

## Do Editor

A farmacogenómica, até recentemente apenas uma miragem para a prática clínica diária, parece avançar a passos largos na forma como pode vir a influenciar opções terapêuticas e a contribuir para a prevenção de reações adversas. Encontra-se atualmente suportada por evidência robusta a associação de um risco aumentado de ocorrência de reações dermatológicas graves e potencialmente fatais, anteriormente consideradas como idiossincráticas, com a exposição a alopurinol na presença de um alelo genético específico.

Não será precisa muita imaginação para perspetivar que a geração das crianças cujas reações adversas se analisam neste Número possa vir a ser uma geração de adultos cujo perfil genético seja, por rotina, levado em consideração na prescrição de medicamentos e no diagnóstico de RAM. Quiçá mesmo, poderemos num dia não demasiado distante prevenir reações de hipersensibilidade catastróficas e atualmente imprevisíveis, como as resultantes de fenómenos de anafilaxia, outra tipologia de RAM cuja epidemiologia e diagnóstico são também abordados neste Número.

Ainda no Boletim, estatinas e alterações do metabolismo da glicose, associação entre cancro do esófago e o uso prolongado de bifosfonatos e interações medicamentosas na literatura.

## Como posso notificar uma reação adversa?

### • Portal RAM

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

### • Fichas de Notificação para imprimir:

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

### • Impresso RSF

#### Direção 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: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

## Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

## Alopurinol risco de reações cutâneas graves associado aos doentes portadores do alelo HLA-B\*5801

Em janeiro de 2012, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) tomou conhecimento de um artigo publicado sobre estudos de caso-controlo conduzidos pela *US Food and Drug Administration (FDA)* que apontavam para que o alopurinol deva ser evitado em doentes portadores do alelo HLA-B\*5801, na medida em que estes apresentam um risco mais elevado de desenvolverem reações adversas cutâneas graves (*serious cutaneous adverse reactions – SCAR*), incluindo a Síndrome de hipersensibilidade DRESS, a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). A informação do medicamento inovador\* (Zyloric®) continha informação farmacogenómica na secção 4.8 do RCM em alguns Estados Membros mas não estava harmonizada a nível europeu.

Na sequência da avaliação conduzida pelo PhVWP sobre risco de SCAR, incluindo SSJ e NET, associado à utilização de alopurinol em doentes portadores do alelo HLA-B\*5801, foi decidido incluir informação sobre esta associação nos RCM e FI dos medicamentos contendo alopurinol.

### Para consultar o texto a incluir nos RCM/FI:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/ALTER\\_TIPO2\\_SEGURANCA/MED\\_USADOS\\_GOTA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA/MED_USADOS_GOTA)

**Margarida Guimarães**

\*“Inovador” refere-se ao produto que foi primeiramente comercializado como resultado direto de investigação, na altura, inovadora.

### Referência

1. Zineh I et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. *Pharmacogenomics* 2011 Dec;12(12):1741-9.

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de introdução no Mercado
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>RAM</b>	Reação Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento

# RAM na População Pediátrica notificadas em Portugal nos últimos anos: Um panorama



A população pediátrica representa um dos subgrupos mais vulneráveis à exposição a medicamentos. No contexto da farmacovigilância, a monitorização das RAM ocorridas neste grupo populacional reveste-se de particular importância, assumindo características específicas. De facto, os dados de segurança na população pediátrica não podem ser extrapolados a partir do adulto, dadas as diferenças ao nível da farmacocinética, farmacodinâmica e incidência das RAM, condicionando um perfil de toxicidade dos medicamentos diferente do observado nos adultos. Tais diferenças podem nomeadamente ser explicadas pelo diferente grau de maturidade do metabolismo hepático e da função renal, pelo desenvolvimento progressivo dos órgãos, crescimento e maturidade sexual e ainda pela manifestação de doenças específicas características desta faixa etária. Acresce ainda a escassez de estudos na população pediátrica por condicionamentos éticos.<sup>1</sup>

Caracterizaram-se os casos de RAM na população pediátrica, recebidos no SNF (Sistema Nacional de Farmacovigilância) em 2011 e compararam-se com os dados obtidos nos três anos anteriores (2008 a 2010).

## RAM pediátricas em 2011

Foram notificados ao SNF **259 casos** de suspeita de RAM durante o ano de 2011, representando **10,3% do total** de 2141 casos rececionados nesse período.

A maioria dos casos (63%) foi remetida diretamente por profissionais de saúde, tendo os restantes sido remetidos pela Indústria Farmacêutica (via indireta). O notificador mais frequente foi o médico (88 casos; 54,3%), seguido do enfermeiro (57 casos; 35,2%) e do farmacêutico (17 casos; 10,5%).

A diferença entre os géneros não foi significativa (51,4% do total de casos para o sexo feminino). O maior número de casos correspondeu a crianças nos **dois primeiros anos de vida**: 33% (n=86). Seguiram-se os adolescentes com idades **entre 16 e 18 anos** (15,4% (n=40)), depois as crianças entre os 4 e os 6 anos, com 12% (n=31).

A relevância da faixa etária dos 16 aos 18 anos é possivelmente justificada pelos casos associados à vacina contra o papilomavírus humano, administrada em adolescentes. Já a predominância das faixas etárias relativas a idades mais jovens terá provavelmente a ver com a elevada representatividade das vacinas, já que é precisamente em bebês e crianças até aos seis anos que é administrada a maioria das doses das vacinas do Plano Nacional de Vacinação.

Verificou-se que, dos 259 casos de RAM na população pediátrica em 2011, 202 tiveram apenas um medicamento suspeito/interatuante e os restantes 32 tiveram dois ou mais medicamentos. No total, estiveram envolvidos medicamentos pertencentes a 37 grupos ATC, num total de 308 medicamentos diferentes. Destes, 165 (53,6%) concentraram-se em apenas 2 grupos ATC: **vacinas**, com 112, e **antibacterianos para uso sistémico**, com 53. O grupo ATC mais representativo foi, assim, o grupo das vacinas, o que poderá explicar-se pela expectavelmente elevada exposição das crianças a este grupo farmacoterapêutico.

Quanto à distribuição por órgãos e sistemas (*System Organ Categories – SOC*), destacaram-se as seguintes SOC: *General disorders and administration site conditions* (20,8%), *Skin and subcutaneous tissue*

*disorders* (18,5%) e *Infections and infestations* (9,8%).

A maior incidência de RAM de tipo **geral** e em **local de administração** estará provavelmente relacionada com o facto de a maioria das reações locais estarem frequentemente associadas à administração de vacinas. Com efeito, trata-se sobretudo de **reações cutâneas no local de injeção** ou associadas a fenómenos de **hipersensibilidade**.

Os casos relativos à SOC das **reações ao nível da pele** estão, na sua quase totalidade, associados a **vacinas** ou **antibióticos**, ambos grupos farmacológicos em que as reações adversas cutâneas são caracteristicamente frequentes. Incluem ainda múltiplos casos de reações de hipersensibilidade (ex.: angioedema, anafilaxia) que, embora mais raros, não são inesperados e que, também de forma expectável, apresentam habitualmente manifestações cutâneas como eritema, urticária, prurido.

O facto de aparecerem as **infeções** como terceira SOC mais significativa acaba por não ser inesperado, na medida em que tem a ver maioritariamente com falência vacinal ou outra **falência profilática** (ex.: prevenção da infeção pelo vírus respiratório sincicial em crianças de risco), ou com complicações de reações no local de inoculação (ex.: sobreinfeção cutânea).

Do número total de casos identificados em crianças, 192 (**74,1%**) foram considerados **graves** pelo notificador. O desfecho, quando fatal (3,6%), esteve de alguma forma relacionado com a patologia de base da criança.

## Evolução das RAM em crianças entre 2008 e 2011

No quadro abaixo pode conferir-se a evolução, entre 2008 e 2011, do número total de casos recebidos pelo SNF relativos a suspeita de RAM na população pediátrica, bem como os mais representativos grupos ATC dos medicamentos suspeitos e SOC de RAM.

Verifica-se ao longo deste quadriénio uma ligeira tendência de crescimento no número total de casos (frequência absoluta). Em termos de **proporção de casos de RAM na população pediátrica versus o total de casos de RAM** de cada ano, verifica-se que ocorreu um aumento entre 2008 e 2010, tendo estabilizado em 2011 em cerca de **dez por cento**.

No que diz respeito às ATC, as vacinas e os antibacterianos para utilização sistémica são os mais representativos em qualquer dos anos estudados. O predomínio destas ATC era já esperado, dado que incluem medicamentos utilizados na profilaxia e/ou tratamento das patologias mais frequentes nas idades consideradas (do foro infeccioso). Aldea, A. et al descreve resultados similares: as vacinas foram o grupo mais frequentemente associado com RAM na população pediátrica (67%), seguidas dos antibacterianos.<sup>2</sup>

O predomínio das SOC *General disorders and administration site conditions* e *Skin and subcutaneous tissue disorders* é igualmente consistente com os dados dos estudos de Aagaard L, et al<sup>3,4</sup> e Aldea A, et al<sup>2</sup>. Para além de coerentes com os estudos referidos, estes resultados eram expectáveis, dado que o grupo ATC predominante é o das vacinas, frequentemente associadas à ocorrência de reações no local da administração.

**Leonor Nogueira Guerra, Cristina Rocha, Ana Araújo**

Ram em crianças entre 2008 e 2011								
	2008		2009		2010		2011	
Casos de RAM (população pediátrica) e % relativa à população total	136 casos	8,2%	195 casos	9,6%	221 casos	10,3%	256 casos	10,3%
Casos de RAM (população total)	1654 casos		2038 casos		2141 casos		2521 casos	
SOC – 1.ª mais frequente	<i>Skin</i>	32,4%	<i>General</i>	38,0%	<i>General</i>	23,6%	<i>General</i>	20,8%
SOC – 2.ª mais frequente	<i>General</i>	16,4%	<i>Nervous</i>	31,0%	<i>Skin</i>	19,1%	<i>Skin</i>	18,5%
SOC – 3.ª mais frequente	<i>Immune</i>	7,0%	<i>Skin</i>	28,0%	<i>Gastro</i>	10,9%	<i>Infect</i>	9,8%
ATC – 1.ª mais frequente	<i>Vaccines</i>	33,8%	<i>Vaccines</i>	60,7%	<i>Vaccines</i>	47,7%	<i>Vaccines</i>	36,4%
ATC – 2.ª mais frequente	<i>Antibacterials</i>	16,6%	<i>Antibacterials</i>	4,5%	<i>Antibacterials</i>	18,4%	<i>Antibacterials</i>	17,2%
ATC – 3.ª mais frequente	<i>Nervous System</i>	11,7%	<i>Immunosuppr.</i>	4,0%	<i>Immunoglob.</i>	5,3%	<i>Anti-inflam.</i>	5,8%

## Referências

<sup>1</sup>Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by the Paediatric Population [online].

Available from URL [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf), accessed on 06/11/2012.

<sup>2</sup> Aldea A et al. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 Sep;68(9):1329-38.

<sup>3</sup>Aagaard L et al. Adverse Drug Reactions in the Paediatric Population in Denmark. *Drug Saf* 2010 33:327-339.

<sup>4</sup>Aagaard L et al. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010 70(4):481-491.

# Anafilaxia medicamentosa

## Revisão dos casos notificados em Portugal na última década



A anafilaxia de causa medicamentosa é uma reação adversa a medicamentos (RAM) sistémica rara mas potencialmente fatal. É uma reação imprevisível, na maioria dos casos independente da dose administrada e que ocorre pouco tempo após a exposição ao medicamento causador.

O objetivo deste trabalho foi a caracterização de uma série de casos de reações anafiláticas notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) durante a década passada. Foram analisadas as características demográficas dos doentes, os medicamentos implicados, a gravidade das reações e a tendência temporal. Tratou-se de uma análise retrospectiva de casos notificados ao SNF entre 1 de janeiro de 2000 e 1 de novembro de 2010 de episódios de anafilaxia, definida de acordo com o critério adotado no *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis*.<sup>1</sup>

De entre as 16.157 RAM notificadas ao SNF durante o período em estudo, 918 (6%) casos cumpriam os critérios de anafilaxia adotados. A idade dos doentes variou entre 7 dias e 91 anos, com 87 (9%) casos envolvendo doentes com menos de 18 anos de idade. Na globalidade, houve uma predominância dos casos do sexo feminino (67%), mas a maioria dos doentes pediátricos eram do sexo masculino (56%). Ao longo da década estudada, detetámos uma **tendência crescente na notificação** destes episódios e 31% (284) dos casos de anafilaxia foram reportados durante os dois últimos anos do período estudado. De entre os episódios identificados, **19% motivaram hospitalização** e 3% tiveram desfecho fatal. Os **antibacterianos** foram responsáveis pela maioria dos casos (17%), seguidos de **anti-inflamatórios não esteroides/paracetamol** (13%), **citotóxicos** (12%) e **imunomoduladores** (9%). As **vacinas** e os **meios de contraste radiológicos** também foram causas frequentemente reportadas.

Deste trabalho conclui-se que a maior parte dos episódios notificados esteve associada a medicamentos largamente utilizados, como antibacterianos e analgésicos. A anafilaxia pode acontecer em qualquer idade e o género feminino parece ser o mais afetado, com a exceção da população pediátrica onde esta tendência se inverte.

Internacionalmente, a incidência anual de casos de anafilaxia varia entre 3,2 e 49,8 casos por 100.000 habitantes, número que tem vindo a aumentar nos últimos anos.<sup>2-6</sup> Os medicamentos são a principal causa de anafilaxia entre os casos reportados na maioria dos estudos.<sup>5,7,8</sup>

Neste trabalho, encontramos uma incidência global de 7,9 casos por milhão de habitantes portugueses (**0,79 casos por 100.000 habitantes**), durante o período em estudo, embora este número

se refira apenas a casos relacionados com anafilaxia de causa medicamentosa. Os nossos resultados são também sobreponíveis aos de outros autores no que diz respeito aos dados demográficos dos doentes e aos medicamentos predominantemente associados aos casos de anafilaxia.<sup>2,8-13</sup>

**Inês Ribeiro Vaz, Joana Marques, Pascal Demoly, Jorge Polónia, Eva Rebelo Gomes**

### Referências

1. Sampson HA et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Feb;117(2):391-7.
2. Decker WW et al. *The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project*. *J Allergy Clin Immunol* 2008 122(6):1161-1165.
3. Gupta R. *Time trends in allergic disorders in the UK*. *Thorax* 2007 62(1):91-96.
4. Tang ML et al. *Epidemiology of anaphylaxis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 9(4):351-356.
5. Sheikh A et al. *Hospital admissions for acute anaphylaxis time trend study*. *Br Med J* 2000 320(7247):1441.
6. Liew WK et al. *Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia*. *J Allergy Clin Immunol* 2009 123(2):434-442.
7. Van der Klauw MM et al. *A population based case-cohort study of drug induced anaphylaxis*. *Br J Clin Pharmacol* 1993 35(4):400-408.
8. Gonzalez-Perez A et al. *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review*. *J Allergy Clin Immunol* 2010 125(5):1098-1104.
9. Mertes PM et al. *Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey*. *J Allergy Clin Immunol* 2011 128(2):366-373.
10. Thong BY et al. *Epidemiology and risk factors for drug allergy*. *Br J Clin Pharmacol* 2011 71(5):684-700.
11. Star K et al. *Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase*. *Drug Saf* 2011 34(5):415-428.
12. Bohlke K et al. *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization*. *J Allergy Clin Immunol* 2004 113(3):536-542.
13. Simons FE et al. *Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002 110(4):647-651.

**Nota:** Os autores agradecem ao Departamento de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED, I.P. a disponibilização dos dados utilizados neste trabalho, cuja análise é da inteira responsabilidade da Unidade de Farmacovigilância do Norte.

## Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia \*



A anafilaxia é altamente provável quando **qualquer dos seguintes 3 critérios é preenchido:**

### Critério 1

Início agudo (em minutos a várias horas) de doença com envolvimento da pele, mucosas ou ambas (ex.: urticária, prurido ou rubor generalizados, lábios-língua-úvula edemaciados) e pelo menos um dos seguintes:

- a. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância-broncospasmo, estridor, redução de *peak expiratory flow*, hipoxemia)
- b. Pressão arterial reduzida ou sintomas associados de disfunção de órgão *major* (ex.: hipotonia (colapso), síncope, incontinência)

### Critério 2

Dois ou mais dos seguintes ocorrendo rapidamente (em minutos a várias horas) após a exposição a um alérgico que seja provável para o doente:

- a. Envolvimento de pele-mucosas (ex.: urticária, prurido-rubor generalizados, lábios-língua-úvula edemaciados)
- b. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância-broncospasmo, estridor, redução de *peak expiratory flow*, hipoxemia)
- c. Pressão arterial reduzida ou sintomas associados (ex.: hipotonia (colapso), síncope, incontinência)
- d. Sintomas gastrointestinais persistentes (ex.: dor abdominal tipo cólica, vômitos)

### Critério 3

Pressão arterial reduzida após a exposição a um alérgico que seja provável para o doente (minutos a várias horas):

- a. Crianças: pressão arterial sistólica baixa (para a idade) ou redução superior a 30% da pressão arterial sistólica
- b. Adultos: pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou redução superior a 30% dos valores basais do doente.

\*Adaptado de: Sampson HA et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Feb;117(2):391-7.

## Estatinas Risco de início de Diabetes / /Alterações do Metabolismo da Glucose



Após a publicação em 2010 de uma meta-análise que considerava a terapêutica com estatinas associada a um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento de diabetes,<sup>1</sup> foi realizada pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) uma revisão global sobre esta questão de segurança. O PhVWP concluiu em março de 2012 a avaliação do risco de início de diabetes/alterações do metabolismo da glucose associado aos inibidores da reductase da HMG-CoA – atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina. Na sequência desta avaliação foi incluída na secção 4.4 e 4.8 do RCM das estatinas referência ao aumento do risco de início de diabetes em doentes com fatores de risco predisponentes.

Da análise de toda a informação de segurança compilada concluiu-se que existe evidência suficiente da associação entre a terapêutica com estatinas e o início de diabetes. No entanto o risco parece ser predominante em doentes já com risco aumentado de desenvolver diabetes. Valores aumentados de glicemia em jejum são um fator determinante para o aumento do risco. Outros fatores incluem história de hipertensão, triglicérides aumentados e índice de massa corporal aumentado.

A força da associação variou entre estatinas mas, atualmente, os dados não permitem excluir a possibilidade de qualquer das estatinas poder exacerbar o risco de início de diabetes em indivíduos suscetíveis. Apesar disso, os estudos demonstraram claramente o benefício das estatinas na redução de eventos cardiovasculares *major* na população em risco. No entanto os doentes com fatores de risco identificados devem ser monitorizados sob ponto de vista clínico e bioquímico, de modo a identificar situações de início de diabetes e a gerir essa condição adequadamente.

**Cristina Rocha**

### Referência

<sup>1</sup> Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

## Risedronato Risco de Cancro Esofágico em doentes com Esófago de Barrett



Em 2010, o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) iniciou a avaliação do risco de cancro esofágico associado à utilização de bifosfonatos orais. Esta revisão veio na sequência da publicação de um estudo conduzido na *UK General Practice Research database (GPRD)* que detetou um risco aumentado de cancro esofágico associado a doentes a utilizarem bifosfonatos orais.<sup>1</sup> Na Europa e América do Norte, a incidência daquela neoplasia maligna na faixa etária entre os 60 e os 79 anos é tipicamente de 1 caso por cada 1000 pessoas em cada cinco anos, tendo o estudo referido estimado um aumento para cerca de 2 casos por 1000 pessoas por cada 5 anos de utilização de bifosfonatos orais.

Da avaliação efetuada, o PhVWP concluiu que os dados não permitem excluir uma possível associação e que deverá ser incluída uma advertência acerca da utilização em doentes com esófago de Barrett na informação de todos os medicamentos contendo bifosfonatos nitrogénicos. Essa advertência já existe nos

medicamentos contendo alendronato e ibandronato e deve portanto ser incluída também nos medicamentos contendo risedronato.

Para verificar o texto a incluir nos RCM/FI:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/ALTER\\_TIPO2\\_SEGURANCA/BIFOSFONATOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA/BIFOSFONATOS)

**Margarida Guimarães**

### Referência

<sup>1</sup> Green J et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010 Sep 1;341:c4444.

## RAM na Literatura



### Interações Medicamentosas em Idosos em Ambulatório

Os doentes idosos apresentam algumas características (ex.: alterações fisiológicas devidas ao processo de envelhecimento, fragilidade, várias comorbilidades e polifarmácia) que aumentam o seu risco de serem afetados por RAM relacionadas com interações medicamentosas (IM). Por outro lado, as respostas dos doentes mais velhos aos fármacos são variáveis, com resposta aumentada a muitos medicamentos frequentemente utilizados (ex.: benzodiazepinas, antidepressivos, varfarina) e diminuída a outros como os beta-bloqueantes, por exemplo.

Este foi um estudo prospetivo relativamente inovador pois investigou as características das interações medicamentosas (IM) numa coorte de idosos (≥60 anos) brasileiros durante mais de um ano, num contexto, não de internamento, mas sim de ambulatório. A incidência de RAM relacionadas com interações medicamentosas foi de 6% contra 10% de RAM não relacionadas com IM. Esta incidência foi considerada elevada, na medida em que as IM corresponderam a **39% de todas as RAM**. As interações ocorridas envolveram mais comumente varfarina, ácido acetilsalicílico, digoxina e espirolactona, frequentemente com **consequências clinicamente graves e evitáveis ou minoráveis**, como hemorragia digestiva, hipercaliemia e miopatia.

**Obreli-Neto PR et al. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Dec;68(12):1667-76**

### Interação entre antifúngico tópico e anticoagulante

Os autores descrevem dois casos de interação entre o antifúngico tópico amorolfina e o anticoagulante metabolizado pelo citocromo P450, acenocumarol, com aumento do INR (*International Normalized Ratio*). As interações medicamentosas mais comumente reportadas com antifúngicos envolvem habitualmente formulações de uso sistémico oral. Dado que a amorolfina apresenta fraca absorção sistémica e a sua fração livre parece ser rapidamente inativada, a publicação destes casos de interação clinicamente significativa possui particular interesse.

**Morales-Molina JA et al. Interaction between amorolfine and acenocoumarol (Letter to the Editors). *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Dec;68(12):1687-8.**

### Hiperpigmentação reversível com metotrexato

Nesta comunicação curta, descreve-se um caso de hiperpigmentação da pele da face, braços e pernas de uma doente de 75 anos com granulomatose de Wegener tratada com sucesso com metotrexato e corticosteroides, sem alteração da função das suprarrenais ou adrenocorticotrófica. A RAM surgiu quatro anos depois do início do tratamento e resolveu com a interrupção do metotrexato. Este caso ilustra como a hiperpigmentação pode ser uma reação adversa rara mas reversível da terapêutica com metotrexato.

**BMJ 2012;345:e6359**

## ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

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

## 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)