



## Do Editor

*Prever, e conseqüentemente evitar, RAM com um grau de precisão razoável é um desiderato idealista que, embora permaneça um objectivo inalcançável na sua totalidade, se vai tornando cada vez mais manejável à medida que conhecemos melhor o comportamento dos medicamentos na prática real e que se desenvolvem e aperfeiçoam as práticas de farmacovigilância em todo o mundo.*

*Uma das estratégias preventivas que tem ganho dimensão apreciável nos últimos anos tem sido a de limitação e adaptação do padrão de prescrição. Neste Número, são exemplo disso a recomendação da limitação da utilização dos fibratos como terapêutica de segunda linha ou da utilização de doses mais baixas de saquinavir durante a primeira semana de tratamento. O conhecimento da farmacodinâmica e da farmacogenética das interações também pode ser muito útil para prevenir combinações deletéreas de medicamentos, como ilustra a o artigo sobre tamoxifeno e variantes genéticas do CYP2D6.*

*Sempre um desafio maior, o conhecimento das RAM em crianças vê-se aqui mais aprofundado com um estudo sobre notificação espontânea de RA nas idades pediátricas no âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância portugueses.*

## Fibratos Tratamento de segunda linha

Os fibratos foram sujeitos a uma primeira avaliação a nível europeu em 2005, devido à limitada evidência do seu benefício na redução dos riscos cardiovasculares a longo prazo. Nessa altura, concluiu-se que estes medicamentos continuavam a ter lugar na terapêutica das dislipidemias, mas que não deveriam ser utilizados como terapêutica de primeira linha. O CHMP confirmou agora as conclusões anteriores e recomendou que os fibratos não sejam utilizados como primeira linha, **excepto em doentes com hipertrigliceridemia ou que não possam utilizar estatinas**. Relativamente ao fenofibrato, em particular, este apenas poderá ser utilizado em associação com estatinas em circunstâncias especiais, quando as estatinas por si só não sejam suficientes para controlar adequadamente os níveis de lípidos no sangue.

## Finasterida Risco de cancro de mama em homens?

Em 2009 o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) iniciou a avaliação do risco de ocorrência de cancro da mama em homens medicados com finasterida. Esta avaliação teve por base casos de cancro da mama notificados durante os ensaios clínicos e no período pós-comercialização. A maioria dos casos foi notificada para a dosagem de 5 mg; no entanto, houve um pequeno número de casos associados à dosagem de 1 mg. Tendo em consideração os dados disponíveis, o PhVWP recomenda que os prescritores estejam sensibilizados para aqueles novos dados e que os **doentes em tratamento** com finasterida **sejam instruídos** para comunicarem de forma imediata quaisquer alterações do seu tecido mamário, tais como: nódulos, dor, ginecomastia ou corrimento mamário.

**Margarida Guimarães**

## Como posso notificar uma reacção adversa?

### Impresso RSF

Também online em:

[www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes\\_adversas/fichas\\_notificacao/index.html](http://www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes_adversas/fichas_notificacao/index.html)

**Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos  
(Farmacovigilância) do INFARMED I.P.**  
Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 397  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

OU

**Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte**  
Tel: 225 513 681 - Fax: 225 513 682  
E-mail: [ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)

**Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro**  
Tel: 239 480 100 - Fax: 239 480 117  
E-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

**Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo**  
Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129  
E-mail: [uflvt@sapo.pt](mailto:uflvt@sapo.pt)

**Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul**  
Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339  
E-mail: [urfsul@ff.ul.pt](mailto:urfsul@ff.ul.pt)

## Invirase® (saquinavir) Dose mais baixa na primeira semana

O Invirase® (saquinavir) é um anti-retroviral usado em adultos infectados com o vírus VIH-1, administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos anti-retrovíricos. Foi aprovado em 1996 e é comercializado na maioria dos países da União Europeia, incluindo Portugal, sendo utilizado aproximadamente em 1 milhão de doentes por ano.

Em Junho de 2010, o CHMP restringiu a utilização de Invirase® em doentes com factores de risco para arritmias e/ou alterações na actividade eléctrica cardíaca, nomeadamente **prolongamento dos intervalos QT e PR**. Esta medida surgiu após a apresentação dos resultados de um estudo conduzido pela empresa responsável pelo medicamento. No entanto, permaneceram algumas dúvidas que levaram a que a Comissão Europeia solicitasse uma revisão de segurança global.

As conclusões do CHMP confirmam a efectividade do medicamento e referem que, apesar de ter sido demonstrado um prolongamento dos intervalos QT e PR num ensaio clínico desenhado para avaliação destes parâmetros, este sinal não foi confirmado com os dados de segurança obtidos após a introdução no mercado do medicamento. O risco de alterações na actividade eléctrica cardíaca é directamente proporcional à dose usada e será ainda maior em doentes que nunca foram expostos ao fármaco. Assim, recomenda-se uma **redução da dose durante a primeira semana** em doentes que estejam a iniciar a terapêutica com Invirase®.

# RAM em Crianças

## Notificadas em Portugal em 2008

### Introdução

As crianças representam uma das sub-populações mais vulneráveis à exposição a medicamentos e não devem ser consideradas como pequenos adultos.

O perfil de toxicidade dos medicamentos em crianças é diferente do dos adultos. São significativas as diferenças a nível de farmacocinética, farmacodinâmica e na frequência com que ocorrem as reacções adversas nas crianças, quando comparadas com os adultos. Outros factores incluem imaturidade do metabolismo hepático e função renal, desenvolvimento progressivo dos órgãos, crescimento, maturidade sexual e a manifestação de doenças específicas características desta faixa etária.

As reacções adversas a medicamentos (RAM) têm grande relevância clínica e a literatura sugere que ocorram em 2-5% das crianças tratadas. Além disso, as RAM contribuem significativamente para os custos em cuidados de saúde e perto de 5% das admissões hospitalares pediátricas e 10% dos casos em crianças em internamento estão relacionadas com problemas associados à utilização de medicamentos.

Foi demonstrado que as crianças são mais sensíveis a efeitos tóxicos específicos de diversos medicamentos, como por exemplo, a síndrome do bebé cinzento causada pela imaturidade hepática na metabolização do cloranfenicol, a associação entre a aspirina e a síndrome de Reye, a toxicidade hepática associada ao valproato, a acidose metabólica associada ao propofol e as reacções cutâneas graves associadas à vigabatrina. Algumas RAM manifestam-se sob forma clínica diferente, consoante a idade do doente: por exemplo, a metoclopramida pode provocar distonia em adolescentes e parkinsonismo nos idosos.

É essencial garantir que os mecanismos de farmacovigilância estejam aptos para atender aos desafios específicos da recolha de dados de segurança na população pediátrica, incluindo dados sobre eventuais efeitos a longo prazo.

### Objectivos e metodologia

Pretendeu-se caracterizar o perfil de notificação de RAM em crianças, em Portugal. Foram analisadas retrospectivamente as notificações espontâneas de RAM recebidas através do Sistema Nacional de Farmacovigilância do Infarmed durante o ano de 2008.

Foram incluídas no estudo todas as notificações espontâneas de RAM ocorridas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, ocorridas em Portugal e notificadas pela primeira vez ao Infarmed entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2008. A notificação espontânea depende da proactividade dos seguintes profissionais de saúde: médicos, farmacêuticos e enfermeiros. Pode ainda ser efectuada pelos Titulares de AIM (incluindo casos publicados na literatura).

Foram excluídas as notificações no âmbito de ensaios clínicos.

Para cada notificação (caso), as variáveis analisadas foram o género, a idade (registada na base de dados ou calculada a partir da data de nascimento), medicamento(s) suspeito(s), RAM(s), *outcome* e tipo de notificador.

A probabilidade de relação causal entre a exposição ao medicamento suspeito e a RAM não foi formalmente analisada.

Foi utilizado o dicionário MedDRA (versão 12.0) para a codificação por SOC (*system organ class*). Para cada caso foram analisadas todas as reacções adversas notificadas (codificadas por LLT – *low level term* – o nível mais específico da codificação MedDRA) de modo a identificar o SOC (nível hierárquico menos específico) primário. Foi atribuído mais do que um SOC nos casos em que as manifestações clínicas se enquadraram em múltiplos SOC igualmente relevantes.

Foi utilizada a Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) adaptada para as substâncias activas dos medicamentos suspeitos.

Cada notificação espontânea de RAM (i.e., cada caso) diz respeito a uma única criança, mas poderá incluir uma ou mais reacções adversas e/ou um ou mais medicamentos suspeitos. A informação dos casos notificados em 2008 foi atualizada desde que tenha sido recebido um *follow-up* até final do 1º semestre de 2009.

### Resultados

Foram notificados ao Sistema Nacional de Farmacovigilância **1654** suspeitas de RAM durante o ano de 2008, das quais **136 (8,2%)** ocorreram em crianças dos 0 aos 17 anos.

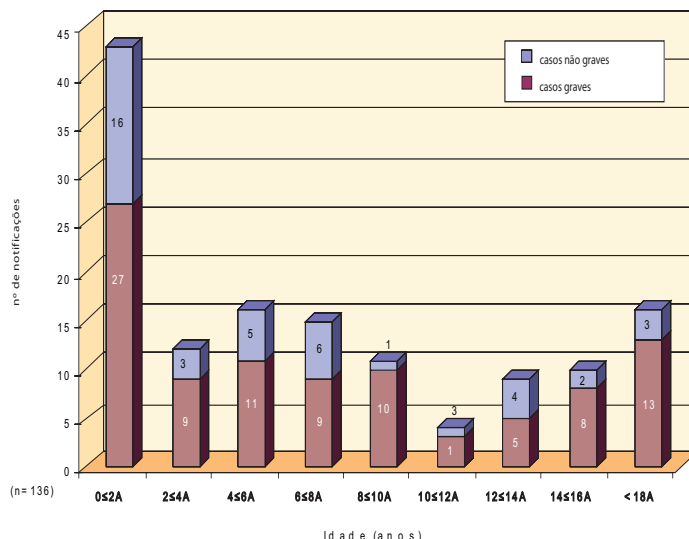
#### Gravidade

Da totalidade de casos identificados em crianças, noventa e cinco (**70%**) foram considerados **graves**.

Dentro dos casos considerados graves, houve hospitalização ou o internamento foi prolongado (34%), ocorreu incapacidade temporária ou definitiva (3,2%), existiu risco de vida (11,6%) ou morte do doente (2,1%). Nos restantes 49,5% dos casos graves foram identificados outros critérios de gravidade, não especificados pelo notificador.

#### Género

Quando o género foi analisado, 53,8% (n=72) das crianças pertenciam ao sexo feminino e 46,2% (n=62) ao sexo masculino; em duas notificações o sexo não foi conhecido.



**Gráfico 1. Notificações espontâneas de RAM em crianças (2008): distribuição por faixa etária.**

#### Idade

O maior número de notificações correspondeu a crianças no **primeiro ano de vida**, com 22,1% (n=30). Seguiram-se as crianças com idade entre 1 e 2 anos com 9,6% (n=13) [ver Gráfico 1].

Da totalidade dos casos de RAM, 52,2% (n=71) corresponderam a crianças menores de 6 anos (até à idade pré-escolar), 22,1% (n=30) corresponderam a crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos e os restantes 25,7% (n=35) foram notificados em adolescentes (entre os 12 e 17 anos).

Nas crianças menores de 6 anos, 66% dos casos foram considerados graves; 73% nas crianças com idade entre os 6 e 11 anos e 74% nos adolescentes (entre os 12 e 17 anos).

#### SOC

Nas reacções adversas descritas nos 136 casos de RAM, foram identificados 213 SOC primários.

As manifestações clínicas mais comuns nas notificações de RAM foram **cutâneas** (32,4%), **gerais ou associadas ao local de administração** (16,4%), seguindo-se as gastrointestinais (12,2%) e as associadas ao sistema imunitário (7%); apenas 0,5% (1 caso) correspondeu a malformações fetais suspeitas de associação com medicamentos. (Gráfico 2, pág. seguinte)

Dentro das notificações de RAM **graves**, as manifestações **cutâneas** foram também as mais frequentes (24,3%), seguindo-se as **gastrointestinais** (13,2%) e as associadas ao sistema **imunitário** (9,9%).

ATC	Casos totais (n=145) [n°(%)]		Casos graves (n=104) [n°(%)]	
J07 - Vacinas	49	(33,8%)	29	(27,9%)
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	23	(15,9%)	11	(10,6%)
N - Sistema nervoso (excluídos analgésicos ATC N02)	17	(11,7%)	15	(14,4%)
N02;M01 - Analgésicos e anti-inflamatórios	15	(10,3%)	14	(13,5%)
L - Antineoplásicos e imunomoduladores	11	(7,6%)	11	(10,6%)
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	7	(4,8%)	6	(5,8%)
R - Sistema respiratório	7	(4,8%)	6	(5,8%)
A - Tracto gastrointestinal	6	(4,1%)	5	(4,8%)
G - Sistema genitourinário e hormonas sexuais.	2	(1,4%)	2	(1,9%)
S01 - Oftalmológicos	2	(1,4%)	1	(1,0%)
C01 - Cardiovasculares	1	(0,7%)	1	(1,0%)
D - Dermatológicos	1	(0,7%)	1	(1,0%)
H02 - Corticóides para uso sistémico	1	(0,7%)	0	(0,0%)
J04 - Anti-micobacterianos	1	(0,7%)	1	(1,0%)
J06 - Imunoglobulinas	1	(0,7%)	0	(0,0%)
P02 - Anti-helmínticos	1	(0,7%)	1	(1,0%)
<b>Total medicamentos suspeitos</b>	<b>145</b>	<b>100%</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>

**Tabela 1. Medicamentos suspeitos nas notificações de RAM em crianças (2008).**

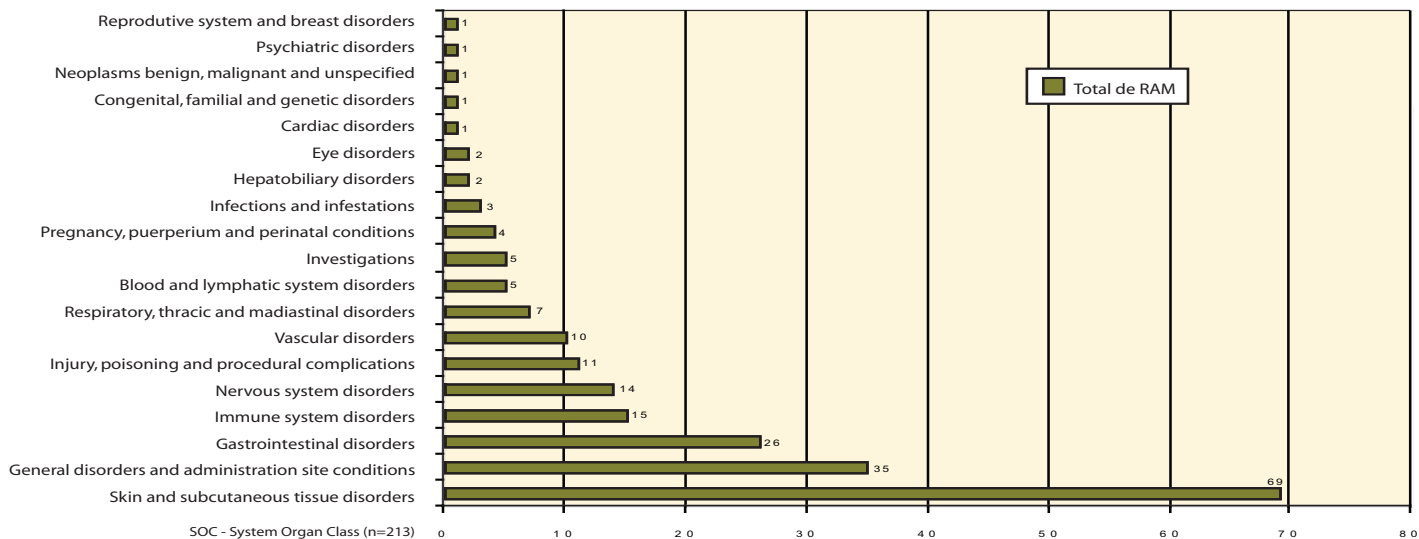


Gráfico 2. Notificações de RAM em crianças (2008): distribuição por SOC.

### Medicamento suspeito

Diversos medicamentos foram indicados como suspeitos nas RAM notificadas em crianças. A Tabela 1 (pág. anterior) destaca os respectivos grupos, de acordo com a classificação ATC adaptada. Note-se que pode ter sido notificado mais do que um medicamento suspeito em cada caso

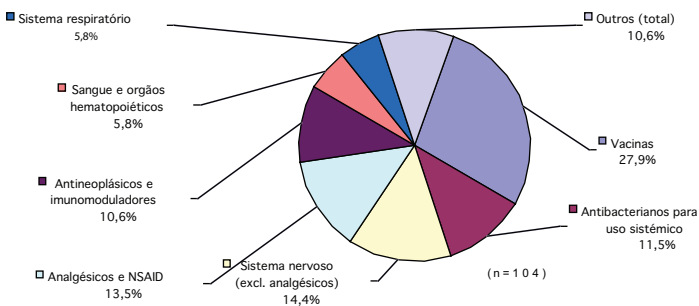


Gráfico 3. Grupos de medicamentos suspeitos nos casos graves de RAM notificadas em crianças (2008).

Os medicamentos que mais frequentemente foram notificados como suspeitos de RAM em crianças foram as **vacinas** (33,8%), **antibacterianos** para uso sistémico (15,9%), medicamentos para o **sistema nervoso central** (excluindo analgésicos) (11,7%) e os **analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides** (10,3%).

Nos **casos graves** [Gráfico 3], os medicamentos suspeitos mais frequentemente notificados como suspeitos continuaram a ser as **vacinas** (27,9%), seguidos dos medicamentos para o **sistema nervoso central** (excluindo os analgésicos) (14,4%) e os **analgésicos e anti-inflamatórios** (13,5%). Seguiram-se os antibacterianos para uso sistémico e os antineoplásicos e imunomoduladores, tendo ambos contribuído com a mesma percentagem (10,6%).

### Tipo de notificador

A análise da distribuição da notificação por tipo de notificador (fonte primária da notificação) mostrou que os médicos foram os profissionais de saúde que mais casos notificaram (50%), seguidos dos enfermeiros (32%) e farmacêuticos (5%).

### Evolução dos casos

À data da informação mais atualizada sobre cada caso, relativamente à sua evolução, a **cura** foi mencionada em **72,1%** das crianças, encontrando-se 9,6% das crianças em recuperação. Em 1,5% houve cura com sequelas e em 3,7% dos casos verificava-se persistência dos sintomas sem recuperação.

### Discussão

Durante o período de estudo (ano de 2008) foram recebidas 136 notificações espontâneas de RAM em crianças com idade inferior a 18 anos, representando **8,2% do total de notificações espontâneas** (n=1654) recebidas nesse período pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância.

A escassez de dados sistematizados na população pediátrica a nível internacional, bem como a variabilidade de metodologias utilizadas, condicionam na generalidade a comparabilidade dos resultados obtidos. De qualquer forma, verificou-se que os dados portugueses estão em concordância aparente com os resultados obtidos num estudo realizado em Espanha [Morales-Olivas FJ et al], em que a proporção de casos em crianças (dos 0 aos 14 anos) foi de 9,8% do total anual da população geral. A proporção inferida a partir dos resultados dum estudo realizado na Suécia [Kimland E et al] de casos em crianças (0-15 anos) foi superior (14,7%).

As crianças com menos de um ano corresponderam à idade com maior percentagem de notificações (22,1%), seguidas das crianças com idade entre 1 e 2 anos (9,6%). A faixa etária correspondente aos dois primeiros anos foi também aquela a

que correspondeu maior notificação (52%) em crianças num estudo dinamarquês [Aagaard L et al]. Nos EUA, num estudo em que se analisaram as RAM notificadas à FDA em crianças com idade inferior a 2 anos [Moore TJ et al], esta faixa etária representava 1,1% do total das RAM na população em geral.

Na análise da notificação de RAM em crianças no presente estudo, as manifestações clínicas mais comuns foram cutâneas (32,4%), as gerais ou associadas ao local de administração (16,4%), seguindo-se as gastrointestinais (12,2%) e associadas ao sistema imunitário (7%). Estes valores são consistentes com diversos estudos que mostram que as reacções mais frequentemente notificadas são cutâneas, gastrointestinais, do sistema nervoso central, psiquiátricos, sintomas gerais e do sistema imunitário.

Alguns dos grupos de medicamentos mais frequentemente notificados (antibacterianos e vacinas) estão relacionados com o tratamento e profilaxia das patologias dominantes nas idades consideradas: foro infeccioso e foro respiratório. Os analgésicos/anti-inflamatórios (*inclusive* para tratamento sintomático da febre) são também frequentemente utilizados nas situações infecciosas.

Assim, as vacinas (33,8%), antibacterianos para uso sistémico (16,6%), medicamentos para o sistema nervoso central (excluindo analgésicos) (11,7%) e analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (10,3%) foram os grupos de medicamentos mais frequentemente relacionados com a notificação de RAM em crianças. No estudo sueco, as vacinas contribuíram com 63,8% para a notificação, seguidas pelos antibacterianos (10,1%) e antiasmáticos (10,1%).

Em Espanha os antibióticos, medicamentos para o sistema respiratório e as vacinas foram os medicamentos suspeitos mais notificados. Os antibióticos encontram-se assim consistentemente entre os medicamentos mais frequentemente implicados. Já o lugar relevante dos medicamentos do foro respiratório encontrado nos estudos espanhol e sueco não se encontra espelhado no perfil de notificação em Portugal.

É determinante incentivar a deteção e a notificação de RAM na população pediátrica, em particular as reacções graves, bem como as que envolvam novos medicamentos ou indicações pediátricas recentes. A eficaz gestão do risco e o desenvolvimento de novas estratégias de comunicação de informação de segurança aos profissionais de saúde e doentes poderão contribuir para a promoção de uma utilização mais segura dos medicamentos em crianças.

A análise da notificação espontânea de RAM em crianças num período mais alargado do Sistema Nacional de Farmacovigilância permitirá num futuro próximo vir a caracterizar de forma mais consolidada o perfil de notificação espontânea em Portugal.

### Bibliografia

- Aagaard L et al. *Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. Drug Saf* 2010; 33: 327-339
- Choynara I et al. *Drug toxicity and surveillance in children. Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 407-410.
- Clarkson A et al. *Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. Arch Dis Child* 2002; 87: 462-467.
- Impicciatore P et al. *Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/outpatients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83.
- Kimland E et al. *Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2005; 14: 493-499.
- Moore TJ et al. *Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics* 2002; 110: 1-5.
- Morales-Olivas FJ et al. *Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076-1080.
- Regulation EC No. 1901/2006 of the European Parliament and the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation [online]. Available from URL <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:en:PDF> [accessed 2010 Dec 14]
- Sammons HM et al. *Clinical trials of medication in children, 1996-2002. Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 165-7.

## Tamoxifeno Variabilidade da Resposta Clínica

Em 2009, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) conduziu uma revisão acerca da variabilidade da resposta clínica ao tamoxifeno devida a **variantes genéticas do CYP2D6**. Esta revisão precedeu a publicação de uma série de estudos que concluíram que fracos metabolizadores CYP2D6 têm uma concentração plasmática inferior de endoxifeno, um dos mais importantes metabolitos activos do tamoxifeno.

Os dados clínicos disponíveis sugerem que pode haver uma redução na eficácia do tamoxifeno no tratamento do cancro da mama, em doentes homocigóticos para alelos CYP2D6 não funcionais. Tendo em conta a via de metabolização do tamoxifeno através do CYP2D6, a utilização concomitante de medicamentos **inibidores do CYP2D6, tais como paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet ou bupropiom**, deve ser, **se possível, evitada** pois, de acordo com alguns estudos, reduz a resposta clínica do tamoxifeno.

Margarida Guimarães

## Somatropina 1 Mortalidade aumentada quando utilizada em doses superiores às recomendadas?

A EMA (Agência Europeia do Medicamento) iniciou uma revisão da segurança de todos os medicamentos contendo somatropina 1, a hormona do crescimento humana recombinante, após a Agência Francesa ter informado sobre os dados do estudo epidemiológico Santé Adulte GH

Enfant (SAGhE), os quais apontam para um risco aumentado de mortalidade em doentes medicados durante a infância com somatropina (**para tratamento da deficiência de hormona de crescimento ou da baixa estatura, de causa desconhecida**), em comparação com a população geral. Este risco parece estar particularmente aumentado quando são utilizadas **doses elevadas**, acima das recomendadas no Resumo de Características do Medicamento. Tendo como base apenas este estudo observacional, não é possível atribuir exclusivamente ao uso **de somatropina o excesso de risco verificado, pelo que os resultados necessitam de ser confirmados e completados com estudos adicionais**.

## RAM na Literatura...

### Potencial do ginseng para proteger contra reacções adversas de ototoxicidade??

A cisplatina, um antineoplásico de uso comum, pode casuar perda auditiva neurosensorial irreversível e acufenos graves em humanos. Como tal, a ototoxicidade induzida pela cisplatina constitui um útil modelo experimental de ototoxicidade.

Neste estudo foram investigados os efeitos protectores do extracto de ginseng coreano vermelho na toxicidade induzida pela cisplatina nas células auditivas. Aquele extracto de ginseng, na linhagem celular auditiva estudada, pareceu desempenhar um papel tanto antiapoptótico como antioxidativo.

*Im GJ, et al. Protective effect of Korean red ginseng extract on cisplatin ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells. Phytother Res. 2010 Apr;24(4):614-21.*

## Interacções a lembrar!

### Doentes hipocoagulados\*

**Importante recorrer à monitorização do INR sempre que haja introdução ou paragem de um medicamento num doente hipocoagulado.**

#### A. Risco relativamente gerível com monitorização de INR:

##### Hemorragia por aumento do efeito antivitaminas K (subida do INR)

- amiodarona (interacção dose-dependente e prolongada: monitorização de INR durante vários meses)
- antibióticos e antifúngicos azóis
- antidepressivos (amitriptilina, outros imipramínicos, inibidores da recaptção da serotonina e venlafaxina)
- antiepilépticos como o ácido valpróico (ver também abaixo)
- antineoplásicos citotóxicos (ver também abaixo)
- celecoxib (ver também AINE abaixo)
- hipolipemiantes: fibratos, ezetimiba
- hormonas e anti-hormonas sexuais (ex: tamoxifeno, raloxifeno, tibolona, flutamida, bicalutamida, danazol, testosterona)
- hormonas tiroideias
- interferões alfa e beta
- sulfamidas hipoglicemiantes
- Outros: alopurinol, cisaprida, colchicina, glucosamina, piracetam, orlistato, tramadol...
- Certas plantas medicinais: alho, arando vermelho (*cranberry*), ginseng, Gingko biloba, Serenoa repens...

#### Diminuição do efeito antivitaminas K (descida do INR)

- antineoplásicos como a azatioprina e a ciclofosfamida (ver também acima)
- colestiramina
- indutores enzimáticos: antiepilépticos como a carbamazepina e a fenitoína antibióticos como a rifampicina modafinil ...
- sucralfato

#### Aumento ou Diminuição do efeito antivitaminas K (subida/descida do INR)

- álcool etílico
- anti-VIH
- corticóides
- estroprogestativos

#### B. Episódios hemorrágicos pouco previsíveis com a monitorização do INR:

- Ácido acetilsalicílico (*efeito antiplaquetário*)
- AINE (*efeito antiplaquetário*) (ver também celecoxib acima)
- Penicilina em altas doses (*prolongamento do tempo de hemorragia, efeito antiplaquetário*)
- Certos produtos de contraste radiológico iónicos.

\* Com a devida vénia: la revue Prescrire.

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA)

Para novidades e publicações, registe-se! [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR)