

Boletim do



cim

CENTRO
DE INFORMAÇÃO
DO MEDICAMENTO

AUTOMEDICAÇÃO E MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA

Revisitar os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) é hoje um interessante desafio intelectual. Passaram sete anos sobre a liberalização do preço e a alteração da natureza jurídica e técnica dos locais de venda. Jurídica, porque quem quer que seja, onde quer que esteja, pode, desde então, iniciar a sua actividade empresarial como retalhista deste tipo de medicamentos. Técnica, porque o estabelecimento requer um técnico responsável, não necessariamente farmacêutico. E técnica por outra razão: um mesmo técnico pode ser responsável por mais do que um estabelecimento num raio de alguns quilómetros. Fica óbvio que o legislador apenas pretendeu retirar estes medicamentos das farmácias. Isto porque o acesso tem de ser sempre mediado pela supervisão de um técnico – real ou virtual, é de somenos – e a cedência requer a intermediação humana. Ficou, porém, patente a sofreguidão política de que esta medida se revestia. Os potenciais efeitos, tendencialmente contraditórios, de liberalizar o preço (tendencial efeito de subida) e os locais de venda (potencial efeito de descida dos preços) anularam o desiderato do decisor político: demonstrar que a liberalização conduziria à diminuição dos preços. Enfim: cumpriu-se o objectivo que, tal como os actuais dados de mercado demonstram, era o de permitir às cadeias de distribuição alimentar vender medicamentos sem receita. Os consumidores portugueses estão hoje muito mais tranquilos, dados os ganhos de acessibilidade verificados e a Autoridade da Concorrência conseguiu ver, tal como anunciado pelo seu responsável à data, uma diminuição do encargo do Serviço Nacional de Saúde (SNS) com medicamentos de cerca de 1,3% do produto interno bruto (note-se que este valor correspondia, à altura, ao encargo total do SNS com medicamentos comparticipados no ambulatório).

Cedo se verificou que não havia estabelecimentos rentabilizáveis à custa dos medicamentos não sujeitos a receita médica. Daí a aumentar a lista foi um passo. Mais uma vez, Portugal não transfere o estatuto legal, quanto à cedência ao público, de medicamento sujeito para medicamento não sujeito a receita médica, de substâncias activas, doses e posologias em indicações terapêuticas específicas, face a uma dada relação benefício/risco para uma necessidade identificada em saúde. Os nossos decisores descomparticiparam um conjunto de medicamentos e classificaram-nos como não sujeitos a receita médica. O que, na prática, não passou de uma transferência de encargos do SNS para o

consumidor e de um folêgo para a sustentabilidade das lojas de medicamentos sem receita.

Torna-se curioso o facto de alguns dos medicamentos, entretanto transferidos para não sujeitos a receita médica, em Portugal, serem objecto de uma actualização, que presume decorrer dos melhores avanços técnico-científicos, e iniciarem um novo ciclo de vida como suplementos alimentares. Ao mesmo tempo que, no Reino Unido, a azitromicina e a sinvastatina foram classificadas como medicamentos não sujeitos a receita, cuja cedência apenas pode ter lugar na farmácia e mediada pelo farmacêutico (*Pharmacy Medicines*).

Em Portugal, o estatuto legal, quanto à cedência ao público, de medicamento não sujeito a receita médica passou a atributo, mais ditado por razões de natureza política e menos por razões de natureza técnico-científica. E, curiosamente, um instrumento mais destinado a fustigar uma profissão – a de farmacêutico – e menos a de compaginar necessidades em saúde com eficiência económica e financeira do SNS. Há mais de cinco mil farmacêuticos diariamente disponíveis para os cidadãos e para o sistema português de saúde. Mas quando uma loja de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica é, num hipermercado, inaugurada com a presença de um primeiro-ministro e de um ministro da Saúde, pouco resta para comentar. Vender medicamentos não sujeitos a receita médica, numa farmácia, é quase um acto de agiotagem, ao passo que num hipermercado constitui um valioso e esforçado contributo para a saúde, para o acesso dos cidadãos ao medicamento e para a sustentabilidade financeira do SNS.

São conhecidas as determinantes regulamentares da União Europeia (EU) para a atribuição do estatuto de MNSRM. Da parte dos agentes mais directamente envolvidos – particularmente reguladores, terceiras entidades pagadoras de encargos financeiros directos com medicamentos, médicos, farmacêuticos, associações industriais farmacêuticas e associações de consumidores – é, por norma, passível a obtenção de plataformas de entendimento que, não deixando de se centrar nas necessidades do cidadão, privilegiam a cadeia de valor e o papel que, nessa cadeia, as responsabilidades que todos e cada um têm a desempenhar.

Acontece que, quando no acesso ao medicamento é tida por desnecessária a intermediação de um profissional, também não é tido por necessário que ela ocorra em qualquer espa-

ço tecnicamente diferenciado. O que encerra um princípio básico que, sob o ponto de vista da saúde pública, faz todo o sentido: a existência de dois subgrupos de medicamentos não sujeitos a receita médica: apenas na farmácia (acesso condicionado) e também fora das farmácias (acesso livre).

Em Portugal, como o poder político não foi sensível aos argumentos técnicos, dado o carácter predefinido da decisão, – aliás expresso em acto de tomada de posse de governo – foi criado um modelo único e ímpar em todo o mundo: a abertura de estabelecimentos destinados à venda de MNSRM. Uma enormidade cuja dimensão apenas é comparável à da abertura de farmácias privadas de venda ao público nos hospitais.

É fácil constatar a eficácia das medidas de política do medicamento tomadas desde 2005 e que desembocaram no plano de ajuda à recuperação da economia portuguesa em 2011. E da limpidez das suas intenções, de cujo exemplo foi a gratuidade de medicamentos em 2009. Se por um lado se descompromete e passa a não sujeito a receita médica, também em nome da sustentabilidade financeira do SNS, por outro institui-se a gratuidade, provavelmente em nome da sustentabilidade eleitoral.

Seria a altura de rever a desconexa situação criada à volta dos MNSRM e, na oportunidade que um ambiente de constrangimento económico propicia, introduzir critérios de racionalidade no modelo que os enforma. Para isso existem condições a verificar:

1. Objectivos e objectos da automedicação
2. Existência de medicamentos não sujeitos a receita médica de acesso livre e medicamentos não sujeitos a receita médica de acesso condicionado
3. Razões de saúde pública e critérios técnico-científicos para a diferenciação do acesso
4. Bases racionais e critérios de transparência da decisão política.

O conceito de acesso condicionado não decorre de qualquer preconceito de natureza corporativa, mas sim da necessidade de avaliar, doente a doente, as condições que não contrariem a verificação da relação benefício/risco estabelecida para um dado medicamento, numa dada indicação terapêutica, mas a ser utilizado numa realidade clínica específica.

Existem actualmente MNSRM cujo acesso livre é muito questionável (contracepção de emergência, por exemplo) e cujo acesso condicionado não será, desejavelmente, mediável pela jovem caixa de supermercado. Existem produtos classificados como MNSRM que não possuem base científica para existirem como medicamentos (multivitamínicos, por exemplo).

Existem medicamentos que, pelo facto de terem sido descomprometidos, deverão ser melhor estudados para terem o estatuto de não sujeitos a receita médica (alguns venotrópicos, por exemplo), se essa for a intenção dos respectivos titulares de autorização de introdução no mercado.

Paralelamente existem áreas, como a dos suplementos alimentares, cuja revisão de estatuto legal, na perspectiva da defesa da saúde pública, é imperiosa e urgente (produtos que se reclamam de antiobesidade, por exemplo).

Importante será a conceptualização da automedicação para além das situações autolimitadas com intervenções terapêuticas de suporte e de curta duração, colocando-a também em linha com a modificação de factores de risco modificáveis de patologias de grande impacto socioeconómico.

Um primeiro exemplo deste novo paradigma foi a atribuição do estatuto legal de medicamento não sujeito a receita médica, no Reino Unido, com cedência sob a supervisão obri-

gatória do farmacêutico, à sinvastatina, na dose de 10mg, com restrição das vendas a doentes com risco de 10% a 15% de doença cardíaca coronária a 10 anos. Porém, esta situação tem sido objecto de debate e de desacordo médico.^{1,2}

Outro exemplo é o dos fármacos anti-infecciosos para uso sistémico. Um primeiro caso, também no Reino Unido, foi o da atribuição do estatuto de medicamento não sujeito a receita médica à azitromicina, na dose de 500 mg, para o tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis*, sob supervisão do farmacêutico, em doentes com idade igual ou superior a 16 anos e com teste urinário positivo (técnica de amplificação de ácido nucleico) para *Chlamydia*.³

Estes dois exemplos constituem novas e emergentes realidades da automedicação e da atribuição do estatuto legal de medicamento não sujeito a receita médica, cujos contornos futuros convinha começarem a ser debatidos e definidos no presente.

Contudo, os erros cometidos ao longo de anos trarão, na ausência de correcções regulares e estruturantes, consequências multiplicativas.

Desde 1983 (data em que organizámos a primeira reunião nacional sobre medicamentos de venda livre) até à liberalização da sua venda em 2005, e de então para cá, muitos erros acumulados por todos os principais agentes envolvidos conduziram-nos à lamentável situação actual.

Será, dado o contexto e a natureza da ideologia económica actualmente predominante, muito difícil inverter, nos próximos tempos, a situação actual. Com uma ressalva: a existência de dois subgrupos de medicamentos não sujeitos a receita médica (os de acesso livre e os de acesso condicionado) passa pela capacidade de afirmação profissional dos farmacêuticos, o que não pode ser feito sem o prévio reconhecimento do valor social dessa afirmação. Sem esquecer, também, que a partir de Julho os doentes e os cidadãos em geral poderão passar a notificar suspeitas de reacções adversas a medicamentos.

Francisco Batel Marques

Farmacêutico. Doutor em Farmácia Clínica

Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Director do Centro de Farmacologia e Avaliação Económica em Saúde, AIBILI

Coordenador da Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro

Presidente da Sociedade Portuguesa de Farmácia Clínica e Farmacoterapia

Referências bibliográficas

1. Strom, BL. Statins and over-the-counter availability. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1403-1405.
2. Stewart ID. *et al.* General practitioners' views and experiences of over-the-counter sinvastatin in Scotland. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70: 356-359.
3. Legal classification status of selected ingredients in Europe – List. [acedido a 22.03.2012]. Disponível em: <http://www.aesgp.be/Ingredients/Europe1-Table.doc>. (Consultado em 22 de Março de 2012)

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

INTRODUÇÃO

Uma das causas de grande morbidade e mortalidade é o tromboembolismo de origem cardíaca, como os acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes com fibrilhação auricular, e o que resulta nomeadamente da cirurgia ortopédica, sem profilaxia da circulação arterial e venosa.^{1,2,3}

Há que distinguir entre a terapêutica de curta duração, profilática ou de emergência, e a de longo prazo com um objetivo profilático. Na primeira situação clínica utiliza-se heparina, que hoje em dia é substituída também por via parentérica, por heparinas de baixo peso molecular ou por fondaparinux, que têm, entre outras, a vantagem de se administrarem por via subcutânea. Com efeito, uma das limitações da heparina é a sua incapacidade de inativar a trombina ligada à fibrina e o fator Xa ligado às plaquetas ativadas dentro do trombo, podendo este continuar a crescer mesmo sob terapêutica com heparina.⁴ Novos anticoagulantes parentéricos estão em desenvolvimento, não apresentando esta desvantagem como, por exemplo, o AVE5026, que inibe o fator Xa. O seu peso molecular é ultrabaixo, a semivida permite apenas uma administração diária e o seu efeito anticoagulante não é neutralizado pela protamina. Os primeiros ensaios clínicos revelam eficácia na profilaxia do tromboembolismo de complicadas cirurgias ortopédicas, como a substituição total do joelho.¹ Também para este fim estão já aprovados anticoagulantes orais.

Como anticoagulantes na profilaxia de longa duração, em doentes cardíacos com fibrilhação auricular, têm-se utilizado os antagonistas da vitamina K (AVK), sendo a varfarina o de uso mais frequente. Tem a vantagem da administração oral. No entanto, os AVK, embora eficazes, originam respostas terapêuticas com início de ação lento, com grande variação interindividual e intraindividual e têm muitas interações com medicamentos e alimentos com vitamina K. Exigem uma monitorização rigorosa da coagulação através da determinação frequente do *international normalized ratio* (INR). Este controlo é caro e pouco prático, podendo surgir AVC por falta de adesão do doente. Com o intuito de ultrapassar estas desvantagens, sintetizaram-se novos anticoagulantes orais,⁵ alguns já comercializados e também, como referi, aprovados em profilaxia na cirurgia ortopédica. Apresentam também a capacidade de inativar a trombina ligada à fibrina evitando, assim, a evolução do trombo.¹

CASCATA DA COAGULAÇÃO

Ao abordar o tema dos novos anticoagulantes orais, convém lembrar que a hemostase tem três componentes fundamentais – a cascata da coagulação, a ativação plaquetária e a fibrinólise. Vou apenas referir-me e de um modo sucinto à cascata da coagulação,⁶ que compreende a ativação do fator X por via intrínseca (por contato) e por via extrínseca (fator tecidual) por lesões vasculares. O fator tecidual (FT) representa o cofator do fator VIIa e o complexo formado vai ativar o fator X. Também os fatores de coagulação XII, XI, VIII e IX ativados contribuem, por sua vez, para a ativação do fator X. Este fator, designado como fator Xa, na presença do fator Va e de fosfolípidos aniônicos provenientes da superfície celular ativada, forma o complexo protrombinase, que catalisa a conversão da protrombina (II) em trombina (IIa). A trombina é o efetor final da cascata da coagulação, ao catalisar a formação de fibrina a partir do plasminogénio plasmático. Além disto, a trombina, por um mecanismo de «feedback», amplifica a sua formação por ativação do fator XI e também é o agonista fisiológico mais potente da ativação

plaquetária. Daqui se deduz a importância de anticoagulantes que inibam diretamente a trombina ou indiretamente, por inibição do fator Xa.^{7,8}

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Existem dois tipos – os **inibidores diretos da trombina** e os **inibidores do fator Xa**. Segue-se uma revisão de tópicos relevantes dos fármacos deste grupo já comercializados em Portugal.^{3,9}

Inibidores diretos da trombina

DABIGATRANO

O dabigatrano etexilato^{10,11,12} é um profármaco que, por hidrólise, se converte em dabigatrano, que é um inibidor reversível e direto da trombina, de estrutura não peptídica. Apresenta ainda a capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pela trombina e reduz a progressão dos coágulos já existentes, visto que também atua na protrombina que a eles está ligada.

Relativamente à sua cinética, após administração atinge-se um pico de concentração ao fim de 1 hora. Com a ingestão concomitante de alimentos, o pico pode sofrer um atraso de 2 horas, sem no entanto haver prejuízo na quantidade absorvida. O dabigatrano tem uma cinética linear, a semivida em toma única oscila entre 12 a 17 horas e o seu «steady-state» verifica-se ao 3º dia de toma, ou mesmo ao fim de uma semana em doentes idosos com fibrilhação auricular. A sua metabolização é feita por glucuronidação com a formação de acilglucuronidos. A excreção ocorre em 80% por eliminação renal.

Quanto a interações medicamentosas, há que considerar as que aumentam a possibilidade de hemorragia, como fármacos que bloqueiem a agregação plaquetária, por exemplo os anti-inflamatórios não esteróides e também os inibidores da proteína de efluxo – glicoproteína P (P-GP) – dado que o dabigatrano é um substrato para a P-GP. Como exemplos temos a amiodarona, cetoconazol e quinidina. Por outro lado, os indutores da P-GP, como a rifampicina, reduzem a eficácia do dabigatrano.

No entanto, pode dizer-se que este novo anticoagulante oral não é muito afetado por interações com medicamentos e alimentos, não pondo os problemas dos AVK.

Reações adversas. As reações adversas¹⁰ mais comuns e que ressaltam dos vários ensaios clínicos efetuados tomando por comparação a varfarina, em doentes com fibrilhação auricular, são dispepsia e uma sintomatologia tipo gastrite, mais significativa nos doentes medicados com dabigatrano do que com varfarina. Como qualquer outro anticoagulante, pode induzir o risco de hemorragia.

O estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) que é um dos maiores, em doentes com fibrilhação auricular, refere também uma maior incidência, mas pouco significativa, de enfarte de miocárdio, nos doentes medicados com dabigatrano *versus* os medicados com varfarina. Alterações da função hepática, traduzidas por elevação das aminotransferases e outros efeitos como tonturas, dor de cabeça, fadiga, tosse, dor de costas aparecem descritos com frequência baixa mas comparável à da varfarina, no estudo RE-VOLUTION.

Serão precisos muito mais anos de utilização para se ter uma ideia mais concisa das reações adversas da terapêutica a longo prazo com o dabigatrano.¹¹

Indicações. Com a idade, a prevalência da fibrilhação auricular vai aumentando, com a consequente maior probabilidade de AVC,

embolismo sistémico e insuficiência cardíaca. O dabigatrano poderá vir a substituir de futuro o até agora uso dos AVK, dado que têm menos interações com alimentos e medicamentos, evitando assim situações hemorrágicas ou doses subterapêuticas.

De notar que é a primeira alternativa à varfarina recomendada pelo *American College of Cardiology*, a *American Heart Association* e a *Heart Rhythm Society*.

O tromboembolismo após cirurgia ortopédica *major* é uma situação de alto risco. Em vez da utilização, em profilaxia, de heparinas de baixo peso molecular ou fondaparinux, o dabigatrano, pela sua eficácia semelhante, comodidade de administração (uma vez por dia) e não ter necessidade de monitorização da coagulação sanguínea, representa uma vantagem apreciável. Indicações aprovadas em Portugal: profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho; no tratamento do tromboembolismo agudo, para reduzir o risco de AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais dos seguintes fatores de risco: 1. acidente isquémico transitório; 2. fração de ejeção ventricular esquerda < 40%; 3. insuficiência cardíaca sintomática > classe 2 da *New York Heart Association*; 4. idade > 75 anos; 5. idade > 65 anos desde que associada a diabetes *mellitus*, doença arterial coronária ou hipertensão.¹³

Posologia: A posologia e a apresentação usada (75, 110 e 150 mg) dependem da situação clínica do doente, da sua idade e da sua função renal. É, pois, fundamental consultar o RCM¹³ e os alertas que vão surgindo.

Monitorização. É consensual que a monitorização por rotina não é necessária; no entanto, pode ter interesse para avaliar a eficácia do tratamento ou mesmo reduzir o risco de hemorragia. O tempo de coagulação da trombina (TT), que traduz a atividade de trombina na amostra de plasma, é um dos métodos mais sensíveis, até porque parece existir uma relação linear entre TT e as concentrações plasmáticas de dabigatrano, que dá indicações mais seguras do que apenas as concentrações terapêuticas do fármaco.¹⁴

Outros anticoagulantes orais inibidores diretos da trombina estão ainda em fase preliminar de investigação.

Inibidores do fator Xa RIVAROXABANO

Ao contrário das heparinas de baixo peso molecular e do fondaparinux, que são inibidores indiretos do fator Xa, requerendo as primeiras antitrombina como cofator, o rivaroxabano⁵ tem a vantagem de ser um inibidor direto e de administração oral.

Quando administrado em regime de multidose, a inibição máxima verifica-se à 3ª hora e o efeito mantém-se por 12 horas. Com efeito, após a absorção oral, as concentrações máximas atingem-se entre a 2ª e a 4ª hora. Um terço é excretado pelo rim sem modificação. Quanto aos dois terços restantes são metabolizados pelo fígado, sendo excretada uma metade pelo rim e a outra por via fecal. Apresenta uma cinética dose dependente, com uma semivida terminal de 7 a 11 horas. O rivaroxabano não apresenta interações com os alimentos, mas com alguns medicamentos inibidores da glicoproteína P, como os antifúngicos azólicos e os inibidores da protease, o seu uso concomitante não é aconselhável. Com inibidores potentes do CYP3A4, como a rifampicina, a sua área sob a curva (AUC) diminui cerca de 50%, paralelamente aos efeitos farmacodinâmicos.

Reações adversas. Hemorragias ou anemia, náuseas, vômitos, hipotensão, edemas, taquicardia, aumento das transaminases, trombocitopenia, risco acrescido de hemorragias ocultas de qualquer tecido ou órgão, dor das extremidades, síncope, tonturas, prurido e exantema. A incidência destas reações é baixa e semelhante às da enoxaparina.

Indicações. Prevenção do tromboembolismo venoso em doentes submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.

Posologia. 10 mg, uma vez ao dia, a iniciar 6 a 10 horas após a cirurgia, desde que a hemostase tenha sido estabelecida. A duração do tratamento é ditada pelo tipo de cirurgia ortopédica: 5 semanas na grande cirurgia da anca; 2 semanas na cirurgia do joelho. Recomenda-se que, a ser esquecida uma dose, o doente a tome de imediato e depois continue no dia seguinte com uma toma diária, como anteriormente. Doentes com Clcr < 15 mL/min não devem ser medicados.

Monitorização. A monitorização por rotina parece não ser necessária.⁵

Há que considerar o elevado preço, que seria um gasto enorme para o SNS se em todos os doentes medicados com varfarina houvesse indiscriminadamente a substituição pelos novos anticoagulantes orais.

Outros anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa estão já comercializados, como o apixabano e o edoxabano e outros ainda estão em fase preliminar de investigação.¹

CONCLUSÃO

Não há evidência convincente sobre qual dos alvos, trombina ou fator Xa ativado (fXa), quando inibido, produz resultados mais eficazes, pois estudos comparativos entre os novos anticoagulantes teriam um elevado custo. Há grande probabilidade de que os inibidores do fXa também possam ser aprovados na profilaxia do AVC em doentes com fibrilhação auricular.⁵ Os novos anticoagulantes orais têm um perfil farmacoterapêutico mais vantajoso do que os antagonistas da vitamina K e do que as heparinas de baixo peso molecular. Saliente, porém, como desvantagens a ausência de antídoto no caso de hemorragia grave (situação pouco frequente) e o elevado preço que, em tempo de crise, pode constituir um entrave ao seu uso mais generalizado. Serão precisos mais anos de utilização na prática clínica para avaliar a verdadeira eficácia e melhor perfil de reações adversas deste tipo promissor de fármacos. Como prova disto é o recente alerta para as mortes por hemorragia que ocorreram no Japão em doentes insuficientes renais¹⁵ e a recente alteração no RCM para a não administração do dabigatrano em doentes com Clcr inferiores a 30 mL/min.

Maria Eugénia Araújo Pereira
Farmacêutica hospitalar aposentada
Ex-professora convidada da FFUL

Referências bibliográficas

1. Eikelboom JW, Weitz JI: Update on Antithrombotic Therapy-New Anticoagulants. *Circulation*. 2010; 121(13): 1523-32.
2. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010; 115(1): 5-20.
3. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost*. 2010; 103(1): 62-70.
4. Leung L, et al. Anticoagulants other than heparin and warfarin. *UpToDate Jan 2011* [online] (accedido a 10.10.2011) Disponível em www.uptodate.com.
5. Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2011; 105(4): 574-8.
6. Haas S, Kubitzka D, Perzbom E. Rivaroxaban a new oral anticoagulant for the prevention of venous thromboembolism after elective hip or knee replacement surgery. *Eur J Hosp Pharm Practice*. 2010; 16(5): 29-36.
7. Ordoñez Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp*. 2009; 33(3): 125-33.
8. Brighton T. New oral anticoagulants drugs - mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2010; 33: 38-41.
9. Khoo CW, Tay KH, Shantsila E, Lip GY. Novel oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(4): 630-41.
10. Cada D, Levien T, Baker D. Dabigatran. *Hosp Pharm*. 2011; 46(3): 196-204.
11. Bovio JA, Smith SM, Gums JG. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(5): 603-14.
12. Talati R. Dabigatran. A new orally available anticoagulant for prevention of strokes and thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Formulary* 2011; 46: 44-53.
13. Pradaxa ® Resumo das características do medicamento. EMA. [accedido a Jan 2012] Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
14. Dabigatran etexilate: a guide to its use in the prevention of thromboembolic disorders. *Drugs Ther Perspect* 2011; 27(6): 1-8.
15. Pradaxa - Atualizações sobre informação de segurança. Circular informativa nº238 do INFARMED, 18.11.2011.

BOLETIM DO CIM - publicação bimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial:** Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; Lígia Póvoa; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rogério Gaspar; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.