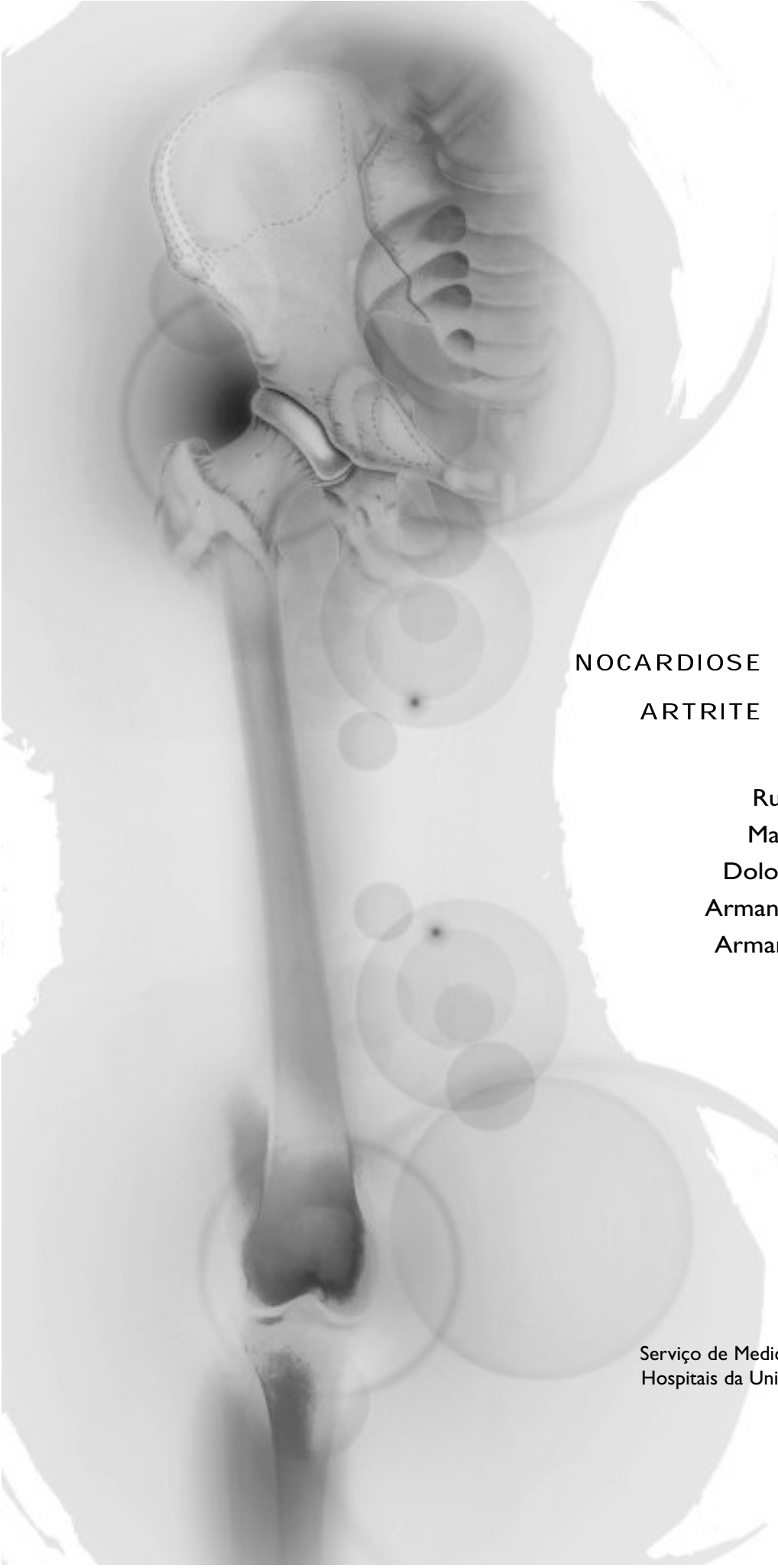

NOCARDIOSE EM DOENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

Rui Melo
Maria Rial
Dolores Nour
Armando Malcata
Armando Porto

Serviço de Medicina III – Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Os doentes reumáticos, submetidos a terapêuticas imunossupressoras, estão predispostos a infecções oportunistas. Os autores descrevem o caso clínico dum doente com Artrite Reumatóide tratado, inicialmente, com Metotrexato em baixa dose por curto período, seguido dum outro, mais longo, com Ciclosporina e que desenvolveu um quadro de piodermite e microabcessos cerebrais, com isolamento de Nocardia ssp. Um ano após ter cumprido doze meses de antibioticoterapia, surge reinfecção cutânea, não estando, então, sob imunossupressores.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Nocardiose; Metotrexato; Ciclosporina; Hidroxicloroquina.

ABSTRACT

Rheumatic patients, submitted to immunosuppressive agents, have an increased risk of opportunistic infections. The authors report the case of a patient with Rheumatoid Arthritis that had been treated with Methotrexate, in low dosis and by a short period of time, and afterwards with Cyclosporin, for a longer period, that developed pyodermatous lesions and micro abscess in the central nervous system with isolation of Nocardia ssp. One year after consecutive twelve months of antibiotics therapy, cutaneous infection relapses, not in use of immunosuppressive therapy.

Key-Words: Rheumatoid Arthritis; Nocardiosis; Methotrexate; Cyclosporin, Hydroxychloroquine.

NOCARDIOSE EM DOENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

Rui Melo*, Maria Rial*, Dolores Nour**,
Armando Malcata***, Armando Porto****

Introdução

Os doentes submetidos a imunossupressão estão predispostos ao risco de infecções oportunistas.

A Nocardiose é causada por seis espécies do microorganismo *Nocardia,* um comensal do solo. Pode atingir os doentes portadores de imunodeficiência celular, sendo o pulmão o órgão mais frequentemente comprometido, seguido do sistema nervoso central e da pele. Os atrasos, no diagnóstico e no tratamento, podem ocasionar grande risco de mortalidade para os doentes.

Por outro lado, pode-se correr o risco de exacerbação das doenças de base ao retirar-se a imunossupressão farmacológica, durante o tratamento da infecção.

Caso Clínico

AJF, 51 anos, serralheiro, com artrite reumatóide, seropositivo para os factores reumatóides IgM, de nove anos de evolução com atingimento dos ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, ancas, joelhos, tíbio-társicas e pés. No início foi medicado com metotrexato 5mg/semana, administrado por seis meses, com ausência de resposta clínica e, a seguir, ciclosporina – 2,5 mg/dia por três anos e suspensa por aparecimento de febre, cefaleias, vómitos, insónia, apatia, ideação suicida, crise convulsiva e aparecimento de lesões nodulares subcutâneas na coxa direita, de aspecto inflamatório e com flutuação. O exame directo do pús revelou microorganismos, com aspecto de filamentos gram-positivos e a cultura foi positiva para *Nocardia ssp*. A tomografia computadorizada crânio-encefálica revelou presença de lesões circunscritas sugestivas de micro abcessos, desvio da linha média e edema cerebral. A ressonância nuclear magnética cerebral confirmou múltiplos abcessos de pequenas dimensões.

Foi tratado com sulfadiazina associada a cefotaxima e imipenem por oito semanas e depois, cotrimoxazol por nove meses. Passou a apresentar episódios repetidos de *flare articular* (sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides e prednisona – 10 mg/dia), porém, com pouca resposta, sendo, então, observado na nossa consulta. Introduziu-se terapêutica com sulfassalazina – 2 g/dia por três meses e suspensa por intolerância gástrica. Passou a fazer uso isolado, desde então, de hidroxicloroquina – 400 mg/dia.

Em Abril de 2002, foi internado com quadro de pápulas na coxa esquerda e poliartrite simétrica com 20 articulações dolorosas e 26 tumefactas numa contagem de 28, rigidez matinal superior a 2 horas, despertares nocturnos por dor, limitação funcional classe III (ACR) e DAS 28 (3v) =7.57. Os exames laboratoriais revelaram: hemograma com linfopenia, bioquímica sérica sem alterações, PCR=3.23mg/dl, VS=66 mm, urina tipo II = normal, proteinúria de 24 horas = 207.0mg/tempo, proteinograma electroforético com hipogamaglobulinemia, imunoelectroforese com IgG=4.67 mg (7.51-15.60), IgA=4.43 mg (0.82-4.53), IgM=1.22 mg (0.46-3.04); Rx do tórax: normal; tomografia computadorizada torácica com duas lesões nodulares com 1 cm de diâmetro aproximado no lobo pulmonar inferior direito; tomografia computadorizada crânio-encefálica sem anormalias. Foram realizadas biópsias duma das lesões da pele da coxa esquerda (na cultura, isolou-se *Nocardia ssp* com sensibilidade a amoxacilina + ácido clavulánico, cefotaxima e trimetropim/sulfametoxazol) e de uma das lesões nodulares do pulmão, cuja histopatologia revelou processo inflamatório inespecífico.

*Internos do Internato Complementar de Reumatologia
**Assistente Hospitalar de Reumatologia
*** Chefe de Serviço de Reumatologia
**** Director do Serviço de Medicina III e Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Foi administrado sulfadiazina (2 g) oral 4 vezes ao dia, que se suspendeu, dois dias depois, por litíase renal, tendo iniciado, então, cotrimoxazol 960 mg 3 vezes ao dia. Administrou-se, durante o internamento, metilprednisolona, 125 mg EV (dose única) com melhoria clínica, da contagem articular, e da capacidade funcional e realizou-se, também, infiltração dos joelhos com 40 mg de acetato de metilprednisolona. Optou-se pela introdução do metotrexato na dose inicial de 7.5 mg/semana, aumentado, após duas semanas, para 10 mg/semana, em associação a hidroxicloroquina 400 mg/dia. Aquando da alta, negava rigidez matinal e despertares nocturnos por dor; limitação funcional classe I (ACR) e, ao exame objectivo articular, 10 articulações tumefactas e 8 dolorosas numa contagem de 28.

Discussão

A Nocardia spp foi descrita por Nocard, em 1889. Compreende um grupo de bactérias gram-positivas, imóveis, aeróbias e com fraca propriedade álcool-ácido resistente. São habitantes naturais do solo e participam na decomposição de material orgânico. Há seis espécies de *Nocardia* associadas a doença humana: *N asteróides*, *brasiliensis*, *otitidiscaviarum* (*caviae*), *transvalensis*, *farcinica* e *nova*. A *N asteróides* é responsável por mais de 85% das infecções por *Nocardia*, no ser humano[1,2].

A nocardiose ocorre mundialmente. Nos EUA, são diagnosticados, anualmente, cerca de 1.000 novos casos, 85% dos quais com atingimento pulmonar e/ou sistémico. A doença é mais comum em adultos do que em crianças e mais nos homens que nas mulheres[3].

O risco de doença pulmonar ou disseminada é maior em pessoas com deficiência da imunidade celular como: uso de corticosteróides ou de imunossupressores, SIDA. Outros doentes de risco são os portadores de linfomas, disgamaglobulinémia, doenças pulmonares crónicas e alcoolismo. A esplenectomia é um factor predisponente[4].

Os organismos *Nocardia* atingem o corpo humano por via inalatória ou por inoculação directa na pele, após trauma. São patógenos intracelulares que, após serem captados pelos fagócitos, interferem com os mecanismos de oxidação, fusão dos fagossomas e bloqueio da acidificação[2,4].

O local mais comum de infecção pelo *N asteróides* é o pulmão, comprometido em mais de 70% dos casos. As formas de apresentação incluem pneumonite necrotizante, pneumonia, nódulos múltiplos, abcessos miliares, cavitação e empiema. Posterior disseminação hematológica ocorre em 50% dos casos. Mais de 30% dos doentes desenvolvem abcesso cerebral (múltiplos e multiloculados). A meningite crónica, não associada ao abcesso, é raramente descrita. A infecção da pele pode ocorrer de três formas: celulite, síndrome linfocutânea ou actinomicetoma. Contudo, qualquer outro órgão pode ser atingido, nomeadamente as articulações, ossos, rins, coração, seios nasais e o olho.

A nocardiose costuma ser insidiosa e crónica; porém, nos indivíduos imunossuprimidos, pode ser aguda e disseminar-se rapidamente[1,2,5,13].

O diagnóstico definitivo consiste no isolamento e identificação do organismo nas amostras biológicas[2].

A abordagem terapêutica para a Nocardiose inclui a utilização de antibióticos e, para as complicações supurativas, a drenagem cirúrgica. O dilema terapêutico surge nos doentes portadores de LES ou AR, com actividade da doença e necessitando de doses mais altas de corticosteróides ou de terapêutica modificadora da doença (imunossupressores), o que pode agravar ou prolongar a infecção.

O antibiótico de primeira linha para *Nocardia* é a sulfonamida. Inicialmente, deve utilizar-se a sulfadiazina, na dose de 6 a 8 gramas por dia, divididas em 4 tomas. Após o controlo da doença, 4g/dia pode ser a dose administrada até o final, isto é, 6 a 12 meses, se não houver compromisso do SNC. Muitos autores recomendam um curso prolongado do tratamento antibiótico (9 a 12 meses) para prevenir recidivas. Quando há contra indicações para o uso deste, podem utilizar-se: imipenem, amicacina, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacina, minociclina e co-trimoxazole; a adição de trimetropim ao sulfametoxazole reduz a concentração inibitória mínima do último (efeito sinérgico)[1,2].

A mortalidade da Nocardiose pulmonar ou disseminada, sem compromisso do SNC, será inferior a 5%. Os factores de pior prognóstico incluem: tratamento com corticosteróides e agentes citotóxicos, infecção disseminada em mais de dois órgãos, atingimento do SNC e atraso do diagnóstico e tratamento[1,2].

Os doentes devem ser seguidos por, pelo menos, seis meses, após o termo do tratamento[1].

Numa revisão da literatura, alguns poucos casos de Nocardiose são descritos nas doenças reumáti-

cas, associados ao uso de imunossupressores.

• Gruberg e colaboradores descrevem o primeiro caso de Nocardiose pulmonar num doente com artrite reumatóide, sob tratamento com imunossupressores associados a prednisona[6].

• Cornelissen e colaboradores descrevem o caso de uma mulher de 71 anos com artrite reumatóide, de longa evolução, que apresentou pleurite, infiltração pulmonar e pancitopenia sob baixa dose de metotrexato. Evoluiu com insuficiência respiratória fatal. Culturas de fragmentos do pulmão pós-morte revelaram crescimento de *Nocardia asteroides*[7].

• Narushima e colaboradores apresentam um caso dum homem de 69 anos com artrite reumatóide que, sob corticoterapia, desenvolve Pneumonia por *Nocardia asteroides*[8].

• Keegan e colaboradores descrevem um caso, intitulado: «Nocardiose associada com artrite reumatóide em uso de baixas doses de metotrexato»[9].

• Michel e colaboradores descrevem dois casos de complicações infecciosas fatais – pneumonia por legionela e múltiplos abcessos cerebrais causados por *Nocardia asteróides* – em dois doentes com forma agressiva da doença de Still do adulto sob tratamento combinado de corticosteróides e metotrexato[10].

• Flood e colaboradores descrevem um caso fatal de pneumonia por *Pneumocystis carinii* num doente com artrite reumatóide tratado com baixa dose de metotrexato em associação a corticosteróides[11].

• Aindingoz e colaboradores, apresentam o caso de uma mulher de 65 anos, portadora de *psoriasis vulgaris* e artrite psoriática com múltiplas infiltrações de corticosteróides intra-articulares no dorso da mão direita e que, um mês após a última infiltração, apresentou lesões pápulo pustulosas na mão direita, sem história de trauma prévio, mas com antecedentes de jardinagem (cultivo de flores). O estudo microbiológico do líquido aspirado das lesões identificou *Nocardia brasiliensis*[12].

• Mok e colaboradores descrevem seis casos de nocardiose, numa série de 215 doentes com lúpus eritematoso sistémico em Hong Kong. Realizaram, também, uma pesquisa na *Medline* de 1966 a 1995 e encontraram outros 26 casos. Todos os casos, à excepção de um, foram causados por *Nocardia asteróides*. A mortalidade foi alta (35%), principalmente com o envolvimento do SNC. A maioria dos doentes fizera corticoterapia, isolada ou em associação a azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil ou ACTH, sendo num, associada a cloroquina. Concluíram que um alto índice de suspeita clínica, uma oportuna investigação diagnóstica e a introdução, o mais cedo possível, de terapia empírica, são os príncípios essenciais da abordagem desta infecção[13].

• Heathcote e colaboradores descrevem um caso de uma mulher de 60 anos com Síndrome de Sjögren, medicada com prednisolona, que fez uma perfuração da córnea. Após ceratoplastia, evolui com grave endoftalmite causada por *Nocardia*[14].

• La Civita e colaboradores descrevem um doente com polimiosite e positivo para anti – Jo-1 que, sob tratamento com imunoglobulina e corticosteróide, apresentou, como complicação, um empiema pleural por *Nocardia*[15].

• Gupta e colaboradores, descrevem o caso de um doente portador de Polimiosite, que adquiriu nocardiose pulmonar, durante internamento hospitalar[16].

Conclusão

As infecções oportunistas não devem ser negligenciadas nos doentes com imunossupressão adquirida, devida a terapia farmacológica. A utilização de metotrexato, mesmo em baixa dose, aumenta o risco deste tipo de infecção, principalmente se associado a corticoterapia.

Não se encontrou qualquer referência a nocardiose em doentes com artrite reumatóide sob administração de ciclosporina, para além deste que se descreve.

Deve-se estar atento à utilização crescente das terapias biológicas: os anti TNF – alfa (Infliximab, Etanercept e Adalimumab) e o IL – 1ra (Anakinra) para algumas doenças reumáticas e que predispõe os doentes a uma imunossupressão contínua e um risco aumentado para as infecções oportunistas.

Endereço para correspondência
Rui Gomes de Melo
Rua da Escola, Lote 2 A, Esquerdo
3515 - 125
Abraveses – Viseu
E-mail: rui.melo.3@netvisao.pt

Referências

1. Filice GA: Nocardiosis, in Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher JK, Wilson JD Martin JB, Kasper LD, Hauser LS, Longo DL: Harrison's Principles of Internal

Medicine, McGraw – Hill, 1998, pp 987-989

2. Lerner PI: Nocardial species, in Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): Principles and practice of Infectious Diseases (ed 3). New York, NY, Churchill Livingstone, 1990, pp 1926-1932
3. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, et al: Nocardial infection in the United States 1972-74. J Infect Dis 134: 186-189, 1976
4. Beaman BL, Beaman L: Nocardia species: Host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 7: 213-264, 1994
5. Curry WA: Human nocardiosis: A clinical review with selected case reports. Arch Intern Med 140: 818-826, 1980
6. Narushima M, Suzuki H, kasai T, Tsuzma Y, Tomita S, Endah S, Yamada M, Ohtsuka H. Pulmonary nocardiosis in a patient treated with corticosteroid therapy. Respiratology 2002 Mar; 7 (1): 87-9
7. Gruberg L, Thaler M, Rozenman J, Bank I, Pras M. Nocardia asteroids infection complicating rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991 Mar; 18(3). 459-61
8. Keegan JM, Byrd JW. Nocardiose associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988 Oct; 15(10): 1585-6
9. Cornelissen JJ, Bakker LJ, Van der Veen MJ, Rozenberg-Arska M, Bijlsma JW. Nocardia asteroids pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991 Sep; 50(9): 642-4
10. Flood DA, Chan CK, Pruzanski W. Pneumcystis carinii pneumonia associated with methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991 Aug; 18(8): 1254-6
11. Michel M, Hayem G, Rat AC, Meyer O, Palazzo E, Bletry O, Kahn MF. Fatal infectious complications in 2 patients with adult onset Still disease. Rev med interne 1996; 17(5): 404-9
12. Aydingoz IE, Candan Inci, Dervent B, Hitit G. Primary cutaneous nocardiosis associated with intra-articular corticosteroid injection. Int J dermat 2001 Mar, 40(3): 196-8
13. La Civita L, Battiloro R, Celano M. Nocardia pleural empyema complicating anti-Jo 1 positive polymyositis during immunoglobulin and steroid therapy. J Rheumatol 2001 Jan; 28(1): 215-7
14. Gupta D, Misra R, Agarwal P, Baija SS, Dhole TN, Ayyagiri A. Hospital acquired pulmonary nocardiosis complicating polymyositis. J Assoc Physicians India 1995 Sep; 43(9): 641-2
15. Mok CC, Yuen KY, Lau CS. Nocardiosis in Systemic Lupus Erythematosus. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1997 Feb; 26 (4):675-683
16. Heathcote JG, McCarteney AC. Rice NS; Peacock J, Seal DV. Endophathalmitis caused by exogenous nocardial infection in a patient with Sjögren's syndrome. Can J Ophathalmol 1990 Feb; 25(1): 29-33

DAFALGAN® 1g

PARACETAMOL EFERVESCENTE

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: DAFALGAN 1g comprimido efervescente. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA: Cada comprimido efervescente contém 1g de paracetamol. Excipientes, ver 6.1. FORMA FARMACÊUTICA: Comprimido efervescente. INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações terapêuticas: Tratamento sintomático das afecções dolorosas e/ou febris. Tratamento sintomático da dor da osteoartrose. Posologia e modo de administração: Esta apresentação destina-se apenas a adultos e crianças de idade igual ou superior a 15 anos. **Posologia:** A posologia habitual é de 1 comprimido por administração, repetida após um intervalo de 6 a 8 horas. Se necessário, a administração pode ser repetida após um intervalo de, pelo menos, 4 horas. Habitualmente não é necessário exceder 3g diários de paracetamol, i.e., 3 comprimidos por dia. No entanto, para dores mais intensas, a posologia máxima pode ser aumentada para 4g diários (4 comprimidos). Deverá haver sempre um intervalo de 4 horas entre as administrações. **Frequência de administração:** As administrações regulares evitam as variações nos níveis de dor ou febre: Deve haver um intervalo de, pelo menos, 4 horas entre as administrações. **Insuficiência renal:** Em caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 10ml/min), o intervalo entre as administrações deverá ser de, pelo menos, 8 horas. Não exceder 3g diários de paracetamol. **Modo de administração:** Via oral. Dissolver bem o comprimido num copo com água. Contra-indicações: Hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer dos excipientes do medicamento. Insuficiência hepatocelular. Advertências e precauções especiais de utilização: Advertências: Esta apresentação não é adequada para crianças de idade inferior a 15 anos devido à dose unitária por comprimido (1g). A DOSE TOTAL DE PARACETAMOL NÃO DEVE EXCEDER 4g POR DIA (ver Secção "Sobredosagem"). Para evitar o risco de sobredosagem, dever-se-á verificar que outros medicamentos administrados concomitantemente não contêm paracetamol. Devido à presença de sorbitol, este medicamento está contra-indicado em casos de intolerância à frutose. Precauções de utilização: Dafalgan deve ser utilizado com precaução nos doentes que sofrem de alcoolismo, bem como nos insuficientes hepáticos e renais. em caso de regime dietético sem sódio ou com redução de sódio é preciso ter em atenção o conteúdo em sódio (548mg por comprimido); cada comprimido contém 29,20mg de potássio, o que deverá ser tido em atenção. Interacções medicamentosas e outras: Fármacos indutores das enzimas hepáticas, tais como fenobarbital, fenitoína, glutetimida, carbamazepina ou rifampicina, poderão potenciar o efeito tóxico do paracetamol. Interacção com testes laboratoriais: A administração de paracetamol pode interferir com o doseamento sanguíneo do ácido úrico pelo método do ácido fosfotúngstico, e da glicemia pelo método da glucose oxidase-peroxidase. Gravidez e aleitamento: Gravidez: Em estudos clínicos, os resultados de estudos epidemiológicos aparentam excluir qualquer malformação ou efeito fetotóxico particular do paracetamol. Em condições de utilização normais o paracetamol pode ser utilizado durante toda a gravidez. Aleitamento: Em doses terapêuticas este medicamento pode ser prescrito na fase de aleitamento. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Não aplicável. Efeitos indesejáveis: Ocorreram alguns casos raros de reacções alérgicas manifestando-se por exantema cutâneo simples com eritema ou urticária, tendo sido necessária a interrupção do tratamento. Foram relatados casos muito raros de trombocitopenia. Sobredosagem: Existe o risco de intoxicação em indivíduos idosos, e em especial em crianças jovens (sendo tanto a sobredosagem terapêutica como a intoxicação acidental acontecimentos comuns), que poderá ser fatal. Sintomas: Náuseas, vómitos, anorexia, palidez, dor abdominal, surgindo geralmente nas primeiras 24 horas. Uma sobredosagem com doses superiores a 10g de paracetamol em toma única no adulto e a 150mg/kg de peso corporal em toma única na criança, provoca citólise hepática susceptível de conduzir a necrose completa e irreversível, a qual se traduz por insuficiência hepatocelular, acidose metabólica, encefalopatia que pode conduzir a coma e à morte. Simultaneamente, nas 12 a 48 horas após a ingestão observa-se o aumento das transaminases hepáticas, lactatodesidrogenase, bilirrubina e a diminuição da protrombina. Medidas de urgência: Transferir o doente imediatamente para o hospital; Antes de iniciar o tratamento, fazer a colheita de amostra de sangue para proceder ao doseamento do paracetamol no plasma; Evacuação rápida do produto por lavagem gástrica; O tratamento da sobredosagem consiste na administração, tão cedo quanto possível, do antídoto, N-acetilcisteína, por via I.V. ou oral, se possível antes de terem decorrido 10 horas; Tratamento sintomático. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propriedades farmacodinâmicas: Classificação farmacoterapêutica: Analgésicos e antipiréticos (II-9) Código ATC: N02B E01. Propriedades farmacocinéticas: Absorção: A absorção do paracetamol por via oral é rápida e completa. A concentração plasmática máxima obtém-se ao fim de 30 a 60 minutos após a administração oral. Distribuição: O paracetamol é distribuído rapidamente em todos os tecidos. As concentrações no sangue, saliva e plasma são comparáveis. A ligação às proteínas plasmáticas é fraca. Metabolismo: O paracetamol é metabolizado principalmente pelo fígado. As duas principais vias metabólicas são a conjugação formando-se glucoronidos e sulfatos. A última via é saturada rapidamente quando são administradas doses superiores às doses terapêuticas. Uma via metabólica minor, catalisada pelo citocromo P450 conduz à formação de um reagente intermédio (N-acetil benzoquinona imina), que em condições normais de utilização é rapidamente destoxificado pelo glutatião reduzido e eliminado na urina após a conjugação à cisteína e ácido mercaptopúrico. Contudo, em caso de intoxicação maciça a quantidade deste metabolito tóxico está aumentada. Eliminação: A eliminação faz-se principalmente pela urina. 90% da dose ingerida é eliminada pelos rins em 24 horas, principalmente na forma de glucoronidos (60 a 80%) e sulfatos (20 a 30%) conjugados. Menos de 5% da dose é eliminada na forma inalterada. A semi-vida de eliminação é de cerca de 2 horas. Alterações patofisiológicas: em caso de insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 10ml/min), a eliminação do paracetamol e seus metabolitos é retardada; indivíduos idosos: a capacidade de conjugação não é modificada. Dados de segurança pré-clínica: Os estudos efectuados em animais não demonstraram qualquer efeito teratogénico ou fetotóxico do paracetamol. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS: Lista dos excipientes: Ácido cítrico anidro, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio anidro, sorbitol, docusato de sódio, povidona, sacarina sódica e benzoato de potássio. Incompatibilidades: Não aplicável. Prazo de validade: 3 anos para fita contentora (Alumínio/PE). 2 anos para recipiente para comprimidos (polipropileno). Precauções especiais de conservação: Não conservar acima de 25ºC e proteger da humidade. Natureza e conteúdo do recipiente: 8 comprimidos acondicionados em recipiente para comprimidos (polipropileno). 8, 16, 32 e 100 comprimidos acondicionados em fita contentora (alumínio/PE). Instruções de utilização e de manipulação: Não existem requisitos especiais. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda. Edifício Fernão de Magalhães, Quinta da Fonte. 2780-730 Paço de Arcos. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: 3851888 - Recipiente para comprimidos - 8 unidades; 3851987 - Fita contentora - 8 unidades; 3852084 - Fita contentora - 16 unidades; 3852183 - Fita contentora - 32 unidades; 3852282 - Fita contentora - 100 unidades. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: 08/01/2002. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: 08/01/2002.

Bristol-Myers Squibb

BRISTOL-MYERS SQUIBB Farmacêutica Portuguesa, Lda.
Ed. Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte 2780 PORTO SALVO
Tel.: 21 440 70 00 Fax: 21 440 70 90
Contribuinte nº 500048193 - C.R.C. Lisboa nº38467 - Capital Social € 3.852.839,66

Dafalgan	PVP	Regime Geral 40%		Regime Especial 55%	
		Estado	Utente	Estado	Utente
1g* 16 Comps.	€ 2,27	€ 0,91	€ 1,36	€ 1,25	€ 1,02