foi estabelecida. Até existir mais informação disponível, os antagonistas do recetor da IL-1 não devem ser administrados em doentes imunodeprimidos, ou devem ser prescritos com muito cuidado. Os antagonistas da interleucina-1 devem ser descontinuados se ocorrer neutropenia ou uma infeção séria.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/canakinumab-with-hydroxyurea-3151-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Capecitabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/capecitabine-with-hydroxyurea-490-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Carboplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/carboplatin-with-hydroxyurea-525-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Carmustina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/carmustine-with-hydroxyurea-528-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Certolizumab

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/certolizumab-with-hydroxyurea-2828-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Ciclofosfamida

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide-with-hydroxyurea-761-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Ciprofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/ciprofloxacin-with-hydroxyurea-672-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Cisplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cisplatin-with-hydroxyurea-678-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Citarabina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Cladribina

Tipo2/Grau2

O uso de cladribina com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. É aconselhado cuidado quando a cladribina é administrada em doentes que tenham recentemente recebido ou estejam a receber tratamento com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores e vice-versa. É recomendado a monitorização clínica e laboratorial em relação ao desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos durante e depois da descontinuação da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cladribine-with-hydroxyurea-684-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Clofarabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/clofarabine-with-hydroxyurea-698-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Cloramubicol

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Cloreto de estrôncio

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e cloreto de estrôncio podem ter efeitos mielossupressores aditivos. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à excessiva supressão da medula óssea durante o tratamento com cloreto de estrôncio. Podem ser necessárias reduções de dose dos outros depressores da medula óssea.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-strontium-89-chloride-1302-0-2115-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Clozapina

Tipo1/Grau1

A coadministração de clozapina com outros agentes que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou a severidade da toxicidade hematológica. O uso concomitante de clozapina com outros agentes que têm um potencial conhecido de causar agranulocitose ou suprimir a medula óssea é contraindicado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clozapine-with-hydroxyurea-709-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Dacarbazina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dacarbazine-with-hydroxyurea-772-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Daratumumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Dasatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Decitabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/decitabine-with-hydroxyurea-790-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Deferriprona

Tipo2/Grau1

A administração de deferriprona com outros fármacos que possam causar neutropenia ou agranulocitose pode aumentar o risco e/ou severidade da toxicidade hematológica, devendo geralmente ser evitado. Caso contrário, é recomendada a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) se a coadministração for necessária. A CAN deve ser medida antes do início da terapia com deferriprona e semanalmente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/deferiprone-with-hydroxyurea-3348-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Denosumab

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de agentes imunossupressores ou mielossupressores com denosumab pode aumentar o risco de infeções sérias. O denosumab liga-se e inibe o ligante ativador do receptor do fator nuclear kappa Beta (NF-kB), que é expresso em linfócitos T e B ativados e nos gânglios linfáticos. Assim, o denosumab pode aumentar o risco de infeções. É aconselhada precaução se o denosumab tiver de ser usado concomitantemente com agentes imuno ou mielossupressores. A necessidade para a terapia continuada de denosumab deve ser avaliada quando uma infeção séria ocorre durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/denosumab-with-hydroxyurea-3238-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Dexrazoxano

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada precaução e monitorização do hemograma completo.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Dicloreto de rádio (223Ra)

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de depressores da medula óssea e dicloreto de rádio pode ter um efeito mielossupressor aditivo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente à supressão excessiva da medula óssea durante o tratamento. Podem ser necessárias reduções de doses.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-radium-223-dichloride-1302-0-3474-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Didanosina

Tipo2/Grau1

A hidroxycarbamida pode aumentar a ação antirretroviral dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a didanosina e a estavudina. A hidroxycarbamida inibe a síntese do ADN do VIH e a sua replicação diminuindo a quantidade de desoxinucleótidos intracelulares. A hidroxycarbamida também pode aumentar os efeitos secundários potenciais dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a hepatotoxicidade, a pancreatite e a neuropatia periférica

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31905&tipo_doc=rcm

Hidroxiureia/Dinutuximab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Docetaxel

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/docetaxel-with-hydroxyurea-920-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Doxorrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/doxorubicin-with-hydroxyurea-938-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Elotzumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infeção séria (toxicidade aditiva).

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Epirrubicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/epirubicin-with-hydroxyurea-996-0-1302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Eribulina

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada precaução e monitorização do hemograma completo.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Escitalopram

Tipo2/Grau2

A combinação pode aumentar o risco de mielossupressão.

<http://reference.medscape.com/drug/droxia-hydra-hydroxyurea-342100#3>

Hidroxiureia/Estavudina

Tipo2/Grau2

A hidroxiureia pode aumentar a ação antirretroviral dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a didanosina e a estavudina. A hidroxiureia inibe a síntese do ADN do VIH e a sua replicação diminuindo a quantidade de desoxinucleótidos intracelulares. A hidroxiureia também pode aumentar os efeitos secundários potenciais dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa como a hepatotoxicidade, a pancreatite e a neuropatia periférica.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31905&tipo_doc=rcm

Hidroxiureia/Estramustina

Tipo2/Grau2

A combinação pode aumentar o risco de mielossupressão.

<http://reference.medscape.com/drug/droxia-hydra-hydroxyurea-342100#3>**Hidroxiureia/Etanercept**

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/etanercept-with-hydroxyurea-1031-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Etoposido**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/etoposide-with-hydroxyurea-1057-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Filgrastim**

Tipo2/Grau2

Tendo em conta a sensibilidade das células mieloides em rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31690&tipo_doc=rcm<https://www.drugs.com/drug-interactions/filgrastim-with-hydroxyurea-1090-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Fingolimod**

Tipo2/Grau1

Não devem ser administradas conjuntamente terapêuticas imunomoduladoras, imunossupressoras e antineoplásicas devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário. É recomendado um hemograma antes de iniciar o tratamento com fingolimod se não estiver disponível um recente (nos últimos 6 meses). Como o fingolimod permanece na corrente sanguínea por até 2 meses depois da última dose é recomendada a monitorização do hemograma durante este período.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf<https://www.drugs.com/drug-interactions/fingolimod-with-hydroxyurea-3264-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Fludarabina**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fludarabine-with-hydroxyurea-1098-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Fluorouracilo**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluorouracil-with-hydroxyurea-1113-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Ganciclovir**

Tipo2/Grau2

O uso de ganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e severidade de toxicidade hematológica devido a efeitos farmacodinâmicos aditivos. O ganciclovir não deve ser combinado com outros fármacos mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. Pode ser necessária a redução das doses de um ou dos dois fármacos, e os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de efeitos severos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ganciclovir-with-hydroxyurea-1157-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Gemcitabina**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/gemcitabine-with-hydroxyurea-1164-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Golimumab**

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/golimumab-with-hydroxyurea-3128-0-1302-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Ibritumomab**

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>**Hidroxiureia/Ibrutinib**

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>**Hidroxiureia/Idarubicina**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-idarubicin-1302-0-1315-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Idelalisib**

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>**Hidroxiureia/Ifosfamida**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-ifosfamide-1302-0-1318-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Imatinib**

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-imatinib-1302-0-1321-0.html?professional=1>**Hidroxiureia/Infliximab**

Tipo2/Grau1

A administração de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Infeções sérias e sépsis, incluindo mortes, foram reportadas com a administração de antagonistas do TNF, particularmente em doentes que faziam terapia imunossupressora concomitante. Os doentes que fazem terapia com um antagonista do TNF isoladamente ou concomitantemente com fármacos imunossupressores ou mielossupressores devem de ser monitorizados atentamente para o possível desenvolvimento de infeções.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-infliximab-1302-0-1336-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Interferão alfa-2a

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-interferon-alfa-2a-1302-0-1354-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Interferão alfa-2b

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-interferon-alfa-2b-1302-0-1355-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Interferão beta-1a

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada precaução e monitorização do hemograma completo.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Interferão gama-1b

Tipo2/Grau

A combinação pode aumentar o risco de mielossupressão. É aconselhada precaução e monitorização da terapia.
<http://reference.medscape.com/drug/droxia-hydra-hydroxyurea-342100#3>

Hidroxiureia/Irinotecano

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização do hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Leflunomida

Tipo2/Grau1

O uso de leflunomida com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Devido ao prolongado tempo de eliminação do metabolito ativo da leflunomida, uma interação pode ocorrer mesmo quando os agentes hematotóxicos são iniciados depois da descontinuação da leflunomida. É recomendada a monitorização atenta para o desenvolvimento de uma infeção se a leflunomida for usada em doentes que estão atualmente ou recentemente a receber outros agentes imuno ou mielossupressores e vice-versa.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-leflunomide-1302-0-1440-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Lenalidomida

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização do hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Levofloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-levofloxacin-1302-0-1457-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Lexidronamato de samário (153Sm)

Tipo1/Grau1

Tendo em conta o potencial de efeitos aditivos a nível da medula óssea, o tratamento não deve ser substituído em simultâneo com quimioterapia. Lexidronamato de samário (153Sm) está contraindicado em doentes que tenham feito quimioterapia num período precedente de 6 semanas. Deve-se evitar a coadministração de quimioterapia a não ser que os benefícios superem os riscos. O lexidronamato de samário (153Sm) não deve ser administrado enquanto a medula óssea não tiver recuperado.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-samarium-sm-153-lexidronam-1302-0-2043-0.html?professional=1>
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf

Hidroxiureia/Melfalano

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-melphalan-1302-0-1550-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Mercaptopurina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-mercaptopurine-1302-0-1565-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Metotrexato

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial para a toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-methotrexate-1302-0-1590-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Micofenolato de mofetil

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão, desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, especialmente da pele, infeções, sépsis (efeito aditivo). É aconselhada precaução e monitorização da toxicidade.
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50461&tipo_doc=rcm
<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Mitomicina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-mitomycin-1302-0-1642-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Mitoxantrona

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potencializar o risco e a severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-mitoxantrone-1302-0-1644-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Moxifloxacina

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-moxifloxacin-1302-0-1659-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Natalizumab

Tipo1/Grau1

A utilização concomitante de outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas com natalizumab pode aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas, pelo que é contraindicado. Os doentes com um historial de tratamento com medicamentos imunossupressores correm um risco maior de ter leucoencefalopatia multifocal progressiva. Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossupressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. Os médicos têm de avaliar cada caso individualmente, de modo a determinar se existem indícios de um estado imunocomprometido antes de iniciar o tratamento com natalizumab.
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

Hidroxiureia/Nelarabina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-nelarabine-1302-0-1699-0.html?professional=1>
https://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf

Hidroxiureia/Norfloxacin

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-norfloxacin-1302-0-1731-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Obinutuzumab

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de imunossupressão e mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Ofatumumab

Tipo2/Grau

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). É aconselhada a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/230/hydroxyurea>

Hidroxiureia/Ofloxacin

Tipo2/Grau2

Dados limitados sugerem que a quimioterapia com agentes antineoplásicos pode reduzir a concentração plasmática das quinolonas (antibióticos orais). O mecanismo proposto é a diminuição da absorção das quinolonas devido à alteração da mucosa intestinal pela quimioterapia antineoplásica. Durante o uso concomitante com quimioterapia a resposta do doente à terapia com quinolonas deve ser monitorizada e a dose de antibiótico ajustada de acordo, se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-ofloxacin-1302-0-1741-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Olaparib

Tipo2/Grau2

Os estudos clínicos de olaparib em associação com outros medicamentos antineoplásicos indicam uma potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressora. A dose recomendada de olaparib em monoterapia não é adequada para a associação com outros medicamentos antineoplásicos. Portanto, recomenda-se precaução caso estes fármacos sejam administrados concomitantemente com olaparib e a monitorização dos doentes deve ser cuidadosa. Devem ser realizados hemogramas no início da terapia e mensalmente.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_pt.pdf

Hidroxiureia/Oxaliplatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-oxaliplatin-1302-0-1760-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Paclitaxel

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Pegfilgrastim

Tipo2/Grau2

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, o pegfilgrastim deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o pegfilgrastim foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante do pegfilgrastim com agentes quimioterapêuticos não foi estudada em doentes.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf

Hidroxiureia/Peginterferão alfa-2a

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão; pode aumentar o risco de toxicidade vascular cutânea em doentes com doenças mieloproliferativas (sobreposição da toxicidade; mecanismo desconhecido). É aconselhada precaução e a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Peginterferão alfa-2b

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão; pode aumentar o risco de toxicidade vascular cutânea em doentes com doenças mieloproliferativas (sobreposição da toxicidade; mecanismo desconhecido). É aconselhada precaução e a monitorização do hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Pemetrexedo

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-pemetrexed-1302-0-1809-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Pentostatina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-pentostatin-1302-0-1825-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Pirimetamina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Pomalidomida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Ponatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (efeitos aditivos). Deve ser monitorizado o hemograma.

<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Roflumilaste

Tipo2/Grau2

O uso concomitante de roflumilaste com agentes imunossupressores não foi adequadamente estudado. Devido à falta de experiência clínica o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado, ou o tratamento existente deve ser interrompido, em doentes com a fazer terapia com agentes imunossupressores e em doentes com doenças infecciosas agudas (exceto carcinoma basocelular ou doenças imunológicas severas).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-roflumilast-1302-0-3303-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Ruxolitinib

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-ruxolitinib-1302-0-3352-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Secucinumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infecção séria (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.
<https://online.epocrates.com/drugs/153704/fludarabine/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Siltuximab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infecção séria (efeitos aditivos). É aconselhada precaução.
<https://online.epocrates.com/drugs/153704/fludarabine/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Talidomida

Tipo2/Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exacto é desconhecido mas provavelmente é multifactorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprolifáticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-thalidomide-1302-0-2176-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Talimogene laherparepvec

Tipo1/Grau1

Talimogene laherparepvec é um vírus herpes simplex vivo atenuado. A administração durante a terapia imunossupressora ou antineoplásica está associada a um risco de uma séria infecção herpética disseminada devido à replicação do vírus na presença de um sistema imunitário debilitado. A coadministração está contraindicada. O tratamento com laherparepvec talimogene pode ter de ser adiado até a terapia imunossupressora ser descontinuada e o sistema imunológico do doente tiver recuperado.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-talimogene-laherparepvec-1302-0-3701-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Temozolomida

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-temozolomide-1302-0-2154-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Teriflunomida

Tipo2/Grau1

O uso de teriflunomida com outros agentes imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. Devido ao prolongado tempo de eliminação da teriflunomida uma interação pode ocorrer mesmo quando os agentes hematotóxicos são iniciados depois da descontinuação da teriflunomida. É recomendada a monitorização atenta para o desenvolvimento de uma infecção se a teriflunomida for usada em doentes que estejam atualmente ou recentemente a receber outros agentes imuno ou mielossupressores, e vice-versa. Devem ser avaliadas as plaquetas, leucócitos, hemoglobina ou hematócrito no início e regularmente ao longo da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-teriflunomide-1302-0-3417-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Tiotepa

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-thiotepa-1302-0-2185-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Tocilizumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infecção séria (toxicidade aditiva).
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Topotecano

Tipo2/Grau2

O uso de topotecano com outros agentes citotóxicos pode resultar numa maior mielossupressão devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos. Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. A função da medula óssea deve ser atentamente monitorizada.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-topotecan-1302-0-2217-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Trabectedina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Ustecinumab

Tipo2/Grau2

A administração de ustecinumab com outros fármacos imunossupressores ou mielossupressores pode aumentar o risco de infeções. O ustecinumab pode causar mielossupressão severa e prolongada, linfopenia e infeções oportunistas. O risco pode aumentar teoricamente se for coadministrada com outra terapia imunossupressora. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial atenta para o desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos severos tanto durante e após a descontinuação da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-ustecinumab-1302-0-3175-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Valganciclovir

Tipo2/Grau2

O uso de valganciclovir com outros agentes potencialmente mielotóxicos pode aumentar o risco e a severidade da toxicidade hematológica devido aos efeitos aditivos farmacodinâmicos. Valganciclovir não deve ser combinado com outros agentes mielotóxicos a não ser que os benefícios antecipados ultrapassem os potenciais riscos. A redução da dose de um ou dos dois fármacos pode ser necessária. O doente deve ser monitorizado em relação o desenvolvimento de efeitos adversos hematológicos durante e depois da descontinuação da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-valganciclovir-1302-0-2285-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Vedolizumab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de infecção séria (efeitos aditivos). Evitar a coadministração.
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Vinblastina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Vincristina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Hidroxiureia/Vinorelbina

Tipo2/Grau2

A administração concomitante ou sequencial de múltiplos agentes antineoplásicos pode potenciar o risco e severidade de toxicidade aditiva, como a imunossupressão e mielotoxicidade. É recomendada uma monitorização clínica e laboratorial atenta da toxicidade hematológica e não hematológica. Podem ser necessários ajustes da dose.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/hydroxyurea-with-vinorelbine-1302-0-2302-0.html?professional=1>

Hidroxiureia/Zidovudina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de mielossupressão (toxicidade aditiva). Deve ser monitorizado o hemograma.
<https://online.epocrates.com/drugs/23004/hydroxyurea/Drug-Interactions>

Letrozol**Letrozol/Aprepitant**

Tipo2/Grau2

A administração de aprepitant ou o seu pró-fármaco, fosaprepitant, pode aumentar a concentração plasmática de agentes quimioterápicos que são primeiramente metabolizados pelo CYP 450 3A4, por isso é recomendado cuidado. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance*, devido à inibição da actividade do CYP450 3A4, pelo aprepitant. No geral, o efeito do

apreipitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 espera-se que seja maior quando estes são administrados oralmente do que intravenosamente, e pode ser alterada após administração prolongada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/apreipitant-with-letrozole-226-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Bexaroteno

Tipo2/Grau2

A coadministração com bexaroteno pode diminuir a concentração plasmática de fármacos que sejam principalmente metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é o aumento da *clearance* devido à indução da atividade do CYP450 3A4 pelo bexaroteno, particularmente com dosagens superiores a 300mg/m²/dia. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o bexaroteno for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bexarotene-with-letrozole-378-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Boceprevir

Tipo2/Grau2

Boceprevir é um inibidor potente do CYP3A4. Medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A4 podem ter uma exposição aumentada quando administrados com boceprevir, o que pode aumentar ou prolongar as suas reações terapêuticas e adversas. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o boceprevir for adicionado ou retirado da terapia.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/boceprevir-with-letrozole-3323-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Bosentano

Tipo2/Grau2

A coadministração com bosentano pode diminuir a concentração plasmática de fármacos que sejam substratos das isoenzimas CYP450 2C9 e/ou 3A4. O mecanismo é a *clearance* acelerada devido à indução dessas isoenzimas pelo bosentano. Deve ser considerada a possibilidade de diminuição da resposta terapêutica de fármacos que sejam substrato do CYP450 2C9 e/ou 3A4 quando forem coadministrados com bosentano. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o bosentano for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bosentan-with-letrozole-403-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Cilostazol

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e/ou 2C19 pode aumentar a concentração plasmática do cilostazol e ou dos seus metabolitos farmacologicamente ativos, que são substratos destas isoenzimas. A possibilidade de efeitos farmacológicos prolongados e/ou aumentados do cilostazol deve ser considerada. A monitorização clínica e laboratorial é aconselhada sempre que um inibidor do CYP450 3A4 e/ou 2C19 for adicionado ou retirado da terapia e o ajuste da dose se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cilostazol-with-letrozole-668-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Citalopram

Tipo2/Grau1

A coadministração com inibidores do CYP450 2C19 pode aumentar a concentração plasmática do citalopram, que é parcialmente metabolizado pela isoenzima. Dado o risco dose dependente do prolongamento do intervalo QT, a dose de citalopram não deve exceder 20mg/dia quando prescrito com outros inibidores do CYP450 2C19 com o letrozol. Devem ser consideradas alternativas quando possível e a hipocalcemia ou a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento com citalopram e periodicamente monitorizados.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/citalopram-with-letrozole-679-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Clobazam

Tipo2/Grau2

A coadministração de clobazam com inibidores do CYP450 2C19 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas do seu metabolito ativo, N-desmetilclobazam, que é principalmente metabolizado por esta isoenzima. Os ajustes da dose do clobazam podem ser necessários quando coadministrado com um inibidor forte ou moderado do CYP450 2C19.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clobazam-with-letrozole-3350-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Clopidogrel

Tipo2/Grau1

A coadministração com inibidores do CYP450 2C19 pode reduzir a eficácia do clopidogrel, cujo efeito antiplaquetário é dependente em parte da bioativação pela isoenzima a um metabolito farmacologicamente ativo. Com base nos dados existentes, os doentes tratados com clopidogrel devem evitar a coadministração com fármacos que sejam inibidores do CYP450 2C19, como o letrozol.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clopidogrel-with-letrozole-705-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Dabrafenib

Tipo2/Grau2

A coadministração com dabrafenib pode diminuir as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam principalmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e/ou 2C9. Dabrafenib demonstrou *in vitro* ser um indutor destas isoenzimas. O início da indução é provável que ocorra depois de 3 dias de dose repetida com dabrafenib; contudo pode ser observada uma inibição transitória das isoenzimas durante os primeiros dias de tratamento. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o dabrafenib for adicionado ou retirado da terapia. Reduções significativas das concentrações plasmáticas e perda de eficácia podem ocorrer com substratos sensíveis do CYP450 3A4 ou 2C9. Devem ser consideradas alternativas a estes fármacos se possível.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dabrafenib-with-letrozole-3475-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Darunavir

Tipo2/Grau2

A coadministração com darunavir pode aumentar a concentração plasmática de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo darunavir. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o darunavir for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/darunavir-with-letrozole-786-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Dasatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com dasatinib pode aumentar a concentração plasmática de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo dasatinib que é um inibidor tempo dependente da isoenzima. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o dasatinib for adicionado ou retirado da terapia. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o dasatinib for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dasatinib-with-letrozole-787-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Desferriroxo

Tipo2/Grau2

A coadministração com desferriroxo pode diminuir a concentração plasmática de fármacos que sejam principalmente metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto pode envolver a indução do CYP450 3A4 pelo desferriroxo. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o desferriroxo for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/deferasirox-with-letrozole-791-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Dronedarona

Tipo2/Grau2

A coadministração com dronedarona pode aumentar a concentração plasmática de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 2D6, CYP450 3A4 e/ou transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P). O mecanismo é a diminuição do metabolismo através destas vias devido à inibição pela dronedarona. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que a dronedarona for adicionada ou retirada da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dronedaronone-with-letrozole-3147-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Efavirenz

Tipo2/Grau2

A coadministração com efavirenz pode diminuir a concentração plasmática de fármacos que sejam principalmente metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto pode envolver a indução do CYP450 3A4 pelo efavirenz. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o efavirenz for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/efavirenz-with-letrozole-963-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Escitalopram

Tipo2/Grau1

A coadministração com inibidores do CYP450 2C19 pode aumentar a concentração plasmática do escitalopram, que é parcialmente metabolizado pela isoenzima. A resposta farmacológica do escitalopram deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um inibidor do CYP450 2C19 for adicionado ou retirado da terapia, e a dose de escitalopram ajustada se necessário. Isto pode ser particularmente importante nos doentes que estejam a receber a maior dosagem.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/escitalopram-with-letrozole-1013-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Estradiol

Tipo2/Grau2

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/estradiol-with-letrozole-1019-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Estramustina

Tipo2/Grau2

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase

<https://www.drugs.com/drug-interactions/estramustine-with-letrozole-1026-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Etinilestradiol

Tipo2/Grau2

Teoricamente os medicamentos que contenham estrogénio contrariam o efeito farmacológico dos inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama dependente de hormonas. Os inibidores da aromatase induzem um estado de privação de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da inibição da conversão de androgénios a estrogénios no tecido adrenal e ovariano. O uso de produtos com estrogénio deve ser evitado durante a terapia com um inibidor da aromatase.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ethinyl-estradiol-with-letrozole-1039-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Etravirina

Tipo2/Grau2

A etravirina é um indutor fraco do CYP3A4. A administração concomitante de etravirina com medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A4 pode conduzir a uma diminuição das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que por sua vez pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf

<https://www.drugs.com/drug-interactions/etravirine-with-letrozole-2793-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Fosaprepitant

Tipo2/Grau2

A coadministração com aprepitant ou o seu profármaco, fosaprepitant, pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes quimioterapêuticos que sejam metabolizados principalmente pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo aprepitant. Em geral o efeito do aprepitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 é esperado ser maior quando os substratos são administrados oralmente. Deve ser considerado o potencial para aumento de toxicidade sistémica destes agentes. O uso crónico e contínuo de aprepitant na prevenção de náuseas e vômitos não é recomendado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fosaprepitant-with-letrozole-2862-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Idelalisib

Tipo2/Grau2

A coadministração com idelalisib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato do CYP450 3A4. O idelalisib mostrou ser um potente inibidor desta isoenzima. O idelalisib deve ser geralmente evitado com fármacos que sejam principalmente metabolizados com CYP450 3A4, particularmente aqueles com um intervalo terapêutico estreito. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o idelalisib for adicionado ou retirado da terapia se a coadministração for necessária.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/idelalisib-with-letrozole-3546-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Ivacaftor

Tipo2/Grau2

A coadministração com ivacaftor pode aumentar a concentração plasmática de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 3A4 e/ou do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P). O mecanismo é a diminuição da *clearance* através da inibição destas vias pelo ivacaftor e o seu metabolito farmacologicamente ativo M1. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o ivacaftor for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ivacaftor-with-letrozole-3371-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Lapatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com lapatinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 2C8, CYP450 3A4 e/ou transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-p). O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição destas vias pelo lapatinib. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que o lapatinib for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lapatinib-with-letrozole-1436-0-1443-0.html?professional=1>

Letrozol/Mifepristona

Tipo2/Grau2

Com base em dados *in vitro*, a coadministração com mifepristona pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pela mifepristona. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que a mifepristona for adicionada ou retirada da terapia. Como a mifepristona é eliminada lentamente do corpo podem ser observadas interações por um longo período de tempo depois da descontinuação (aproximadamente 2-3 semanas se a mifepristona for administrada cronicamente até ao steady state).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-mifepristone-1443-0-1630-0.html?professional=1>

Letrozol/Netupitant + Palonossetrom

Tipo2/Grau2

A coadministração de netupitant pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam principalmente metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo netupitant e o seu metabolito desmetil. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o netupitant for adicionado ou retirado da terapia. O efeito inibitório do netupitant relativamente ao CYP450 3A4 pode durar vários dias.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-netupitant-palonosetron-1443-0-3566-0.html?professional=1>

Letrozol/Nilotinib

Tipo2/Grau2

Com base em dados *in vitro*, a coadministração com nilotinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P) e/ou das isoenzimas CYP450 2D6, CYP450 3A4 ou UGT1A1. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através da inibição destas vias pelo nilotinib. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o nilotinib for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-nilotinib-1443-0-2785-0.html?professional=1>

Letrozol/Oxcarbapentina

Tipo2/Grau2

A coadministração com oxcarbapentina pode diminuir as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a aceleração da *clearance* devido à indução da atividade do CYP450 3A4 pela oxcarbapentina. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que a oxcarbapentina for adicionada ou retirada da terapia. Quando se inicia o tratamento ou se muda a dosagem pode demorar 2-3 semanas para atingir o nível correspondente de indução. Do mesmo modo, espera-se que a indução diminua gradualmente nas 2 a 3 semanas seguintes à descontinuação da oxcarbapentina.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-oxcarbapentine-1443-0-1765-0.html?professional=1>

Letrozol/Pirfenidona

Tipo2/Grau2

A coadministração com inibidores moderados ou potentes do CYP450 2C9, 2C19, 2D6, e/ou 2E1 pode aumentar a concentração plasmática de pirfenidona. O uso concomitante de pirfenidona com inibidores moderados ou potentes do CYP450 2C9, 2C19, 2D6, e/ou 2E1 deve ser evitado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-pirfenidone-1443-0-3569-0.html?professional=1>

Letrozol/Rufinamida

Tipo2/Grau2

Rufinamida pode diminuir modestamente ou moderadamente as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico de fármacos que sejam substratos do CYP450 3A4. O mecanismo é o aumento do metabolismo pela indução das enzimas CYP450 3A4. Durante o tratamento concomitante com rufinamida e fármacos que sejam substratos do CYP450 3A4 é recomendado que os doentes sejam monitorizados por 2 semanas quando a rufinamida for adicionada ou retirada da terapia ou depois do aumento da dose. Os ajustes da dose do fármaco coadministrado podem ser necessários se uma interação for suspeita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-rufinamide-1443-0-3013-0.html?professional=1>

Letrozol/Sirolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração de sirolimus ou tacrolimus com outros fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4 pode resultar numa elevação das concentrações plasmáticas dos imunossuppressores macrólidos e/ou dos fármacos coadministrados. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição competitiva da atividade do CYP450 3A4. A

resposta farmacológica e/ou os níveis plasmáticos devem ser monitorizados mais atentamente sempre que um imunossupressor macróido ou outro substrato do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e as doses ajustadas se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-sirolimus-1443-0-2069-0.html?professional=1>

Letrozol/Tacrolimus

Tipo2/Grau2

A coadministração de sirolimus ou tacrolimus com outros fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4 pode resultar numa elevação das concentrações plasmáticas dos imunossuppressores macróidos e/ou dos fármacos coadministrados. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição competitiva da atividade do CYP450 3A4. A resposta farmacológica e/ou os níveis plasmáticos devem ser monitorizados mais atentamente sempre que um imunossupressor macróido ou outro substrato do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e as doses ajustadas se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-tacrolimus-1443-0-2142-0.html?professional=1>

Letrozol/Talidomida

Tipo2/Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifatorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprotéticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-thalidomide-1443-0-2176-0.html?professional=1>

Letrozol/Tamoxifeno

Tipo2/Grau2

A utilização de tamoxifeno em associação com um inibidor da aromatase como terapêutica adjuvante não mostrou um aumento da eficácia em comparação com tamoxifeno em monoterapia. Além disso, a administração concomitante de tamoxifeno com letrozol demonstrou reduzir substancialmente as concentrações plasmáticas de letrozol. A administração concomitante de letrozol com tamoxifeno deve ser evitada.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8256&tipo_doc=rcm

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3326&tipo_doc=rcm

Letrozol/Telaprevir

Tipo2/Grau2

A coadministração com telaprevir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo telaprevir. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriados sempre que o telaprevir for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-telaprevir-1443-0-3328-0.html?professional=1>

Letrozol/Telitromicina

Tipo2/Grau2

A coadministração com telitromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo telitromicina. Ajustes de dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas sempre que a telitromicina for adicionada ou retirada da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/letrozole-with-telithromycin-1443-0-2151-0.html?professional=1>

Letrozol/Tibolona

Tipo1/Grau1

A tibolona aumenta o risco de cancro da mama recorrente em mulheres que fazem terapia com um inibidor da aromatase, por isso a coadministração não é recomendada.

Preston CL. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2015. London, UK: Pharmaceutical Press; 2015

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5142&tipo_doc=rcm

Letrozol/Tocilizumab

Tipo2/Grau2

A expressão de enzimas hepáticas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como a IL-6, que estimulam a inflamação crónica. Assim, a expressão do CYP450 pode ser invertida quando se introduz uma potente terapêutica inibidora das citocinas, tal como o tocilizumab. Ao iniciar ou interromper tratamento com tocilizumab, os doentes que tomam medicamentos ajustados individualmente e metabolizados via CYP450 3A4 devem ser monitorizados, pois pode haver necessidade de aumento de doses para manter o efeito terapêutico. Dada a longa semivida (t1/2) de eliminação, o efeito de tocilizumab na atividade enzimática do CYP450 pode persistir durante várias semanas após a interrupção da terapêutica.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf

http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?15/14/15598?source=see_link#F187257

Leuprorrelina

Leuprorrelina/Acarbose

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/acarbose-with-lupron-9-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Acetazolamida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Adenosina

Tipo2/Grau2

Adenosina induziu arritmia *torsade de pointes* em doentes com síndrome de prolongamento do intervalo QT preexistente. Teoricamente a coadministração de adenosina com agentes que possam prolongar o intervalo QT pode aumentar o risco. O mecanismo não foi estabelecido, mas pode envolver o efeito depressor da adenosina no nóculo sinusal e atrioventricular. A adenosina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrer severa bradicardia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/adenosine-with-lupron-105-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Albuterol (salbutamol)

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que podem prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/albuterol-with-lupron-109-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Alfuzosina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alfuzosin-with-lupron-119-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Alogliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alogliptin-with-lupron-3448-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Amiodarona

Tipo2/Grau1

A amiodarona pode causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita, devendo ser evitada a menos que os benefícios antecipados ultrapassem os riscos. É recomendada precaução e a monitorização clínica caso o uso concomitante seja necessário.

<http://www.drugs.com/drug-interactions/amiodarone-with-doxorubicin-167-0-938-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Amitriptilina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/amitriptyline-with-lupron-168-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Anagrelida

Tipo2/Grau1

Anagrelida pode causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de anagrelida com outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT deve ser evitada. Os doentes que fazem terapia com anagrelida devem fazer um exame cardiovascular, incluindo eletrocardiograma, antes do início do tratamento e devem ser monitorizados para possíveis efeitos cardiovasculares durante o tratamento. Antes do tratamento a hipocalcémia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas e os eletrólitos devem ser monitorizados periodicamente durante a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/anagrelide-with-lupron-204-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Anfotericina B

Tipo2/Grupo2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcémia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Apomorfina

Tipo2/Grupo2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/apomorphine-with-lupron-224-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Aripiprazol

Tipo2/Grau2

É incerto se o aripiprazol provoca prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo. A monitorização com um ECG pode ser aconselhada em alguns casos como em doentes com um historial de arritmias cardíacas, prolongamento do intervalo QT congénito ou história familiar do mesmo.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aripiprazole-with-lupron-233-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Arteméter+Lumefantrina

Tipo2/Grau1

Arteméter-lumefantrina pode causar prolongamento do intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que prolongam o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Deve ser evitada a coadministração de arteméter-lumefantrina com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. É aconselhado cuidado quando estes fármacos são administrados a seguir ao tratamento com arteméter-lumefantrina devido ao longo tempo de meia-vida da lumefantrina (3-6 dias).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/artemether-lumefantrine-with-lupron-3129-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Asenapina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/asenapine-with-lupron-3168-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Atomoxetina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/atomoxetine-with-lupron-275-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Azitromicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/azithromycin-with-lupron-300-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Bedaquilina

Tipo2/Grau1

A bedaquilina pode causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Antes de iniciar a terapia com bedaquilina deve ser monitorizado o electrocardiograma e os eletrólitos séricos, incluindo potássio, magnésio e cálcio. Durante o tratamento deve ser feita uma monitorização periódica.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bedaquiline-with-lupron-3439-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Betametasona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcémia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Bisacodilo

Tipo2/Grau2

A administração de um agente de limpeza intestinal bem como o abuso de certos laxantes pode aumentar o risco de arritmia ventricular, particularmente *torsades de pointes*, em doentes tratados fármacos que prolonguem o intervalo QT. A dose e duração recomendada dos laxantes não deve excedida.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bisacodyl-with-lupron-2395-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Bosutinib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bosutinib-with-lupron-3416-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Brometo de umeclidínio + Vilanterol

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que podem prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-umeclidinium-vilanterol-1445-2072-3505-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Budesonida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcémia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Canagliflozina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/canagliflozin-with-lupron-3465-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Ceritinib

Tipo2/Grau1

Ceritinib pode causar um prolongamento do intervalo QT concentração dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. ECG e os eletrólitos séricos, incluindo o potássio, magnésio e cálcio devem ser monitorizados antes de iniciar o tratamento com ceritinib e durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ceritinib-with-lupron-3527-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Ciprofloxacina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ciprofloxacin-with-lupron-672-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Citalopram

Tipo1/Grau1

O citalopram demonstrou causar prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Não foram efetuados estudos de interação farmacocinéticos ou farmacodinâmicos entre o citalopram e outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, mas não pode ser excluído um efeito aditivo. Deste modo, a administração concomitante de citalopram e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT está contraindicada.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45137&tipo_doc=rcm

Leuprorrelina/Claritromicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clarithromycin-with-lupron-685-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Clomipramina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clomipramine-with-lupron-702-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Cloroquina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/chloroquine-with-lupron-593-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Clozapina

Tipo2/Grau1

Clozapina tem o potencial de prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os eletrólitos séricos, incluindo o potássio, magnésio e cálcio devem ser monitorizados antes de iniciar o tratamento com clozapina e durante o tratamento. Deve ser corrigida alguma anormalidade antes do início da terapia com clozapina. Ajustes de dose podem ser necessários se ocorrer algum efeito adverso excessivo.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clozapine-with-lupron-709-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Crizotinib

Tipo2/Grau1

Crizotinib pode causar um prolongamento do intervalo QT concentração dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. ECG e os eletrólitos séricos, incluindo o potássio, magnésio e cálcio devem ser monitorizados antes de iniciar o tratamento com crizotinib e durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/crizotinib-with-lupron-3342-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Cabozantinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (privação de androgénio prolonga o intervalo QT; efeitos aditivos). Monitorizar o ECG e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/crizotinib-with-lupron-3342-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Carboplatina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Cetoconazol

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ketoconazole-with-lupron-1412-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Cisplatina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Dapagliflozina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dapagliflozin-with-lupron-3506-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Dasatinib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados

relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dasatinib-with-lupron-787-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Degarrelix

Tipo2/Grau2

A leuprorrelina aumenta a toxicidade do degarrelix através do prolongamento do intervalo QT. Aumenta o risco de *torsades de pointes*.

<http://reference.medscape.com/drug/lupron-leuprolide-342221#3>

Leuprorrelina/Dexametasona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocaliemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Dinutuximab

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (hipocaliemia, outras anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Doxorrubicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/doxorubicin-with-lupron-938-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Dronedarona

Tipo1/Grau1

Dronedarona pode causar um prolongamento do intervalo QT concentração dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de dronedarona com outros fármacos que podem causar um prolongamento do intervalo QT é considerado contraindicado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/dronedrone-with-lupron-3147-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Droperidol

Tipo1/Grau1

O uso de droperidol foi associado ao prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, outras arritmias sérias e morte súbita. Os medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT não deverão ser administrados concomitantemente com o droperidol.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42388&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/droperidol-with-lupron-944-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Efedrina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeitos aditivos). Deve-se avaliar o benefício e o risco da terapia a longo prazo com um agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Eliglustato

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeitos aditivos). Deve-se avaliar o benefício e o risco da terapia a longo prazo com um agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Empagliflozina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/empagliflozin-with-lupron-3548-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Epirubicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/epirubicin-with-lupron-996-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Eribulina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/eribulin-with-lupron-3284-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Eritromicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/erythromycin-with-lupron-1009-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Escitalopram

Tipo1/Grau1

Não foram efetuados estudos de interação farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de escitalopram em combinação outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, mas não pode ser excluído um efeito aditivo. Deste modo, a administração concomitante de escitalopram e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT está contraindicada.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34878&tipo_doc=rcm

Leuprorrelina/Exenatido

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/exenatide-with-lupron-1061-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Fingolimod

Tipo2/Grau1

Devido aos seus significativos efeitos bradicardizantes, o risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmia *torsade de pointes* pode aumentar durante o início do tratamento com fingolimod em doentes que recebem fármacos que prolonguem o intervalo QT. A monitorização atenta é recomendada durante o início do tratamento com fingolimod em doentes que recebam fármacos que possam prolongar o intervalo QT.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fingolimod-with-lupron-3264-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Flecainida

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/flecainide-with-lupron-1094-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Fluconazol

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluconazole-with-lupron-1096-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Flufenazina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluphenazine-with-lupron-1118-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Fluoxetina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/fluoxetine-with-lupron-1115-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Formoterol

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que podem prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/formoterol-with-lupron-1136-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Furosemida

Tipo2/Grupo2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Glimepirida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/glimepiride-with-lupron-1176-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Glipizida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/glipizide-with-lupron-1179-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Granisetrom

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/granisetron-with-lupron-1197-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Halofantrina

Tipo1/Grau1

Halofantrina pode causar um prolongamento dose dependente do intervalo QT nas doses terapêuticas recomendadas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de halofantrina com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT é considerada contraindicada. É recomendado fazer a um ECG antes do início da terapia e monitorizar o ritmo cardíaco durante e por 8-12 horas depois de completada a terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/halofantrine-with-lupron-1229-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Haloperidol

Tipo2/Grau1

Uma vez que foi observado prolongamento do intervalo QT durante o tratamento com haloperidol, aconselha-se precaução nos doentes com fármacos que reconhecidamente prolonguem o intervalo QT. O risco de prolongamento do intervalo QT e/ou arritmias ventriculares pode estar aumentado com doses mais elevadas ou por via parentérica, especialmente administração intravenosa. A monitorização contínua do ECG deve ser feita para o prolongamento do intervalo QT e para disritmias cardíacas sérias se haloperidol for administrado por via intravenosa.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4114&tipo_doc=rcm

Leuprorrelina/Hidroclorotiazida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Hidrocortisona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Hidróxido de magnésio

Tipo2/Grau2

A administração de um agente de limpeza intestinal bem como o abuso de certos laxantes pode aumentar o risco de arritmia ventricular, particularmente *torsades de pointes*, em doentes tratados com fármacos que prolonguem o intervalo QT. A dose e duração recomendada dos laxantes não der excedida.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-magnesium-hydroxide-1445-2072-1513-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Hidroxyzina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica prolonga o intervalo QT, efeito aditivo). Deve ser monitorizado o ECG.

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Idarubicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/idarubicin-with-lupron-1315-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Imipramina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos. É aconselhado cuidado no tratamento a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/imipramine-with-lupron-1323-0-1445-2072.html?professional=1>

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Indacaterol

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que podem prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/indacaterol-with-lupron-3333-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Indapamida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica prolonga o intervalo QT, efeitos aditivos, hipocalcemia, outras anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Insulina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/insulin-with-lupron-1340-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Isradipina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica prolonga o intervalo QT, efeitos aditivos). É aconselhado cuidado no tratamento a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Ivabradina

Tipo2/Grau1

A utilização concomitante de ivabradina com medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT deve ser evitada porque o prolongamento do intervalo QT pode ser exacerbado pela redução da frequência cardíaca. Se a combinação for necessária, impõe-se cuidadosa monitorização cardíaca.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf

Leuprorrelina/Lactulose

Tipo2/Grau2

A administração de um agente de limpeza intestinal bem como o abuso de certos laxantes pode aumentar o risco de arritmia ventricular, particularmente *torsades de pointes*, em doentes tratados com fármacos que prolonguem o intervalo QT. A dose e duração recomendada dos laxantes não deve ser excedida. Os doentes tratados com lactulose por mais de 6 meses devem ser monitorizados periodicamente relativamente ao desequilíbrio eletrolítico.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lactulose-with-lupron-1427-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Lapatinib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lapatinib-with-lupron-1436-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Lenvatinib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lenvatinib-with-lupron-3604-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Levofloxacina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/levofloxacin-with-lupron-1457-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Linagliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/linagliptin-with-lupron-3322-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Lítio

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lithium-with-lupron-1477-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Loperamida

Tipo2/Grau2

O uso de doses de loperamida superiores às recomendadas foi associado com efeitos adversos cardíacos, incluindo síncope, paragem cardíaca e arritmia relacionada com o prolongamento do intervalo QT. Nestas circunstâncias a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares como *torsade de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/loperamide-with-lupron-1482-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Lopinavir + Ritonavir

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados

relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lopinavir-ritonavir-with-lupron-1484-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Loxapina

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (loxapina pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Lurasidona

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (loxapina pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Maprotilina

Tipo2/ Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-maprotiline-1445-2072-1527-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Mefloquina

Tipo2/ Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-mefloquine-1445-2072-1546-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Metadona

Tipo2/ Grau1

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e *Torsades de pointes* durante o tratamento com metadona, particularmente em doses elevadas (> 100 mg/dia). A metadona deve ser administrada com precaução em doentes com risco de desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT, por exemplo no caso de tratamento concomitante com substâncias que têm um potencial de prolongamento do intervalo QT. Em caso de tratamento concomitante com substâncias que têm um potencial de prolongamento do intervalo QT, recomenda-se a monitorização por ECG anterior ao tratamento com metadona, seguido de outro ECG na estabilização da dose.

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55701&tipo_doc=rcm

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-methadone-1445-2072-1578-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Metformina

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-metformin-1445-2072-1573-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Metildopa

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (metildopa pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Metilprednisolona

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcémia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Metoclopramida

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (metildopa pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Metolazona

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcémia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Mifepristona

Tipo2/ Grau1

A mifepristona pode prolongar o intervalo QTc numa forma dose dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. O potássio sérico deve ser avaliado antes de iniciar a mifepristona e 1-2 semanas depois do início da terapia ou de um aumento da dose e periodicamente se for necessário. A hipocalcémia deve ser corrigida antes do início da terapia com mifepristona. Como a mifepristona é lentamente eliminada do corpo as interações farmacológicas podem ser observadas por um longo período de tempo depois da descontinuação (aproximadamente 2-3 semanas se a mifepristona tiver sido administrada cronicamente até ao steady state).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-mifepristone-1445-2072-1630-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Moxifloxacina

Tipo1/ Grau1

Não pode ser excluído um efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT da moxifloxacina e de outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc. Este facto pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*. Deste modo, a coadministração de moxifloxacina com doxorubicina está contraindicada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-moxifloxacin-1445-2072-1659-0.html?professional=1>

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=19258&tipo_doc=rcm

Leuprorrelina/Nateglinida

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-nateglinide-1445-2072-1695-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Netupitant + Palonosetrom

Tipo2/ Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-netupitant-palonosetron-1445-2072-3566-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Nilotinib

Tipo2/ Grau1

Nilotinib pode causar um prolongamento concentração dependente do intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de nilotinib com outros fármacos que podem prolongar

o intervalo QT deve ser geralmente evitada. Se o tratamento com outros fármacos que prolonguem o intervalo QT for necessário é recomendado que o nilotinib seja interrompido temporariamente. A monitorização clínica e cuidado é aconselhado se o uso concomitante for inevitável. Os doentes devem fazer frequentes ECGs e devem ser monitorizados relativamente a arritmias quando o intervalo QT está prolongado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-nilotinib-1445-2072-2785-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Norfloxacin

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-norfloxacin-1445-2072-1731-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Nortriptilina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-nortriptyline-1445-2072-1734-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Oxfloxacin

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-ofloxacin-1445-2072-1741-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Olanzapina

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (olanzapina pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Olodaterol

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que possam prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-olodaterol-1445-2072-3547-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Ondansetrom

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-ondansetron-1445-2072-1752-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Osimertinib

Tipo2/Grau1

Osimertinib pode causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Antes de iniciar a terapia com osimertinib deve ser monitorizado o electrocardiograma e os eletrólitos séricos, incluindo potássio, magnésio e cálcio e periodicamente durante o tratamento.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-osimertinib-1445-2072-3709-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Oxaliplatina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-oxaliplatin-1445-2072-1760-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Paliperidona

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-paliperidone-1445-2072-1781-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Pasireotido

Tipo2/Grau1

Pasireotido pode causar bradicardia e prolongamento do intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Antes de iniciar a terapia com pasireotido deve ser monitorizado o electrocardiograma e os eletrólitos séricos, incluindo potássio, magnésio e cálcio e periodicamente durante o tratamento. Hipocaliemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de pasireotido.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-pasireotide-1445-2072-3435-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Pazopanib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-pazopanib-1445-2072-3180-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Perflutreno

Tipo2/Grau2

A suspensão de microsferas lipídicas contendo perflutreno pode causar o prolongamento do intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e resultar num aumento do risco de arritmias ventriculares incluindo *torsade de pointes* e morte súbita. A coadministração deve ser evitada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-perflutren-1445-2072-1828-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Pimozida

Tipo1/Grau1

Pimozida pode causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar num aumento do risco de arritmias ventriculares incluindo *torsade de pointes* e morte súbita. A coadministração de pimozida com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT é considerada contraindicada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-pimozide-1445-2072-1872-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Pioglitazona

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-pioglitazone-1445-2072-1874-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Posaconazol

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-posaconazole-1445-2072-1902-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Prednisolona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocaliemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Prednisona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocaliemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Prometazina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-promethazine-1445-2072-1949-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Propafenona

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-propafenone-1445-2072-1950-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Quetiapina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-quetiapine-1445-2072-1979-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Quinina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-quinine-1445-2072-1982-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Ranolazina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-ranolazine-1445-2072-1993-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Repaglinida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-repaglinide-1445-2072-2000-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Rilpivirina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-rilpivirine-1445-2072-3327-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Risperidona

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-risperidone-1445-2072-2019-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Salmeterol

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que possam prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-salmeterol-1445-2072-2041-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Saquinavir

Tipo1/Grau1

Observaram-se prolongamentos dependentes da dose dos intervalos QT e PR em voluntários saudáveis a receber saquinavir potenciado com ritonavir. É, portanto, contraindicado o uso concomitante de saquinavir potenciado com ritonavir com outros medicamentos que prolonguem os intervalos QT e/ou PR. Exige-se um cuidado especial se o uso concomitante for considerado necessário quando o potencial benefício para o doente superar os riscos.

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf

Leuprorrelina/Saxagliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-saxagliptin-1445-2072-3160-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sertralina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sertraline-1445-2072-2057-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sevoflurano

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sevoflurane-1445-2072-2059-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sitagliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH). A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação do agonista da hormona libertadora da gonadotropina e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada se necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sitagliptin-1445-2072-2070-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Solifenacina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-solifenacin-1445-2072-2098-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sorafenib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sorafenib-1445-2072-2101-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sotalol

Tipo2/Grau1

Os agentes antiarrítmicos classe IA e de classe III (p.ex., sotalol) podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT, pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de sotalol com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT deve ser evitada, a não ser que os benefícios ultrapassem os riscos. É recomendada precaução e a monitorização clínica se o uso concomitante for requerido.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sotalol-1445-2072-2102-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sulfato de magnésio

Tipo2/Grau2

A administração de um agente de limpeza intestinal bem como o abuso de certos laxantes pode aumentar o risco de arritmia ventricular, particularmente *torsades de pointes*, em doentes tratados com fármacos que prolonguem o intervalo QT. A dose e duração recomendada dos laxantes não der excedida.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-magnesium-sulfate-1445-2072-1519-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Sunitinib

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-sunitinib-1445-2072-2138-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Tacrolimus

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-tacrolimus-1445-2072-2142-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Talidomida

Tipo2/Grau2

Talidomida pode causar bradicardia e pode ter efeitos aditivos com outros fármacos que diminuam o batimento cardíaco. É aconselhada precaução quando a talidomida é usada com fármacos que possam diminuir o batimento cardíaco ou induzir arritmia *torsade de pointes*.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-thalidomide-1445-2072-2176-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Tamoxifeno

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-tamoxifen-1445-2072-2145-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Telavancina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-telavancin-1445-2072-3173-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Telitromicina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-telithromycin-1445-2072-2151-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Terbutalina

Tipo2/Grau2

É recomendada precaução quando os agonistas beta-2 são administrados com fármacos que possam prolongar o intervalo QT. Os agonistas betas-2 podem causar um prolongamento do intervalo QT dependente da dose e uma perda de potássio. Estes efeitos são mais comuns quando as doses recomendadas são excedidas. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-terbutaline-1445-2072-2162-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Tetrabenazina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-tetrabenazine-1445-2072-2918-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Tizanidina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-tizanidine-1445-2072-2205-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Topiramato

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocalcemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).
<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Toremifeno

Tipo2/Grau1

Toremifeno tem o potencial de prolongar o intervalo QT do eletrocardiograma em alguns doentes. Teoricamente a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares incluindo *torsade de pointes* e morte súbita. A coadministração de toremifeno com outros fármacos que podem prolongar o intervalo QT deve ser geralmente evitada. Se o tratamento com outros fármacos que prolonguem o intervalo QT for necessário é recomendado que o toremifeno seja interrompido temporariamente. A monitorização clínica e cuidado é aconselhado se o uso concomitante for inevitável. Aos doentes em risco aumentado são recomendados eletrocardiogramas no início e quando for clinicamente indicado.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-toremifene-1445-2072-2218-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Trazodona

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-trazodone-1445-2072-2228-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Triamcinolona

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo). É aconselhado cuidado na terapia a longo prazo de agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).
<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Trimipramina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia, e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos. É aconselhado cuidado na terapia a longo prazo de agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-trimipramine-1445-2072-2252-0.html?professional=1>
<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Trióxido de arsénio

Tipo2/Grau1

O trióxido de arsénio pode causar prolongamento do intervalo QT e bloqueio atrioventricular completo. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que prolongam o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Se possível, os fármacos que se sabe que prolongam o intervalo QT devem ser descontinuados antes do início da terapia com trióxido de arsénio e não devem ser iniciados algumas semanas depois do fim desta. É recomendado cuidado se o uso concomitante não puder ser evitado. Os doentes devem fazer electrocardiogramas frequentes e devem ser monitorizadas as arritmias quando o intervalo QT é prolongado.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/arsenic-trioxide-with-lupron-236-0-1445-2072.html?professional=1>

Leuprorrelina/Vandetanib

Tipo2/Grau1

Vandetanib pode causar um prolongamento do intervalo QT concentração-dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de vandetanib com outros fármacos pode prolongar o intervalo QT e deve ser geralmente evitado. Se o tratamento com fármacos prolongadores do intervalo QT for necessário é recomendada a monitorização mais frequente de ECGs bem como os níveis de potássio, magnésio e cálcio. Dada a semivida do vandetanib de 19 dias o ECG e os eletrólitos séricos devem ser obtidos no início, a 2-4 semanas e 8-12 semanas depois de começar o tratamento e a cada 3 meses depois.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-vandetanib-1445-2072-3312-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Vardenafil

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-vardenafil-1445-2072-2290-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Vemurafenib

Tipo2/Grau1

Vemurafenib pode causar um prolongamento dose dependente do intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de vemurafenib com outros fármacos que prolonguem o intervalo QT não é recomendada. ECG e eletrólitos séricos, incluindo potássio, magnésio e cálcio devem ser monitorizados antes de iniciar vemurafenib e depois da modificação da dose. Um ECG deve ser obtido 15 dias depois do início do tratamento, mensalmente durante os primeiros 3 meses e a cada 3 meses a partir daí (ou mais frequentemente se clinicamente indicado).
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-vemurafenib-1445-2072-3338-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Venlafaxina

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-venlafaxine-1445-2072-2296-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Verapamilo

Tipo2/Grau2

A coadministração pode diminuir a eficácia do agonista da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) (loxapina pode causar hiperprolactinémia o que diminui o número de receptores da GnRH).
<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Leuprorrelina/Voriconazol

Tipo2/Grau2

A terapia de privação androgénica a longo prazo pode prolongar o intervalo QT. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT resulta num efeito aditivo e num risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. Os benefícios da terapia de privação androgénica devem ser avaliados

relativamente ao potencial risco para os doentes que recebem outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT. As anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas antes do início da terapia e deve ser considerada a monitorização periódica de eletrocardiogramas e eletrólitos.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-voriconazole-1445-2072-2309-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Ziprasidona

Tipo1/Grau1

Ziprasidona pode causar um prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Teoricamente, a coadministração com outros agentes que possam prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e morte súbita. A coadministração de ziprasidona com outros fármacos que podem causar um prolongamento do intervalo QT é considerado contraindicada.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lupron-with-ziprasidone-1445-2072-2330-0.html?professional=1>

Leuprorrelina/Zonisamida

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas (terapia de privação androgénica a longo prazo prolonga o intervalo QT, efeito aditivo, hipocaliemia, anormalidades eletrolíticas). Deve ser monitorizado o potássio na terapia a longo prazo com agonistas da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH).

<https://online.epocrates.com/drugs/174404/leuprolide/Drug-Interactions>

Megestrol

Megestrol/Acarbose

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/acarbose-with-megestrol-9-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Alogliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/alogliptin-with-megestrol-3448-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Aprepitant

Tipo2/Grau2

A coadministração com aprepitant ou o seu profármaco, fosaprepitant, pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes quimioterapêuticos que sejam metabolizados principalmente pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo aprepitant. Em geral o efeito do aprepitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 é esperado ser maior quando os substratos são administrados oralmente. Deve ser considerado o potencial para aumento de toxicidade sistémica destes agentes. O uso crónico e contínuo de aprepitant na prevenção de náuseas e vômitos não é recomendado.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/aprepitant-with-megestrol-226-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Aripiprazol

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de hiperglicemia (efeito aditivo). Deve ser monitorizada a glucose.

<https://online.epocrates.com/drugs/48/megestrol>

Megestrol/Bazedoxifeno + Estrogénios conjugados

Tipo2/Grau2

O uso de bazedoxifeno + estrogénios conjugados em combinação com progestagénios não foi avaliado. A segurança e eficácia desta combinação são desconhecidas. Mulheres tratadas com bazedoxifeno + estrogénios não devem receber progestagénios, que muitas vezes são usados para diminuir o risco de cancro endometrial com a terapia estrogénica em doentes com o útero intacto. Como o componente bazedoxifeno tem o objetivo de reduzir o risco de hiperplasia endometrial, um possível precursor do cancro endometrial, não há necessidade de terapia com progestagénio nestas circunstâncias.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bazedoxifene-conjugated-estrogens-with-megestrol-3491-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Bexaroteno

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bexarotene-with-megestrol-378-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Boceprevir

Tipo2/Grau2

A coadministração de boceprevir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo boceprevir. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o boceprevir for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/boceprevir-with-megestrol-3323-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Bosentano

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/bosentan-with-megestrol-403-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Canagliflozina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/canagliflozin-with-megestrol-3465-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Carbamazepina

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/carbamazepine-with-megestrol-497-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Ceritinib

Tipo2/Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de hiperglicemia (efeito aditivo). Deve ser monitorizada a glicémia.

<https://online.epocrates.com/drugs/48/megestrol>

Megestrol/Ciclosporina

Tipo2/Grau2

A coadministração com alguns estrogénios ou progestagénios pode aumentar as concentrações plasmáticas de ciclosporina. O risco de nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e neurotoxicidade pode ser aumentado. O mecanismo proposto é a inibição competitiva do metabolismo da ciclosporina via CYP450 3A4, do qual os estrogénios e progestagénios são substratos. Os níveis sanguíneos de ciclosporina bem como a função renal e hepática devem ser monitorizadas frequentemente e a dose ajustada de acordo, particularmente depois do início ou descontinuação do tratamento hormonal.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclosporine-with-megestrol-763-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Claritromicina

Tipo2/Grau2

Alguns antibióticos macrólidos (ex., eritromicina, claritromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas e o risco de efeitos adversos dos estrogénios e progestagénios. O mecanismo é a diminuição da *clearance* das hormonas devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelos antibióticos macrólidos. Durante a terapia concomitante com eritromicina ou claritromicina os doentes devem ser monitorizados relativamente a resposta farmacológica aumentada ou alterada dos estrogénios e progestagénios e a dose ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/clarithromycin-with-megestrol-685-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Dabrafenib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica dos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/dabrafenib-with-megestrol-3475-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Dapagliflozina

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/dapagliflozin-with-megestrol-3506-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Darunavir

Tipo2/ Grau2

A coadministração de darunavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo darunavir. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o darunavir for adicionado ou retirado da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/cobicistat-darunavir-with-megestrol-3600-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Desferriroxiol

Tipo2/ Grau2

A coadministração com desferriroxiol pode diminuir as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos do CYP450 3A4. O mecanismo pode envolver a indução da atividade do CYP450 3A4 pelo desferriroxiol, embora *in vitro* o fármaco tenha mostrado inibir o CYP450 3A4. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o desferriroxiol for adicionado ou retirado da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/deferriroxiol-with-megestrol-791-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Dronedarona

Tipo2/ Grau2

A coadministração com dronedarona pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 2D6, CYP450 3A4 e/ou do transportador de efluxo glicoproteína-P. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição pela dronedarona. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que a dronedarona for adicionada ou retirada da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/dronedarone-with-megestrol-3147-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Efavirenz

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/efavirenz-with-megestrol-963-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Empagliflozina

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/empagliflozin-with-megestrol-3548-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Enzalutamida

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/enzalutamide-with-megestrol-3414-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Eritromicina

Tipo2/ Grau2

Alguns antibióticos macrólidos (ex., eritromicina, claritromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas e o risco de efeitos adversos dos estrogénios e progestagénios. O mecanismo é a diminuição da *clearance* das hormonas devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelos antibióticos macrólidos. Durante a terapia concomitante com eritromicina ou claritromicina os doentes devem ser monitorizados relativamente à resposta farmacológica aumentada ou alterada dos estrogénios e progestagénios e à dose ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/erythromycin-with-megestrol-1009-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Eslicarbazepina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/eslicarbazepine-with-megestrol-3499-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Everolimus

Tipo2/ Grau2

A coadministração pode aumentar o risco de hiperglicemia (efeito aditivo). Deve ser monitorizada a glicémia.
<https://online.epocrates.com/drugs/48/megestrol>

Megestrol/Exenatido

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/exenatide-with-megestrol-1061-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Felbamato

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/felbamate-with-megestrol-1068-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Fenitoína

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-phenytoin-1547-0-1863-0.html?professional=1>

Megestrol/Fenobarbital

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-phenobarbital-1547-0-1846-0.html?professional=1>

Megestrol/Fosaprepitant

Tipo2/ Grau2

A coadministração com aprepitant ou o seu profármaco, fosaprepitant, pode aumentar as concentrações plasmáticas de agentes quimioterapêuticos que sejam metabolizados principalmente pelo CYP450 3A4. O mecanismo proposto é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo aprepitant. Em geral o efeito do aprepitant na farmacocinética dos substratos do CYP450 3A4 é esperado ser maior quando os substratos são administrados oralmente. Deve ser considerado o potencial para aumento de toxicidade sistémica destes agentes. O uso crónico e contínuo de aprepitant na prevenção de náuseas e vômitos não é recomendado.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/fosaprepitant-with-megestrol-2862-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Glimepirida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/glimepiride-with-megestrol-1176-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Glipizida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/glipizide-with-megestrol-1179-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Insulina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/insulin-with-megestrol-1340-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Ivacaftor

Tipo2/Grau2

A coadministração com ivacaftor pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substrato da CYP450 3A4 e/ou do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P). O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição pelo ivacaftor e o seu metabolito farmacologicamente ativo M1. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o ivacaftor for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/ivacaftor-with-megestrol-3371-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Lapatinib

Tipo2/Grau2

A coadministração com lapatinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 2C8, CYP450 3A4 e/ou do transportador de efluxo glicoproteína-P. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição pelo lapatinib. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o lapatinib for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/lapatinib-with-megestrol-1436-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Linagliptina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/linagliptin-with-megestrol-3322-0-1547-0.html?professional=1>

Megestrol/Metformina

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-metformin-1547-0-1573-0.html?professional=1>

Megestrol/Mifepristona

Tipo2/Grau2

Com base em dados *in vitro*, a coadministração com mifepristona pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição do CYP450 3A4 pela mifepristona. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que a mifepristona for adicionada ou retirada da terapia. Como a mifepristona é lentamente eliminada do corpo as interações farmacológicas podem ser observadas por um longo período de tempo depois da descontinuação (aproximadamente 2-3 semanas se a mifepristona tiver sido administrada cronicamente até ao steady state).

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-mifepristone-1547-0-1630-0.html?professional=1>

Megestrol/Mitotano

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-mitotane-1547-0-1643-0.html?professional=1>

Megestrol/Nateglinida

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-nateglinide-1547-0-1695-0.html?professional=1>

Megestrol/Netupitant + Palonossetrom

Tipo2/Grau2

A coadministração com netupitant pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam principalmente metabolizados por CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo netupitant e o seu metabolito desmetil. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial podem ser apropriadas para alguns fármacos sempre que o netupitant for adicionado ou retirado da terapia. O efeito inibitório do netupitant no CYP450 3A4 pode durar vários dias.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-netupitant-palonosetron-1547-0-3566-0.html?professional=1>

Megestrol/Nevirapina

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-nevirapine-1547-0-1710-0.html?professional=1>

Megestrol/Nilotinib

Tipo2/Grau2

Com base em dados *in vitro*, a coadministração com nilotinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P) e/ou das isoenzimas CYP450 2D6, CYP450 3A4, ou UGT1A1. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição pelo nilotinib. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o nilotinib for adicionado ou retirado da terapia.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-nilotinib-1547-0-2785-0.html?professional=1>

Megestrol/Oxcarbazepina

Tipo2/Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-oxcarbazepine-1547-0-1765-0.html?professional=1>

Megestrol/Pioglitazona

Tipo2/Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-pioglitazone-1547-0-1874-0.html?professional=1>

Megestrol/Posaconazol

Tipo2/Grau2

Os agentes antifúngicos azóis podem aumentar as concentrações plasmáticas dos estrogénios e progestagénios. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo posaconazol. Durante a terapia concomitante com agentes antifúngicos azóis os doentes devem ser monitorizados para o aumento ou alteração da resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios e a dose ajustada se acordo conforme necessário.

<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-posaconazole-1547-0-1902-0.html?professional=1>

Megestrol/Primidona

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-primidone-1547-0-1940-0.html?professional=1>

Megestrol/Repaglinida

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-repaglinide-1547-0-2000-0.html?professional=1>

Megestrol/Rifabutina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-rifabutin-1547-0-2011-0.html?professional=1>

Megestrol/Rifampicina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-rifampin-1547-0-2012-0.html?professional=1>

Megestrol/Rufinamida

Tipo2/ Grau2

Rufinamida pode diminuir modestamente ou moderadamente as concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos de fármacos que sejam substrato do CYP450 3A4. O mecanismo é aumento do metabolismo através da indução da isoenzima CYP450 3A4. Durante a coadministração de rufinamida com fármacos que sejam substratos do CYP450 3A4 é recomendado que os doentes sejam monitorizados por 2 semanas quando a rufinamida for adicionada ou retirada da terapia ou tiver sido aumentada a dose. Pode ser necessário o ajuste da dose se uma interação for suspeita.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-rufinamide-1547-0-3013-0.html?professional=1>

Megestrol/Saxagliptina

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-saxagliptin-1547-0-3160-0.html?professional=1>

Megestrol/Sitagliptina

Tipo2/ Grau2

A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos fármacos, incluindo progestagénios. A monitorização clínica do controlo da glicémia é recomendada após o início e descontinuação dos progestagénios e a dose dos agentes antidiabéticos deve ser ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-sitagliptin-1547-0-2070-0.html?professional=1>

Megestrol/Talidomida

Tipo2/ Grau1

A coadministração da talidomida com agentes antineoplásicos no tratamento de cancro pode potenciar o risco de tromboembolismo. O mecanismo exato é desconhecido mas provavelmente é multifactorial. É recomendada a monitorização atenta para a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Profilaxia com anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular ou varfarina pode ser apropriada, mas a decisão de tomar medidas tromboprolifáticas deve ser feita depois de uma avaliação dos fatores de risco.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-thalidomide-1547-0-2176-0.html?professional=1>

Megestrol/Telaprevir

Tipo2/ Grau2

A coadministração de telaprevir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam metabolizados pelo CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo telaprevir. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que o telaprevir for adicionado ou retirado da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-telaprevir-1547-0-3328-0.html?professional=1>

Megestrol/Telitromicina

Tipo2/ Grau2

A coadministração com telitromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que sejam substratos da isoenzima CYP450 3A4. O mecanismo é a diminuição da *clearance* através destas vias devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pela telitromicina. Ajustes da dose bem como a monitorização clínica e laboratorial devem ser apropriados sempre que a telitromicina for adicionada ou retirada da terapia.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-telithromycin-1547-0-2151-0.html?professional=1>

Megestrol/Vemurafenib

Tipo2/ Grau2

A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. Estrogénios mostraram em estudos *in vitro* ser parcialmente metabolizados pelo CYP450 3A4 e outros esteroides incluindo os progestagénios também parecem sofrer metabolismo por esta isoenzima. A resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios deve ser monitorizada mais atentamente sempre que um indutor do CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia e a dose da hormona ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-vemurafenib-1547-0-3338-0.html?professional=1>

Megestrol/Voriconazol

Tipo2/ Grau2

Os agentes antifúngicos azóis podem aumentar as concentrações plasmáticas dos estrogénios e progestagénios. O mecanismo é a diminuição da *clearance* devido à inibição da atividade do CYP450 3A4 pelo posaconazol. Durante a terapia concomitante com agentes antifúngicos azóis os doentes devem ser monitorizados para o aumento ou alteração da resposta farmacológica aos estrogénios e progestagénios e a dose ajustada conforme necessário.
<https://www.drugs.com/drug-interactions/megestrol-with-voriconazole-1547-0-2309-0.html?professional=1>

Anexo II. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, modelo n.º 1506 da INCM) e Modelo de termo de responsabilidade a assinar pelo doente na primeira dispensa de medicamentos em regime ambulatorio (Circular Normativa nº01/cd/2012. 31 de novembro de 2012)

ANEXO VII

REQUISICÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
 COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
 ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM
 RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ / _____
 Nota de encomenda N.º _____ / _____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		

Modelo de Termo de Responsabilidade

Eu, _____, portador do C.C./B.I. n.º _____, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do hospital _____, **responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas.** Responsabilizo-me também **por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.**


O utente:

Anexo III. Medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar com participações especiais

Patologia Especial	Âmbito	Legislação
Artrite reumatoide Espondilite anquilosante Artrite psoriática Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro Procedimento de registo mínimo	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12, Despacho n.º 14242/2012, de 25/10 e Despacho n.º 9082/2014, de 07/07
Fibrose quística	Medicamentos comparticipados	Despacho 24/89, de 2/2
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Medicamentos incluídos no anexo do Despacho n.º 3/91, de 08 de fevereiro	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Retificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbeopoetina alfa); Mircera (Metoxipoli(etil)enoglicol-epoetina beta).	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afetados pelo VIH	Medicamentos antiretrovíricos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH/sida no termos e condições referidas no Despacho n.º 6716/2012	Despacho n.º 6716/2012
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Síndrome de Lennox-Gastaut	Taloxa	Despacho 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06



Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Doentes com hepatite C	Boceprevir; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b; Ribavirina; Sofosbuvir; Ledipasvir + Sofosbuvir.	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02.
Esclerose múltipla (EM)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de maio	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Retificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07, Despacho n.º 13654/2012, de 12/10 e Despacho n.º 7468/2015, de 07/07
Doentes acromegálicos	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho	Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho
Hiperfenilalaninemia	Kuvan	Despacho n.º 1261/2014, de 14/01

Anexo IV. Exemplar de um folheto informativo atualizado para um novo modelo




GUIA

Fampridina 10 mg Comp LP



Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.R.L.


Código: **CHCB.GUIA.FARM.01** Edição: **1** Revisão: **1**



ARMAZENAMENTO


Conservar a temperatura inferior a 25°C e na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Se for fornecido em frascos, só deve ser aberto um frasco de cada vez. Após a primeira abertura, deve ser utilizado dentro de 7 dias.



CUIDADOS GERAIS


- O medicamento tem influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que pode causar tonturas.
- Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem.
- Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento.



ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de tomar o medicamento, informe o seu médico se alguma vez teve ou tem algum problema de saúde (especialmente se sofre de insuficiência renal ou cardíaca), se já teve alguma vez reações alérgicas a algum fármaco, se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Deve usar um suporte de marcha, tal como uma bengala, conforme for necessário, pois este medicamento pode provocar tonturas ou desequilíbrio o que pode resultar num maior risco de quedas.



ADMINISTRAÇÃO


Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. A posologia recomendada é um comprimido de 10 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas (um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Engula o comprimido inteiro, com água, sem alimentos. Não divida, esmague, dissolva, chupe nem mastigue o comprimido. Se o fizer, pode aumentar o seu risco de efeitos secundários.

Se o medicamento for fornecido em frascos, este irá também conter um dessecante. Deixe o dessecante no frasco, não o engula.

Caso se tenha esquecido de tomar o medicamento não tome dois comprimidos de uma só vez para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Tem sempre que deixar um intervalo de 12 horas entre cada comprimido. Não tome os comprimidos em intervalos menores que 12 horas.

Se tomar mais comprimidos do que deveria contacte o seu médico imediatamente e leve a embalagem do medicamento consigo. Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria pode ter mais suor, tremores, confusão, amnésia e convulsões. Pode também sentir outros efeitos não referidos.




EFEITOS INDESEJÁVEIS


Efeitos secundários muito frequentes: infeção do aparelho urinário.

Efeitos secundários frequentes: perda de equilíbrio, tonturas, dores de cabeça, sensação de fraqueza e cansaço, dificuldade em dormir, ansiedade, tremor, dormência ou formigamento na pele, dor de garganta, dificuldade em respirar, sensação de enjoo, prisão de ventre, mal-estar do estômago, dores nas costas.

Pare de tomar e contacte de imediato o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximos e tiver uma convulsão, se tiver um ou mais dos seguintes sintomas de hipersensibilidade: inchaço do rosto, boca, lábios, garganta ou língua, a pele a ficar vermelha ou com comichão, aperto no peito e problemas respiratórios.



No final do tratamento devolve aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.



Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.
Tel.: 275330000 Ext.: 11903

Data de elaboração: Janeiro 2016
Fonte de informação: Resumo das Características do Medicamento Folheto Informativo Fampridina® com a última actualização no sítio da EMA a 09/12/2014

Anexo V. Documento de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados, com "via farmácia" e "via serviço", respetivamente (Despacho n.º 1051/2000, modelo n.º 1804 da INCM)

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ()*)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> <i>Apor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		Quadro B
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>

Anexo VI. Impresso interno de controlo de *stocks* de estupefacientes/psicotr3picos nos serviç3os cl3nicos



IMPRESSO

Controlo de stocks de estupefacientes/psicotr3picos nos serviç3os cl3nicos

C3digo: CHCB.IMP.FARM.29

Ediç33o: 1

Revis33o: 1

SERVIÇO	ESTUPEFACIENTE / PSICOTRÓPICO	STOCK DEFINIDO	STOCK EXISTENTE	VALIDADES	#
CIRURGIA 1	FENTANILO 25 µG/H SIST TRANSD	4			
	FENTANILO 50 µG/H SIST TRANSD	4			
	FENTANILO 75 µG/H SIST TRANSD	2			
	FENTANILO 100 µG/H SIST TRANSD	1			
	BUPRENORFINA 35 µG/H SIST TRANSD	2			
	MORFINA 10 MG/1 ML SOL INJ FR 1 ML IM IV SC	6			
	MORFINA 10 MG COMP	4			
	MORFINA 20 MG COMP	2			
	MORFINA 10 MG COMP LP	2			
	PETIDINA 100 MG/2 ML SOL INJ FR 2 ML IM IV SC	8			

O stock de Estupefacientes e Psicotr3picos do(s) serviç3o(s) listado(s) foi verificado na data: ___ / ___ / ___

Observaç33es:

O Enfermeiro

O Farmac3utico

Anexo VIII. Tabela resumo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHCB

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-Medicação	Fármacos
Hematologia	Linfoma não-Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2mg Paracetamol 1000mg Ondansetrom 8mg	Rituximab (375mg/m ²) Ciclofosfamida (750mg/m ²) Doxorrubicina (50mg/m ²) Vincristina (14mg/m ²)
	Doença de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8mg Paracetamol 1000mg	Doxorrubicina (25mg/m ²) Bleomicina (10mg/m ²) Vinblastina (10mg/m ²) Dacarbazina (375mg/m ²)
	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	Dexametasona 50mg	Bortezomib (1,3mg/m ²) Ciclofosfamida (300mg/m ²)
	Síndrome Mielodisplásico	Azacitidina	28 dias	Ondansetrom 8mg	Azacitidina (75mg/m ²)
	Macroglobulinemia de Waldenstrom	DRC		Clemastina 2mg Dexametasona 25mg Paracetamol 1000mg	Rituximab (375mg/m ²) Ciclofosfamida (200mg/m ²)
Quimioterapia	Neoplasia do Cólon Neoplasia do reto	Folfox 4Na	14 dias	Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Oxaliplatina (85mg/m ²) Levofolinato disódico (100mg/m ²) Fluorouracilo Bólus (400mg/m ²) Fluorouracilo (1200mg/m ²)
	Neoplasia do cólon	Folfox 6 Na		Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Oxaliplatina (100mg/m ²) Levofolinato disódico (200mg/m ²) Fluorouracilo (400mg/m ²) Fluorouracilo (1200mg/m ² /24h)
		Xelox		Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Capecitabina (850mg/m ²) Oxaliplatina (100mg/m ²)
	Neoplasia do reto	Cetuximab/Folfiri Na	14 dias	Clemastina 2mg Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg Atropina 0.25mg	Cetuximab (400mg/m ²) dose de carga Cetuximab (250mg/m ²) Irinotecano (180mg/m ²) Levofolinato disódico (200mg/m ²) Fluorouracilo (400mg/m ²) Fluorouracilo (2400mg/m ²) - Infusão
	Neoplasia da mama	Docetaxel-Neo mama	28 dias	Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Docetaxel (100mg/m ²)

Reumatologia	Artrite reumatoide	Metotrexato			Metotrexato (15,20,25 mg)
Urologia	Tumor vesical urotelial de baixo grau	Mitomicina-C	7 dias		Mitomicina (40mg)
	Neoplasia benigna da bexiga	Imuno BCG			Bacilo Calmette-Guérin (1 U.)
Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Pemetrexedo (500mg/m ²)
		Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10mg Ondansetrom 8mg	Pemetrexedo (500mg/m ²) Carboplatina (5 AUC)
		Vinorelbina Metronómica		Ondansetrom 8mg	Vinorelbina (50mg)
		Carboplatina/ Vinorelbina oral	21 dias	Ondansetrom 8mg Dexametasona 10mg	Carboplatina (5 AUC) Vinorelbina (60mg/m ²)
		Vinorelbina oral	21 dias	Ondansetrom 8mg	Vinorelbina (60mg/m ²)
	Carcinoma pleomórfico pulmão	Carboplatina/ Vinorelbina oral	21 dias	Ondansetrom 8mg Dexametasona 10mg	Carboplatina (5 AUC) Vinorelbina (60mg/m ²)
	Carcinoma epidermóide do pulmão	Nivolumab			Nivolumab (186,6mg, 169,2mg)
Neurologia	Doença de Pompe	Vinorelbina oral	21 dias	Ondansetrom 8mg	Vinorelbina (60mg/m ²)
		Alglucosidase alfa	14 dias		Alglucosidase alfa (20mg/m ²)