



## Do Editor

O artigo de fundo deste Número permite entrever como o Sistema Nacional de Farmacovigilância continua a sua evolução, com um longo caminho já percorrido, novos desafios para percorrer e uma taxa de notificação por milhão de habitantes que se vai aproximando da ideal. Neste Número, vem-nos também um exemplo interessante da Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte, em que é feito uso das novas virtualidades comunicacionais proporcionadas pela internet.

O número de notificações será, até certo ponto, reflexo da maturidade do Sistema e do grau de envolvimento dos profissionais de saúde no mesmo, mas é igualmente essencial que os profissionais mantenham em mente objectivos de qualidade e relevância das notificações, com especial pertinência para as suspeitas de reacções graves e inesperadas.

## Fluoroquinolonas Categorias de Risco de Prolongamento do Intervalo QT

O Grupo Europeu de Farmacovigilância da EMA concluiu a avaliação do risco de prolongamento do intervalo QT associado à utilização de fluoroquinolonas, tendo sido acordado actualizar a informação constante dos RCM. As principais conclusões indicaram que o potencial de prolongamento do intervalo QT não parece ser o mesmo para todas as fluoroquinolonas, pelo que foi proposta **uma estratificação em três categorias de risco**. Abaixo apresentam-se estas categorias com um **resumo** das alterações que irão ser introduzidas nas secções relevantes dos respectivos RCM.

### 1. RISCO POTENCIAL DE INDUZIR PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT esparfloxacin, gemifloxacin, grepafloxacin e moxifloxacin

#### RCM secção 4.3 – contra-indicações

Foram observadas alterações na electrofisiologia cardíaca, sob a forma de prolongamento do intervalo QT, tanto na fase de investigação pré-clínica como em humanos.

#### Contra-indicações:

- prolongamento do intervalo QT congénito ou adquirido
- alterações electrolíticas, principalmente hipocaliemia não corrigida
- bradicardia clinicamente relevante
- insuficiência cardíaca com redução da fracção de ejeção ventricular esquerda clinicamente relevante
- história prévia de arritmias sintomáticas
- uso concomitante com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

RCM secção 4.4 – advertências e precauções especiais de utilização (FORMULAÇÕES ORAIS)

## O que significam?!

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
EMA	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reacção Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento

## 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)

#### 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)

OU

#### 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: [ufvt@sapo.pt](mailto:ufvt@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)

Nesta secção serão referidos os dados quantitativos de magnitude (em milissegundos) do prolongamento do intervalo QTc para o medicamento em questão.

#### Precauções:

- Dado que as **mulheres** tendem a ter um QT basal mais longo em comparação com o dos homens, poderão ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo QTc.
- Os **idosos** podem também ser mais susceptíveis.
- Medicamentos que **reduzam os níveis de potássio** devem ser usados com precaução.
- Doentes com **patologia pró-arritmica** em curso (especialmente mulheres e idosos), como isquemia aguda do miocárdio ou prolongamento do intervalo QT. Estas situações podem conduzir a um aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* e paragem cardíaca. A magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com concentrações crescentes deste medicamento, pelo que a dose recomendada não deve ser excedida.
- Se for detectado **algum sinal de arritmia cardíaca** durante o tratamento, este deve ser interrompido e dever-se-á realizar um ECG.

#### Precauções adicionais específicas para formulações **IV de moxifloxacin**:

- A **duração da perfusão** não deve ser inferior aos 60 minutos que são recomendados e a **dose** para administração intravenosa recomendada de 400 mg uma vez por dia não deve ser excedida.
- A administração deve ser interrompida se durante o tratamento for detectado algum sinal ou sintoma que possa estar associado a **arritmia cardíaca**, independentemente do ECG.
- Deve ser usada com precaução em doentes que estejam a tomar medicamentos associados a **bradicardia** clinicamente significativa.

#### RCM secção 4.5 – interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não pode ser excluído um efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT com outros medicamentos com este efeito, o que pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*.

► **Contra-indicada administração concomitante de:**

- antiarrítmicos de classe IA (ex.: quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos de classe III (ex.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- antipsicóticos (ex.: fenotiazinas, pimozida, sertindol, haloperidol, sultoprida)
- antidepressivos tricíclicos
- alguns agentes antimicrobianos (esparfloxacina, eritromicina IV, pentamida, antimaláricos com especial atenção para a halofantrina)
- alguns anti-histamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina)
- outros (cisaprida, vincamina IV, bepridilo, difemanil)

RCM secção 4.8 – efeitos indesejáveis (FORMULAÇÕES ORAIS)

Na subsecção de “Cardiopatias” será especificada a frequência de acordo com os resultados dos ensaios clínicos para: prolongamento do intervalo QT, incluindo em doentes com hipocaliemia, taquiarritmias ventriculares, *torsades de pointes*, arritmias não especificadas, síncope e paragem cardíaca.

RCM secção 4.9 – sobredosagem

No caso de **sobredosagem** deve ser instituído tratamento sintomático. Deve efectuar-se monitorização por ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT.

**2. RISCO POTENCIAL BAIXO DE INDUZIR PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT**  
**ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina e ofloxacina**

RCM secção 4.4 – advertências e precauções especiais de utilização e RCM secção 4.5 – interações medicamentosas e outras formas de interacção

**Precaução** em doentes com factores de risco conhecidos por prolongar o intervalo QT como:

- síndrome do QT longo congénito
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex.: antiarrítmicos de classe I e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos ou antipsicóticos)
- alterações electrolíticas não corrigidas (ex. hipocaliemia, hipomagnesiemia)
- idosos
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia)

RCM secção 4.8 – efeitos indesejáveis

Frequência desconhecida: **arritmia ventricular e torsades de pointes** (notificadas predominantemente em doentes com factores de risco para prolongamento do intervalo QT), **intervalo QT prolongado no ECG**.

RCM secção 4.9 – sobredosagem: Ver acima (1ª categoria).

**3. RISCO MUITO BAIXO OU DADOS INSUFICIENTES PARA AVALIAR O POTENCIAL DE INDUZIR PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT**  
**enoxacina, lomefloxacina, pefloxacina, prulifloxacina e rufloxacina**

RCM secção 4.4 – advertências e precauções especiais de utilização

Mencionado que outras fluoroquinolonas foram associadas a prolongamento do intervalo QT.

RCM secção 4.8 – efeitos indesejáveis

Indicada a frequência de eventuais efeitos adversos cardíacos, de acordo com os casos notificados.

Joana Oliveira

**Notificações de Reacções Adversas a Medicamentos em 2010**

A evolução do número de notificações de reacções adversas a medicamentos (RAM) no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) tem sido no geral **crecente** desde a sua implementação, em Junho de 1992, até 2010. Verificam-se entretanto dois picos, um em 2001 com o início das unidades regionais de farmacovigilância (URF) e outro em 2004, concomitante a um elevado número de acções de formação no âmbito de um estudo sobre a motivação para notificar (Figura 1). Cumulativamente, ao longo da existência do SNF foram recebidas até 2010 cerca de 18.200 notificações válidas de RAM.

n=18 236

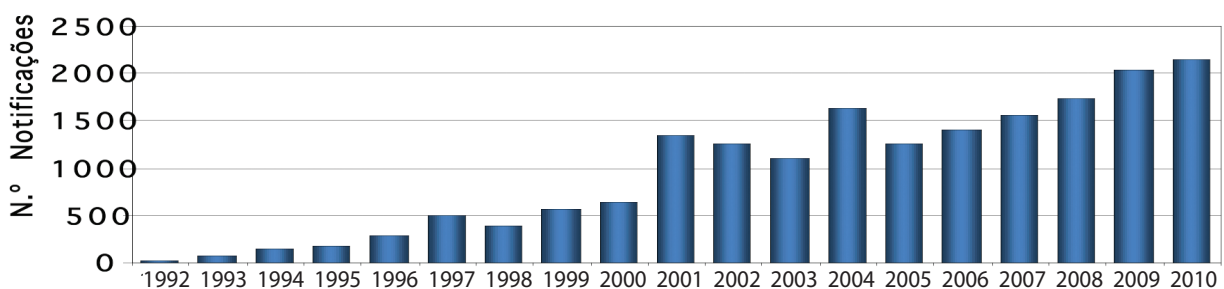


Figura 1. Evolução do número de notificações de RAM no SNF

Em 2010 foram recebidas cerca de 2.143 notificações, o que ainda reflecte uma baixa taxa de notificação em Portugal. No entanto, a evolução dos últimos anos e a taxa atingida de cerca de **210 notificações/milhão de habitantes/ano**, sugere que podemos estar no bom caminho para chegar à taxa “ideal” de 250 a 300 not./M hab./ano.

Os dados do SNF de 2010 que vão ser apresentados referem nomeadamente, a via mais utilizada (directa ou indirecta), o grupo profissional que mais notificou, a área geográfica onde ocorreram os casos notificados e a origem e gravidade das notificações de RAM recebidas. Os dados de 2010 vão ser comparados com os do ano anterior e, em algumas situações, também com os de 2001 (início das URF).

A **via de notificação** mais utilizada pelos profissionais de saúde na amostragem de 2001, 2009 e em 2010 (Figura. 2) foi o envio directo de notificações para o INFARMED, I.P. ou para as URF por correio ou, mais recentemente, através da notificação *online* (URF do Norte, URF do Sul e URF do Centro).

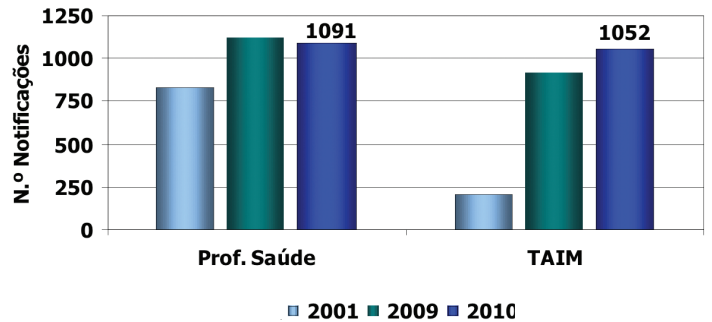


Figura 2. Via utilizada para notificações de RAM em 2001, 2009 e 2010.

Em 2010, pela via directa foram recebidas 51% do total das notificações e as restantes foram enviadas ao INFARMED, I.P. através dos titulares de AIM (TAIM) a quem os profissionais de saúde comunicaram os casos observados na sua rotina diária. A via indirecta tem vindo a aumentar, passando de 20% em 2001, por 45% em 2009 e para 49% em 2010. O envio dos casos pelos TAIM faz-se actualmente por transmissão electrónica (ficheiros XML), obrigatória de acordo com as orientações europeias, mas ainda foram recebidas no SNF cerca de 2% pelo método anterior, obrigando ao dispêndio de recursos para a inserção manual dos casos.

Em 2010 (Figura 3), relativamente ao grupo profissional que mais notificou (via directa), a situação inverteu-se face a 2009, verificando-se um aumento no número de notificações recebidas dos médicos e uma redução tanto dos farmacêuticos como dos enfermeiros. Os **médicos** contribuíram com maior número de notificações (**44% do total**), reflectindo um maior esforço destes profissionais em notificar; seguem-se as notificações enviadas por farmacêuticos e por enfermeiros.

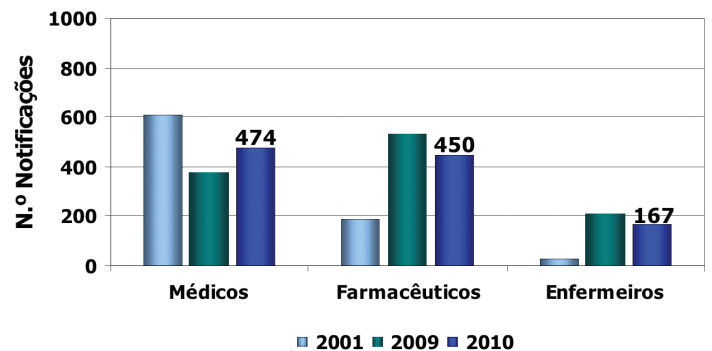


Figura 3. Notificações de RAM por Profissional de Saúde em 2001, 2009 e 2010.

Por área geográfica (Figura 4), podemos referir que em 2010 os notificadores da **região Norte** enviaram mais casos para o SNF (**34%**), seguidos pelos da região de Lisboa e Vale do Tejo, do Centro e do Alentejo e Algarve. Das Ilhas recebemos 5% do total nacional de notificações de RAM.

n=1091  
2010

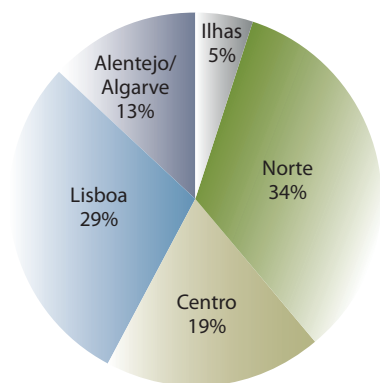


Figura 4. Notificações de RAM por área geográfica em 2010.

No que respeita à gravidade (Figura. 5), o SNF recebeu **75%** (1616) de **casos graves** em 2010 com a seguinte distribuição: pela via indirecta 63% através dos TAIM; pela via directa, os médicos contribuíram com 21%, seguidos dos farmacêuticos (12%) e dos enfermeiros (4% de casos graves a vacinas). No ano anterior, em 2009, os farmacêuticos tinham igualado com os médicos no número de notificações graves (17%). Os TAIM comunicam ao INFARMED, I.P. de forma expedita (15 dias) os casos graves de RAM e também os casos de falta de eficácia a vacinas, a contraceptivos, a anestésicos e a outros medicamentos *life-saving*, de acordo com orientações europeias.

n=1616

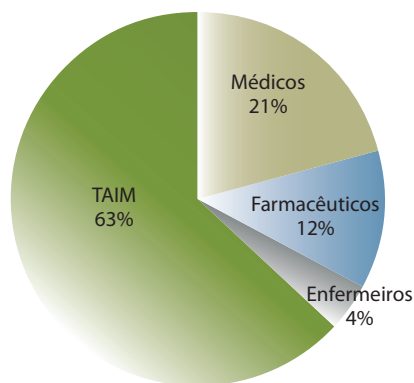


Figura 5. Distribuição dos casos graves notificados por origem em 2010.

A maioria das notificações enviadas já apresentava os **elementos mínimos** necessários à validação inicial (notificador contactável, medicamento suspeito, reacção adversa e dados demográficos do doente como por ex. sexo e idade). No entanto, a obtenção dos elementos necessários para uma melhor avaliação do caso e atribuição da causalidade, bem como a confirmação de que a interpretação dada aos elementos enviados seria a mesma da do notificador, motivou frequentemente o contacto com o notificador para **informações adicionais**. A este propósito, salienta-se que o SNF garante a confidencialidade dos dados, tanto do doente como do notificador.

Em resumo, foram recebidas 2.143 notificações de RAM em 2010, a que corresponde uma taxa crescente mas ainda relativamente baixa de notificação de 210 not./M hab./ano. Desde o início do SNF deram entrada cumulativamente cerca de 18.200 notificações. A via mais utilizada continua a ser a via directa, i.e. o envio das notificações pelos profissionais de saúde às URF ou ao INFARMED, I.P. (51%), mas aproxima-se muito da preferência do envio da notificação através dos TAIM. O grupo profissional que mais notificou foram os médicos, a região de onde foram enviados mais casos de RAM foi a região Norte, salientando-se uma boa adesão à notificação de RAM dos profissionais da Madeira. Quanto à origem e gravidade, foram recebidas cerca de 63% de casos graves através dos TAIM e 21% directamente de médicos.

Por razões metodológicas não é possível conhecer todo o perfil de segurança de um medicamento antes da sua entrada no mercado. A prática clínica e a rotina diária dos profissionais de saúde vão fornecendo elementos que podem ser cruciais na avaliação da relação benefício/risco de um determinado medicamento. Existem reacções adversas que, por serem muito raras, só são identificáveis após a exposição de cerca 30.000 pessoas. Se forem graves podem conduzir a medidas específicas que podem chegar até à retirada do medicamento do mercado, dependendo das alternativas existentes e do tipo de reacção adversa, entre outros factores. Muitas das medidas regulamentares implementadas ao longo do tempo derivaram precisamente da avaliação das notificações de RAM.

Por outro lado, o resumo das características do medicamento (RCM) é um documento oficial destinado aos profissionais de saúde que contém informação actualizada e estruturada também sobre a segurança do medicamento. Constitui um precioso auxiliar que se encontra à distância de um clique na página do INFARMED, I.P. (**INFOMED**). Um profissional de saúde atento e informado, ao notificar reacções adversas, presta uma colaboração inestimável com o SNF na defesa da saúde pública.

Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa.

Fátima Pereira de Bragança

## Inclusão de hiperligações directas para a página em linha de notificação de RAM

Com o objectivo de promover a notificação *online* de Reacções Adversas a Medicamentos, a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), em colaboração com o Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), propôs a inclusão de uma funcionalidade informática sob a forma de **hiperligações** (*hyperlinks*) nos **registos electrónicos** existentes nos **Hospitais da região Norte** do país. Este projecto teve início em 2008 e foi divulgado em 18 hospitais desta região. Do total dos hospitais contactados, 13 (72%) aderiram à proposta tendo alguns deles incluído a hiperligação nos programas específicos dos profissionais de saúde (SAM, SAPE, programas utilizados na farmácia hospitalar) e outros nos ambientes de trabalho dos computadores pessoais.

O número de visitas diárias ao *site* da UFN aumentou significativamente após a inclusão das hiperligações ( $p < 0,001$ ). De facto, a mediana de **visitas diárias** ao *sítio* internet da UFN passou de 10 para 27. Um outro resultado deste projecto foi o **aumento das notificações** de RAM submetidas através do formulário **em linha**. Com efeito, em 2007, a UFN recebia duas notificações **mensais** (mediana) submetidas através deste formulário. Após a colocação das hiperligações nos hospitais, este número passou para 4 em 2008, 8 em 2009 e 11 em 2010.

Esta fase do projecto parece sugerir que a inclusão de hiperligações directas para páginas de notificação de RAM em linha pode mudar comportamentos entre os profissionais de saúde na notificação electrónica de RAM, bem como nas visitas a *sítios* internet específicos. Apesar de o número total de notificações de RAM efectuadas não ter ainda aumentado, os profissionais de saúde poderão estar mais informados acerca da notificação espontânea de RAM, já que a mediana de visitas diárias ao *sítio* da UFN (onde existe vasta informação acerca do tema da farmacovigilância e das reacções adversas) aumentou cerca de 3 vezes após a inclusão das hiperligações. Além disso, foi possível aumentar o número de notificações recebidas através do formulário em linha.

As fases seguintes deste projecto incluem acções de **divulgação** direccionadas aos profissionais de saúde que exercem actividade nos **hospitais** onde já existe esta funcionalidade activa. Posteriormente, o âmbito do projecto irá ser alargado aos **centros de saúde** da região Norte do país.

Inês Ribeiro Vaz (Unidade de Farmacovigilância do Norte)

## Contraceptivos Oraís contendo Etinilestradiol + Drospirenona Risco de Tromboembolismo Venoso

Novos estudos epidemiológicos demonstraram que o **risco** de tromboembolismo venoso para os contraceptivos orais contendo etinilestradiol + drospirenona é **superior** relativamente ao dos contraceptivos orais contendo **levonorgestrel** (**pílulas de 2ª geração**) e poderá ser **semelhante** ao risco para os contraceptivos orais contendo **desogestrel/gestodeno** (**pílulas de 3ª geração**).

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma patologia na qual se forma um coágulo sanguíneo (trombo) num vaso sanguíneo venoso. Se deixado por tratar, o trombo pode limitar o fluxo sanguíneo na perna ou pélvis, causando trombose venosa profunda, ou deslocar-se para os pulmões, causando embolia pulmonar (fatal em 1 a 2% dos casos).

O **TEV** é uma reacção adversa **bem conhecida**, apesar de **rara**, aos contraceptivos contendo estradiol e progesterona. Tem sido notificado com o uso de todos os contraceptivos orais combinados (**COC**), incluindo os que contêm etinilestradiol + drospirenona. De entre 100.000 mulheres que não utilizam COC e não estão grávidas, cerca de 5 a 10 por ano poderão ter TEV. Os dados correspondentes para mulheres a utilizar COC variam entre 20 casos por 100.000 mulheres que utilizam COCs contendo levonorgestrel num ano de utilização e 40 casos por 100.000 mulheres que utilizam COC contendo desogestrel/gestodeno num ano de utilização. Já em cada 100.000 mulheres grávidas, cerca de 60 poderão vir a ter TEV.

Os COC contendo drospirenona estão autorizados em Portugal desde 2000 e incluem Aliane®, Palandra®, Yasmin® e Yasminelle®. O risco de TEV tem sido continuamente monitorizado desde a sua aprovação. Os respectivos RCM/Fl foram actualizados em Abril de 2010 de forma a reflectir os dados resultantes de dois estudos epidemiológicos sobre o risco de TEV.<sup>1,2</sup>

O Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) acordou a revisão dos dados disponíveis, **inclusive** das publicações mais recentes<sup>3,4</sup> e outros dados adicionais de estudos relativos ao risco de TEV associado aos COC contendo drospirenona.<sup>1-7</sup> Estes dados apontam para que os COC contendo drospirenona estejam de facto associados a um risco superior de TEV relativamente aos COC contendo levonorgestrel, sendo no entanto o seu risco similar ao dos COC contendo desogestrel/gestodeno. Globalmente, com esta avaliação, manteve-

► -se a conclusão prévia de que o **risco de TEV associado aos COC é muito baixo**.

O PhVWP recomendou que a atualização dos RCM de todos os COC contendo drospirenona, de forma a reflectir estas conclusões. O FI já contém informação clara acerca dos sintomas de TEV. Não há razão para as mulheres pararem de utilizar COC contendo drospirenona, tais como Yasmin®, ou outros COC, com base nesta revisão.

**Adaptado de PhVWP Maio 2011, por Margarida Guimarães**

#### Referências:

1. Lidegaard Ø et al. *Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study*. *Br Med J*. 2009; 339: b2890.
2. van Hylckama Vlieg A et al. *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study*. *Br Med J*. 2009; 339:b2921.
3. Jick SS, Hernandez RK. *Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data*. *Br Med J*. 2011; 342: d2151.
4. Parkin L et al. *Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database*. *Br Med J*. 2011; 342: d2139.
5. Seeger JD et al. *Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives*. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 587-593.
6. Dinger JC et al. *The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation*. *Contraception*. 2007; 75: 344-354.
7. Dinger J et al. *Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study*. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 123-129.

## RAM na Literatura...

### Reacções adversas com produtos de fitoterapia para perda de peso

Esta revisão teve como objectivo descrever as suspeitas de reacções adversas associadas à utilização de plantas medicinais para perda de peso, a partir de dados colectados pelo Instituto Nacional de Saúde italiano. O sexo feminino correspondeu a 85% das notificações. A maioria dos produtos para perda de peso envolvidos (pelo menos 78%) continha um **grande número de componentes** (mais de nove), sendo que os mais frequentemente representados, isoladamente ou em associação, foram: **Citrus spp.** (28%), **Fucus spp.** (20%), **chá verde** (15%), **Garcinia cambogia** (11%), e **Hoodia spp.** (9%).

As reacções afectaram sobretudo o sistema cardiovascular, a pele, o aparelho digestivo, incluindo o fígado, e o sistema nervoso central. Uma elevada proporção foi grave. Três casos, em que os doentes apresentaram sintomas anticolinérgicos graves, estiveram relacionados com o consumo de diversos produtos fitoterapêuticos preparados com o mesmo lote de *Coleus forskohlii* que fora contaminado com alcalóides. Em **52%**, os doentes estavam **a tomar também outras plantas medicinais e/ou produtos farmacêuticos** (fluoxetina, metformina, levotiroxina).

Tendo em conta a relação benefício-risco, os autores consideram que os consumidores deverão exercer precaução quando utilizam este tipo de produtos.

Vitalone A et al. *Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health*. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:215-224.

## RAM na Literatura...

### Tratamento superior a dois dias com paracetamol poderá estar associado a prolongamento do INR em doentes anticoagulados com varfarina

Neste estudo prospectivo, aleatorizado, com grupos paralelos e controlado por placebo, os autores investigaram se o paracetamol, nas doses de **2 g/dia e 3 g/dia** poderá potenciar o efeito anticoagulante da varfarina. O **aumento** médio máximo do INR foi de **0,70±0,49** e **0,67±0,62** nos doentes a fazerem paracetamol nas doses de 2 g/dia e 3 g/dia, respectivamente. A subida do INR tornou-se **significativa ao 3º dia**.

Qian Z et al. *Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial*. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67:309-314.

## RAM na Literatura...

### Risco hemorrágico com aspirina parece aumentar mais com a dose do que com a duração do tratamento

A associação da aspirina com hemorragia digestiva tem sido verificada em ensaios de curta duração. No entanto, continua por esclarecer o efeito da dose e duração da terapêutica com aspirina. Neste estudo prospectivo de 87.680 mulheres envolvidas no *Nurses' Health Study*, os autores investigaram o risco relativo de hemorragia digestiva *major* durante 24 anos de seguimento. O uso regular de aspirina esteve associado com hemorragia digestiva, estando este risco mais fortemente relacionado com a dose do que com a duração daquela terapêutica. Os investigadores concluem que deve ser sublinhada a importância dos esforços de minimização dos efeitos adversos da aspirina através da utilização da dose mínima eficaz, tanto nos utilizadores de curta duração como nos de longo prazo.

Huang ES et al. *Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding*. *The American Journal of Medicine* (2011) 124, 426-433

## RAM na Literatura...

### Alelo HLA-A\*3101: factor de risco para reacções de hipersensibilidade induzidas pela carbamazepina

A carbamazepina está na origem de diversos tipos de reacções de hipersensibilidade, desde exantemas maculo-papulares a reacções bolhosas. Já foi demonstrado que o alelo HLA-B\*1502 está fortemente correlacionado com a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (SSJ-NET) induzidas pela carbamazepina em populações de chineses de etnia Han e outros asiáticos, mas não em populações europeias. Em estudos genómicos realizados pelos autores em indivíduos com síndrome de hipersensibilidade ou exantema maculo-papular induzidos pela carbamazepina, bem como em 3987 controlos, todos de ascendência europeia, confirmou-se ser o alelo HLA-A\*3101 um factor de risco significativo.

McCormack M et al. *HLA-A\*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans*. *N Engl J Med* 2011; 364:1134-1143.

## Interacções a lembrar!

### Doentes bipolares\*

#### Risco de:

**Sobredosagem de lítio** (por interferência na sua excreção renal)

- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)
- Diuréticos
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas da angiotensina II (sartans).

#### Redução da litemia

- Aporte de sódio.

**Risco de efeitos indesejáveis neuropsiquiátricos com a associação lítio + neuroléptico.**

\* 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)**