



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Bisphosphonates-related adverse events:
systematic review and meta-analysis**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Ana Cláudia Ponte Medeiros

Relatório de Estágio obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
Ciclo de estudos integrado

Orientador: Prof. Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo

Covilhã, Junho de 2012

Agradecimentos

O meu obrigado especial:

À minha orientadora, Professora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo por ter aceitado orientar-me na realização deste trabalho, por todo o apoio, estímulo, dedicação e disponibilidade que sempre manifestou.

À equipa da Farmácia da Misericórdia da Povoação, pela amabilidade e paciência com que me recebeu e por tudo o que aprendi no período de estágio.

À minha família, pelo amor e compreensão que sempre manifestou, pelo apoio incondicional e pelo incentivo que me conferiu nos momentos de desânimo.

Aos meus amigos, que me apoiaram e incentivaram em todos os momentos.

Prefácio

Este documento encontra-se dividido em dois capítulos, o primeiro capítulo é referente ao Estágio para experiência profissionalizante na vertente da Farmácia Comunitária, que foi realizado na Farmácia da Misericórdia da Povoação na ilha de S. Miguel nos Açores do dia 5 de Março até ao dia 22 de Maio. Este capítulo inclui o que de mais importante aprendi durante o este período. O segundo capítulo consiste na componente de investigação intitulada: “Bisphosphonates-related adverse events: Systematic review and meta-analysis” e está redigido em inglês.

Índice

Capítulo I

Introdução	1
1 Caracterização da Farmácia	2
1.1 Recursos Humanos	3
1.2 Horário e Funcionamento	4
1.3 Instalações e equipamentos	5
1.3.2 Aspeto Interior e sua organização	5
1.4 Sistema Informático	6
1.5 Legislação Farmacêutica	7
2 Informação e Documentação científica	8
2.1 Necessidade da existência de uma biblioteca básica de farmácia	8
2.2 Fontes de Informação eletrónica	9
2.3 Centros de Informação	9
3 Medicamentos e outros produtos de saúde	9
3.1 Medicamentos em geral	9
3.2 Medicamentos Genéricos	11
3.3 Psicotrópicos e Estupefacientes	12
3.4 Preparações Oficiais e Magistrais	12
3.5 Medicamentos e produtos farmacêuticos Homeopáticos	13
3.6 Produtos Fitoterapêuticos	13
3.7 Produtos para alimentação especial e dietética	13
3.8 Produtos cosméticos e Dermofarmacêuticos	14
3.9 Dispositivos médicos	15
3.10 Medicamentos e produtos de uso veterinário	15
4 Aprovisionamento e armazenamento	16
4.1 Fornecedores	16
4.2 Ficha de produto	17
4.3 Critérios de aquisição	17
4.4 Realização de encomendas	17
4.5 Receção e conferência de encomendas	18
4.6 Marcação de preços	19
4.7 Critérios e condições de armazenamento	20
4.8 Prazos de Validade	20
4.9 Devoluções	21
5 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	22
5.1 Interação com o utente	22
5.2 Aspetos Éticos e Deontológicos	22

5.3	Aspetos de comunicação	23
5.4	Uso racional do medicamento e adesão à terapêutica	24
5.5	Farmacovigilância	24
5.6	Conservação domiciliária de medicamentos	25
5.7	Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso	26
6	Dispensa de medicamentos	26
6.1	Prescrição médica	26
6.2	Validação da Prescrição	27
6.3	Processamento da receita no sistema informático	29
6.4	Prescrição de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	29
6.5	Medicamentos comparticipáveis	30
6.6	Subsistemas de saúde e entidades comparticipadoras	31
6.7	Contactos com outros profissionais de saúde	32
7	Automedicação	32
7.1	Razão Risco/ Benefício na automedicação	32
7.2	Situações Passíveis de automedicação	33
8	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	34
8.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	34
8.2	Produtos dietéticos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis	34
8.3	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	35
8.4	Medicamentos e uso veterinário	35
8.5	Dispositivos médicos	35
9	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	37
9.1	Medição da Pressão Arterial	37
9.2	Medição e controlo da glicémia capilar	37
9.3	Medição do colesterol total e dos triglicéridos	37
9.4	Determinação do peso, IMC e altura	37
10	Preparação de medicamentos	37
10.1	Preparações extemporâneas	38
10.2	Cálculo do preço dos manipulados	38
11	Contabilidade e gestão	39
11.1	Gestão e formação contínua de Recursos Humanos	39
11.2	Processamento de Receituário e Faturação	39
11.2.1	Conferência diária do Receituário	39
11.2.2	Faturação mensal do Receituário	40
11.3	Serviços de Contabilidade	40
11.4	Aspetos Fiscais	40
	Conclusão	42
	Bibliografia	43

Capítulo II	46
Resumo	48
Abstract	50
1 Introduction	52
2 Methods	52
2.1 Criteria for inclusion of studies	52
2.2 Search Strategy	52
2.3 Quality assessment	52
2.4 Statistical analysis	53
3 Results	53
3.1 Characteristics of the studies	55
3.2 Quality of the studies	61
3.3 Meta-analysis	63
3.3.1 Vertebral fractures	63
3.3.2 Non-vertebral fractures	64
3.3.3 Hip fractures	65
3.3.4 Atypical fractures	66
3.4 Post-hoc analyses	67
3.5 Other outcomes	70
4 Discussion	72
5 Conclusion	74
6 Bibliography	75
Anexos	79
Anexo 1: Documento do COMPAMID	79
Anexo 2: Encomendas diárias da Farmácia da Misericórdia da Povoação	80
Anexo 3: Marcação de preços de venda ao público	80
Anexo 4: Receita electronic materializada (modelo)	80
Anexo 5: Receita manual (materializada)	81
Anexo 6: Portarias/ Despachos em vigor	81
Anexo 7: Declaração de Pensionista	82
Anexo 8: Situações passíveis de automedicação	83
Anexo9: Fatores para o cálculo dos honorários de manipulação e fórmula para o cálculo do PVP dos manipulados	84

Lista de Figuras

Figure 1 – Study selection from the Medline search.

Figure 2 – Meta-analysis of the studies that reported vertebral fractures among users of bisphosphonates.

Figure 3 – Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported vertebral fractures.

Figure 4 – Meta-analysis of the studies that reported non-vertebral fractures among users of bisphosphonates.

Figure 5 – Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported non- vertebral fractures.

Figure 6 – Meta-analysis of the studies that reported hip fractures among users of bisphosphonates.

Figure 7 – Meta-analysis of the studies that reported atypical fractures among users of bisphosphonates.

Figure 8 – Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported atypical fractures.

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial em adultos.

Capítulo II

Table 1 - Who Definition of osteoporosis.

Table 2 - Characteristics of the included studies.

Table 3 - Quality assessment of the randomized controlled trials included.

Table 4 - Quality assessment of the cohort studies included.

Table 5 - Quality assessment of the nested case-control studies included.

Table 7 - Studies that also reported secondary adverse outcomes.

Table 8 - Studies that only analyzed secondary adverse outcomes.

Lista de Acrónimos

Capítulo I

ADSE	Assistência na Doença aos Servidores do Estado
ADM	Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas
ANF	Associação Nacional da Farmácias
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CE	Conformité Européenne
CEDIME	Centro Tecnológico do Medicamento
CIM	Centro de Informação sobre Medicamentos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento
COMPAMID	Complemento para a aquisição de medicamentos pelos idosos
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Dispositivo Médico
DRS	Direção Regional de Saúde
EMA	European Medicines Agency
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde IP
INFOMED	Base de dados de Medicamentos de Uso Humano
IRC	Imposto Sobre o Rendimento de Pessoas Coletivas
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MG	Medicamento Genérico
MNSRMO	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica Obrigatória
MSRMO	Medicamento Sujeito a Receita Médica Obrigatória
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC	Over the Counter
PA	Pressão Arterial
PROCONFAR	Produtos de Consumo e Farmacêuticos SA
PVF	Preço de custo para a Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das características do Medicamento
RE	Regime Especial de participação
RG	Regime Geral de participação
SBSI	Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas
SIFARMA	Sistema Informático da Associação Nacional de Farmácias
SRS	Sistema Regional de Saúde
SRS-P	Sistema Regional de Saúde- Pensionistas
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, LDA
WOP	Walter Oliveira da Ponte Grupo

Lista de Acrónimos

Capítulo II

AF	Atrial Fibrillation
BMD	Bone Mineral Density
BMD- MN	BMD- Multinational
BMD-NA	BMD- North America
CI	Confidence Intervals
CS	Cases
CT	Controls
EMA	European Medicines Agency
FIT	Fracture Intervention Trial
FLEX-FIT	FIT- Long Term Extension Trial
GI	Gastro Intestinal
HIP	Hip Intervention Program
HORIZON-PFT	Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly- Pivotal Fracture Trial
HORIZON- RFT	Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly - Recurrent Fracture Trial
MOOSE	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
NR	Not Reported
NU	Non users
OR	Odds Ratio
PL	Placebo
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
TVE	Venous Thromboembolism
VERT- MN	Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy - Multinational
VERT-NA	Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- North America
WHO	World Health Organization

Capítulo I

Introdução

Integrado no plano curricular do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, encontra-se o estágio final. Este representa o culminar de cinco anos de trabalho, funcionando como um elo de ligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação académica e o conhecimento prático que só pode ser adquirido através do contacto com o meio profissional.

Para esse efeito, escolhi estagiar na Farmácia da Misericórdia da Povoação, que sob a direção técnica da Dra. Susana Sousa, me acolheu no período de 5 de Março a 22 de Maio de 2012, durante o qual me esforcei por aprender o mais possível, com a sua equipa de modo a adquirir os pilares necessários para iniciar a minha carreira profissional.

Esta equipa, da qual me orgulho de ter feito parte e à qual agradeço a amabilidade e paciência, acolheu-me e integrou-me nas diversas áreas da farmácia de oficina facultando-me os conhecimentos globais necessários para o seu bom funcionamento.

Nestes cerca de dois meses e meio desempenhei várias tarefas começando pela receção de entregas e arrumação dos respetivos medicamentos, de forma a me familiarizar com o armazém e com as diversas prateleiras, passando para o controlo de prazos de validade, determinação de parâmetros biológicos, conferência do receituário, atendimento ao público, faturação mensal, entre outras.

Com este relatório pretendo demonstrar o que de mais importante aprendi durante este período de tempo.

1. Caracterização e organização da farmácia

A Farmácia da Misericórdia da Povoação foi fundada em 1932, no seguimento da abertura do Hospital dessa mesma instituição tendo como base o seguinte princípio “tratar os doentes não se reduz apenas ao internamento hospitalar. Não pode existir um hospital sem os medicamentos necessários ao seu bom funcionamento”. (1) Inicialmente esta farmácia tratava-se de uma farmácia hospitalar destinada a fornecer os medicamentos e equipamentos necessários ao tratamento dos doentes hospitalizados e de todos aqueles que beneficiavam do auxílio da Santa Casa da Misericórdia, tendo permanecido uma farmácia privada até 1938, ano a partir do qual foi aberta ao público em geral.

Esta farmácia está inserida num meio rural situando-se na Rua 1º Barão das Laranjeiras na Vila da Povoação, desde 1943, é a única farmácia do concelho da Povoação e pertence á ANF apesar de não ter aderido ao cartão das Farmácias Portuguesas por opção da Santa Casa.

Tratando-se de uma farmácia de carácter social, e da região onde se encontra, apresenta algumas particularidades:

a) Protocolo com Câmara Municipal da Povoação:

A Câmara Municipal da Povoação concede aos utentes com dificuldades económicas “senhas” no valor de 5€. Cada senha corresponde a um mês e contém um número de identificação do utente, podendo ser utilizada na compra de medicamentos sujeitos a receita médica na Farmácia da Misericórdia da Povoação num montante superior a 5€. A senha é válida mediante a apresentação de um cartão de identificação do utente (também este cedido pela Câmara) e só pode ser utilizada pelo próprio. No final de cada mês, a Câmara Municipal da Povoação “devolve” à farmácia o valor resultante de todas a senhas utilizadas.

b) Comparticipação da Santa Casa da Misericórdia:

A Santa Casa da Misericórdia da Povoação comparticipa medicamentos a alguns utentes considerados indigentes. Esta comparticipação funciona da seguinte forma: o utente apresenta os seus dados e rendimentos à Santa Casa da Misericórdia da Povoação, que após a sua avaliação decide se comparticipa os medicamentos a esse utente e em que percentagem, assim sendo, após comprar os medicamentos na farmácia, o utente dirige-se ao gabinete administrativo da farmácia para que lhe seja devolvido o montante correspondente à comparticipação efetuada pela instituição.

c) COMPAMID:

O Governo Regional dos Açores, com o intuito de evitar a pobreza entre os idosos, desenvolveu um Regime de apoio aos

pensionistas cujas” pensões são de valor inferior ao rendimento mínimo em vigor na Região Autónoma dos Açores, destinado, especificamente à compra de medicamentos denominado complemento para aquisição de medicamentos pelos idosos (COMPAMID).” (2) Este regime de apoio apresenta periodicidade anual, corresponde 50% da retribuição mensal garantida em vigor na Região Autónoma dos Açores e é dirigido a pensionistas residentes na Região com idade igual ou superior a 65 anos cujos rendimentos anuais não ultrapassem doze vezes o valor da retribuição mínima mensal em vigor. Segundo a legislação local:” O complemento é pessoal e intransmissível e destina-se exclusivamente à aquisição de medicamentos, de preferência genéricos, prescritos no âmbito do Serviço Regional de Saúde.” (2) O COMPAMID é emitido num documento próprio (Anexo 1) no qual se encontram a identificação do beneficiário e o ano a que respeita. Este documento apresenta campos que devem ser preenchidos pelo farmacêutico, aquando da aquisição dos medicamentos, com as seguintes informações: montante de cada utilização, saldo remanescente após cada utilização e identificação da farmácia onde cada utilização é efetuada. O documento do COMPAMID deve ser acompanhado de uma fotocópia das receitas anexada ao respetivo recibo.

1.1. Recursos Humanos

A equipa da farmácia é constituída por um grupo de elementos que desempenham várias funções de modo a garantir o seu bom funcionamento. Assim sendo a equipa da Farmácia da Misericórdia da Povoação e constituída pelos seguintes colaboradores:

Dra. Susana Sousa: Diretora Técnica da Farmácia da Misericórdia da Povoação. Representa o órgão máximo desta equipa, sendo a quem compete coordenar todas as atividades, definir quais as melhores estratégias a seguir, planeando a sua conseqüente implementação. A supervisão, responsabilização e verificação das tarefas que delega, o atendimento dos delegados de vendas, o controlo das entradas e saídas dos medicamentos psicotrópicos e o contacto com o médico prescriptor nas situações em que se verifique alguma dúvida ou incoerência na prescrição ou posologia, aquando da verificação do receituário, também fazem parte das suas funções. Não descarta o contacto com o público, fazendo questão de, sempre que possível, estar ao balcão. Efetua e transmite as encomendas diárias aos armazenistas. Faz de tudo um pouco sendo capaz de substituir qualquer um dos elementos da equipa se for necessário exceto nos serviços de disponibilidade (por exemplo: se o fiel de armazém se encontra de férias é a Dra. Susana quem dá a entrada das encomendas diárias).

Dra. Teresa Narciso: Farmacêutica Adjunta Substituta. Substitui a Diretora Técnica nas suas ausências e impedimentos. Para além de coadjuvar a Dra. Susana no exercício das suas funções, também efetua e transmite encomendas para os armazenistas e substitui os outros colaboradores, caso seja necessário.

Dra. Gilda Vieira: Farmacêutica responsável pelo Posto Farmacêutico das Furnas. Tem as mesmas funções que a Dra. Teresa.

Sr. Joaquim Cordeiro e Sr. José Maria Revoredo: Técnicos de Farmácia e colaboradores mais antigos da farmácia. Fazem essencialmente, atendimento ao público e serviço de disponibilidade.

Sr. Nuno Mendonça, Sra. Maria Condinho e Sra. Rita Duarte: Técnicos de Farmácia. Fazem atendimento ao público, serviço de disponibilidade, preparação de manipulados, realizam e transmitem encomendas aos armazenistas.

Sr. Guilherme Oliveira e Sra. Eduarda Peixoto: Técnicos de Farmácia. Fazem essencialmente atendimento ao público, mas o Sr. Guilherme também recebe, confere e arruma as encomendas do posto e faz controlo os prazos de validade.

Sra. Carla Furnas: Auxiliar Técnica de Farmácia. Faz essencialmente atendimento ao público.

Sr. Luís Furtado: Fiel de Armazém. É o responsável pelo armazém da Farmácia da Misericórdia da Povoação, recebe, confere, arruma e dá entrada de todas as encomendas, faz o controlo dos prazos de validade, realiza as devoluções e é o responsável pela transferência de produtos da farmácia para o posto ou para o Lar de idosos da Santa Casa da Misericórdia da Povoação.

Sra. Fátima Araújo e Sra. Joana Silva: Administrativas. São responsáveis pela faturação, irregularidades, saldos do caixa, diário de gestão e conferência do receituário.

Sra. Ana Duarte e Sra. Sofia Melo: responsáveis pela manutenção e limpeza diária do espaço físico da farmácia e do posto, respetivamente.

Uma vez que a lei que obriga a transformação dos postos farmacêuticos em farmácias ainda não foi aprovada pelo Governo Regional dos Açores, a Farmácia da Misericórdia da Povoação encontra-se associada ao Posto Farmacêutico das Furnas e apesar de cada uma das “casas” ter os seus próprios colaboradores, a direção técnica é comum pode haver mobilidade entre estes. Sendo assim, a equipa do Posto Farmacêutico das Furnas é composta pelos seguintes elementos:

- Dra. Gilda Vieira: Farmacêutica
- Sr. Guilherme Oliveira: Técnico
- Sr. Eduarda Peixoto: Técnica
- Sra. Sofia Melo: Responsável pela limpeza

1.2. Horário e funcionamento

O horário de funcionamento da Farmácia da Misericórdia da Povoação é das 8:45 às 19:00 em dias úteis e das 9:00 às 13:00 às sextas e aos Sábados, encontrando-se em funcionamento 55 horas por semana.

Uma vez que se trata da única farmácia do concelho, apresenta um serviço de disponibilidade das 19:00 às 00:00, o qual assegura que um dos técnicos legalmente habilitados esteja disponível para atender o público que o solicite, em caso de urgência, encontrando-se o nome, a morada e o número de telemóvel do funcionário de serviço, bem visíveis, à porta da farmácia. Das 00:00 às 8:45, ficou acordado que todos os medicamentos de urgência são cedidos pelo Centro de Saúde da Povoação.

1.3.Instalações e equipamentos

1.3.1.Aspetto exterior e sinalização

A Farmácia da povoação possui uma cruz luminosa de cor verde que indica a data, a hora e a temperatura e que se encontra acesa durante a noite e um letreiro luminoso com o nome da farmácia, que evitam a confusão com outro tipo de estabelecimento, uma porta principal com acesso para o exterior e com uma rampa de acesso para pessoas portadoras de deficiência, uma placa com o nome da farmácia e da diretora técnica. Na porta principal encontram-se afixados o horário de funcionamento e a informação relativa ao funcionário que se encontra a realizar o serviço de urgência.

1.3.2.Aspetto interior e sua organização

- Zona de atendimento ao público

O utente ao entrar na Farmácia da Misericórdia da Povoação depara-se com uma zona relativamente ampla e iluminada, dotada de um sistema de ar condicionado e com um recanto de espera com cadeiras para o efeito. Esta zona possui vitrinas onde se encontram expostos os mais variados produtos, desde produtos de dermocosmética (ordenados por marca e linha), vitaminas, produtos de emagrecimento, produtos de puericultura a medicamentos de venda livre. Nesta zona encontram-se também expositores móveis com diversos produtos, tais como: sapatos ortopédicos, produtos de fitoterapia e produtos sazonais, como é o caso dos produtos solares. O balcão aí existente contém quatro postos informáticos, devidamente equipados com o sistema de leitura ótica e as impressoras de balcão que permitem o decurso de várias vendas em simultâneo.

- Zona de arrumação das especialidades farmacêuticas

Esta zona dispõe de várias gavetas, onde as especialidades farmacêuticas se encontram arrumadas por forma farmacêutica e organizadas por ordem alfabética. Aqui não se encontram presentes medicamentos genéricos.

- Zona de Receção e conferência de Encomendas e Armazém

Esta zona é destinada à receção, conferência e devolução das diversas encomendas que são realizadas quer diariamente, quer periodicamente pela farmácia, e como tal apresenta o equipamento necessário para o efeito, ou seja, um posto informático provido de um sistema de leitura ótica, uma impressora de código de barras, arquivos para acondicionar os documentos

alusivos à realização destas tarefas. O armazém situa-se na parte posterior da farmácia e apresenta uma porta com acesso ao exterior por onde as encomendas são entregues. O armazém apresenta prateleiras onde são guardados os produtos pertencentes ao protocolo da diabetes, todos os medicamentos genéricos existentes na farmácia (ordenados por ordem alfabética), as especialidades, produtos de venda livre e produtos periódicos excedentes. O armazém contém um termómetro para registar a temperatura e a humidade aí existentes.

- Instalações sanitárias
Destinam-se ao uso da equipa da farmácia e, caso necessário, aos utentes.
- Laboratório
Esta zona contém o equipamento mínimo exigido por lei e destina-se à preparação de formulações magistrais em pequena escala.
- Área de apoio ao utente
Tem como finalidade a prestação de determinados serviços na área da saúde que exijam um atendimento mais reservado como é o caso da medição da pressão arterial, do colesterol, triglicéridos e da glicémia.
- Área dos cacifos
Esta zona apresenta vários cacifos para uso dos funcionários.
- Zona de escritório, Biblioteca, Organização de Receituário e Gabinete da Diretora técnica
Nesta zona encontram-se mais dois postos informáticos com acesso à internet, o *modem* necessário à realização das encomendas e a impressora fiscal. É onde se procede à realização de encomendas, à conferência e organização de todo o receituário, faturação mensal e a todos os assuntos de carácter administrativo e financeiro. É também neste espaço que se encontra a biblioteca da farmácia, a qual é constituída por um armário com as publicações mínimas exigidas por lei e algumas publicações complementares.

1.4 Sistema Informático

A Farmácia da Misericórdia da Povoação encontra-se informatizada com programa SIFARMA clássico (Sistema Informático da Associação Nacional de Farmácias). O *software* deste programa é periodicamente atualizado via modem. Esta atualização é fundamental, uma vez que diariamente são introduzidas no sistema novas informações acerca dos novos produtos farmacêuticos, alterações de preços e a nível das participações, listagens de medicamentos retirados do mercado, entre outras informações essenciais ao bom funcionamento da farmácia.

O SIFARMA clássico permite ao utilizador executar várias funções designadamente a transmissão e posterior receção de encomendas; vendas com atualização de stocks; resumo diário e listagem detalhada das vendas; fecho do dia e caixa; inventário; controlo da

entrada/saída de psicotrópicos e estupefacientes; controlo dos prazos de validade; emissão dos lotes de receitas, fecho e faturação para os diversos organismos de participação; gestão de devoluções, consulta de informação técnica sobre os medicamentos, entre muitas outras. Este *software* permite a criação de fichas dos utentes essenciais às vendas a crédito e é um meio imprescindível á otimização das diversas tarefas realizadas na farmácia resultando numa maior rapidez e melhor qualidade no atendimento ao utente.

1.5 Legislação Farmacêutica

A atividade farmacêutica encontra-se regulada por normas jurídicas e deontológicas. O *Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto* apresenta o regime jurídico das farmácias de oficina e regulamenta o exercício da profissão farmacêutica no que diz respeito às competências e deveres dos farmacêuticos, à sua atividade como profissionais liberais, à abertura e funcionamento das farmácias, à direção técnica e ao regime de infrações e fiscalização. A nível da Região Autónoma dos Açores, o regime jurídico das farmácias de oficina encontra-se regulamentado pelo *Decreto legislativo Regional nº06/2011/A, de 10 de Março*.

Para além das normas jurídicas específicas, a atividade farmacêutica é ainda regulada pelas normas deontológicas e pelas **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**. O **Código Deontológico** foi inserido no **Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos**, aprovado pelo *Decreto-lei nº288, de 10 de Novembro de 2001*, e define os deveres dos profissionais, de forma a garantir uma prática profissional correta. A violação deste código implica um processo disciplinar instaurado pela **Ordem dos Farmacêuticos**.

As **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária** constituem um documento que contém um conjunto de *guidelines* destinadas a orientar a atividade farmacêutica de modo a garantir a qualidade do desempenho das suas funções.

O **INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P)** é o órgão pertencente ao Ministério da Saúde, dotado de autonomia administrativa e financeira que tutela tudo o que se refere à farmácia e ao medicamento em Portugal. Apresenta competências nos domínios da disciplina e do controlo da produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano e de produtos de saúde.

A **Ordem dos Farmacêuticos (OF)** é o órgão que defende os interesses da classe farmacêutica, funcionando como um mecanismo de autorregulação, exercendo ações disciplinares sobre os seus associados sempre que estes violem os seus deveres ou as normas que lhes são impostas, apesar de não apresentar poder legislativo. É a OF quem fornece o **Código Deontológico** e as **Boas práticas Farmacêuticas** essenciais ao bom desempenho profissional dos farmacêuticos. A OF tem a sua sede em Lisboa e é constituída por três Secções Regionais, Lisboa, Porto e Coimbra, e pelas Delegações Regionais dos Açores e da Madeira. A sua direção nacional está a cargo do Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos, enquanto as Secções Regionais apresentam, cada uma, um Presidente distinto.

A **Associação Nacional das Farmácias (ANF)** representa quase todas as farmácias existentes no país e a sua inscrição é de carácter facultativo. Para além de ser intermediária no pagamento das participações do Serviço Nacional de Saúde e dos organismos que com ela têm acordos, possui vários departamentos ao serviço dos seus associados e da promoção da atividade farmacêutica comunitária, como, por exemplo, o Centro de Informação do Medicamento (CEDIME), Laboratórios de Estudos Farmacêuticos (LEF, entre outros)

A **Direção Regional de Saúde (DRS)** dos Açores é o sistema operativo da Secretaria Regional de saúde e é responsável pela coordenação, inspeção, e apoio técnico do sector da saúde na Região Autónoma dos Açores.

2- Informação e Documentação científica

2.1- Necessidade da existência de uma Biblioteca básica de farmácia.

Nos dias que correm assiste-se a uma grande quantidade de informação sobre os mais variados tópicos, acessível a todos os que estiverem interessados, quer pelos meios de comunicação quer pela internet. Assim sendo, é de notar o aumento do interesse e de uma maior necessidade de conhecimento, por parte do utente, no que diz respeito á sua patologia e medicação. O que implica que o farmacêutico se encontre permanentemente atualizado de modo a conseguir responder às necessidades do doente. Esta atualização permanente do Farmacêutico vem descrita no **Código Deontológico dos Farmacêuticos**: “Considerando a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, de forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade”.

Deste modo, o farmacêutico tem o dever de acompanhar a evolução das ciências farmacêuticas e médicas para poder atender o utente com a maior qualidade possível e com a certeza que lhe está a fornecer informação atualizada e fidedigna. Daí advém a necessidade de uma biblioteca básica na farmácia com as fontes de informação que permitam esclarecer as dúvidas que possam surgir.

A biblioteca da Farmácia da Misericórdia da Povoação engloba as seguintes publicações:

A. Publicações obrigatórias:

- Farmacopeia Portuguesa Atualizada;
- Formulário Galénico Português;
- Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos;
- Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos;
- Direito Farmacêutico;

B. Publicações complementares:

- Prontuário Terapêutico;
- Manual de Medicamentos não prescritos;

- Índice Nacional Terapêutico;
- Guia dos Medicamentos Genéricos (emitido periodicamente pelo INFARMED);
- Manual de microbiologia;
- Check saúde (cedido pela ANF);

C. Publicações Periódicas:

- Revista Família Portuguesa;
- Revista Farmácia Saúde;

2.2- Fontes de informação eletrónica

Além da biblioteca da farmácia, o farmacêutico pode recorrer a outros meios de informação para um bom desempenho das suas funções, como é o caso da Internet. A Farmácia da Misericórdia da Povoação utiliza muito a Internet para consultar o site do INFARMED (principalmente para confirmar a retiradas de produtos do mercado), bases de dados como o INFOMED (permite aceder aos RCM's de todos os medicamentos comercializados em Portugal), o site da EMA (European Medicines Agency), entre outros. Uma vez que se situa numa zona de férias, a Farmácia da Misericórdia da Povoação, muitas vezes recebe turistas que solicitam determinados medicamentos, pelo é necessário recorrer à Internet para se confirmar a existência de tais medicamentos no mercado nacional ou quais os equivalentes dos mesmos.

2.3- Centros de informação

Existem também fontes de informação extrínsecas á farmácia, que devem ser contactadas em caso de dúvida, como é o caso dos centros de informação de medicamentos. São exemplos desses centros o CEDIME (Centro de Informação do Medicamento), que é o mais utilizado pela Farmácia da Misericórdia da Povoação, CETMED (Centro Tecnológico do Medicamento), CIM (Centro de Informação sobre Medicamentos), o CIMI (Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde).

3 - Medicamentos e outros produtos de saúde

3.1- Medicamentos em geral

Parte do ato farmacêutico encontra-se ligado a uma vertente comercial, isto é à venda de medicamentos e de outros produtos de saúde, mas o medicamento não é um produto comum e como tal toda a atividade relacionada com este se encontra devidamente regulamentada e atualizada periodicamente, isto é possui uma legislação própria relativa o a seu fabrico, autorização de introdução no mercado, à importação, exportação comercialização, publicidade, entre outras. Para além destes aspetos, o medicamento encontra-se associado a benefícios e /ou riscos que o distinguem de todos os outros produtos

e que tornam necessário papel do farmacêutico, como profissional de saúde, na orientação do utente de modo a que este faça uso racional do medicamento.

Segundo o *Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto*:

Medicamento: “ *Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”.

Especialidade farmacêutica: “*Todo o medicamento preparado antecipadamente e introduzido no mercado com denominação e acondicionamentos próprios*”.

Dentro das especialidades farmacêuticas encontram-se os medicamentos sujeitos a receita médica obrigatória (MSRMO) e os medicamentos não sujeitos a receita médica obrigatória (MNSRMO). Esta classificação das especialidades farmacêuticas encontra-se bem presente nos critérios de armazenamento dos medicamentos que integram cada um dos grupos. Deste modo, os MSRMO devem estar fora do alcance e da vista dos utentes enquanto os MNSRMO podem encontrar-se expostos e ao seu alcance.

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação estas indicações são rigorosamente cumpridas, no sentido em que os MSRMO encontram-se, na sua maioria, em gavetas deslizantes ou em estantes ou no armazém, dispostos segundo a forma farmacêutica e organizados por ordem alfabética do nome comercial e prazo de validade (regra do “*first expired, first out*”, na qual os medicamentos cujo prazo de validade expira primeiro encontram-se mais acessíveis).

Zona das especialidades farmacêuticas:

Nas gavetas deslizantes encontram-se:

- Ampolas bebíveis;
- Gotas
- Comprimidos, cápsulas, drageias e diskus;
- Carteiras
- Loções
- Pomadas, cremes e geles
- Supositórios e óvulos
- Colírios e pomadas oftálmicas
- Injetáveis
- Xaropes, soluções e suspensões

Armazém:

Nas prateleiras e estantes encontram-se:

- Medicamentos excedentes dispostos por forma farmacêutica e organizados por ordem alfabética;
- Produtos do protocolo da diabetes;

No armazém existe ainda um frigorífico onde se encontram guardados os MSRMO que necessitam de uma temperatura entre 2°C e 8°C, de forma a conservar a sua estabilidade e propriedades farmacológicas. Como exemplo deste tipo de medicamentos temos: vacinas, insulinas, alguns colírios e gotas auriculares, calcitoninas e algumas soluções orais

No que diz respeito aos MNSRMO (como são exemplo os antigripais e os analgésicos) estes encontram-se na sua maioria expostos atrás do balcão de atendimento, á vista do utente em prateleiras, vitrinas e armários de modo a garantir o fácil acesso.

3.2. Medicamentos genéricos

Segundo o *Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto*:

- **Medicamento genérico:** *”Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”.*

- **Medicamento de referência:** *“É o medicamento cuja substância ativa foi autorizada e comercializada pela primeira vez no mercado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios químicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e clínicos.”*

Os medicamentos genéricos são identificados pela Denominação Comum Internacional (DCI) das substâncias ativas, seguida do nome do titular da autorização de introdução no mercado, da dosagem, da forma farmacêutica e das siglas “MG” colocadas na embalagem exterior do medicamento. Na ausência de DCI, o medicamento é identificado pelo nome genérico (designação pela qual a substância ativa de um medicamento é conhecida, que não corresponde a uma DCI aprovada ou reconhecida e não é objeto de registo de marca ou de nome). Estes medicamentos apresentam a mesma qualidade dos medicamentos de referência, uma vez que são sujeitos a estudos de bio equivalência e são, por norma, mais baratos do que os de marca, visto que não é necessário proceder a todo o processo de investigação pelo qual um medicamento tem de passar antes de poder ser lançado no mercado pela primeira vez.

O farmacêutico (ou o seu colaborador igualmente habilitado) pode dispensar um medicamento genérico sempre que o médico assinale, no local indicado da receita, que autoriza o fornecimento de um medicamento genérico. Perante a ausência desta informação, ou o preenchimento, por parte do médico, dos dois campos existentes no rodapé da receita, o farmacêutico está autorizado a fornecer um medicamento genérico caso o utente assim o deseje, de acordo com a *Portaria nº1501/2002, de 12 de Dezembro*.

Se o utente quiser que lhe seja dispensado um medicamento genérico, deve assinar no verso da receita no local indicado para o efeito. O fornecimento ou dispensa de um

medicamento genérico ocorre dentro do mesmo grupo homogêneo, ou seja, medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração, no qual se inclua, pelo menos, um medicamento genérico existente no mercado.

3.3. Psicotrópicos e estupefacientes

Substâncias psicotrópicas e estupefacientes são medicamentos que atuam ao nível do Sistema Nervoso Central, levando a alterações no comportamento, humor e cognição, e que podem levar à dependência. Fazem parte deste grupo substâncias alucinogénias, estimulantes, hipnóticas, sedativas, tranquilizantes, antiepilépticos e analgésicos.

Devido á sua natureza viciante, estes medicamentos encontram-se sujeitos a uma legislação específica de modo a controlar a sua utilização para fins ilícitos. Deste modo, o *Decreto-Lei nº15/93, de 22 de Janeiro* define as normas às quais estão sujeitos o cultivo, produção, fabrico, emprego, comércio, distribuição, importação, exportação, trânsito, transporte, detenção e uso das plantas, substâncias e preparações psicotrópicas e estupefacientes. Adicionalmente, o *Decreto Regulamentar 61/94 de 12 de Outubro* indica as regras necessárias à boa execução deste diploma.

A dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes é realizada mediante a apresentação de uma receita especial (impressa em papel amarelo) ou mediante uma receita eletrónica na qual só pode constar um medicamento numa única dosagem, com um limite máximo de quatro embalagens. Esta dispensa deve ser rigorosa e tem de obedecer a determinados parâmetros, isto é, só pode ser realizada mediante a apresentação do Bilhete de Identidade do doente ou do adquirente (dependendo de quem vem buscar o medicamento) e do registo da morada e a idade de quem vem buscar o medicamento. Dadas as suas características, estes fármacos são guardados num cofre situado numa sala adjacente ao escritório.

3.4 - Preparações oficinais e magistrais

Segundo a legislação atual:

Medicamento Manipulado: *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.” (Decreto-Lei nº95/2004, de 22 Abril)*

Fórmula magistral: *“qualquer medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”. (Decreto-Lei nº95/2004, de 22 Abril)*

Preparado oficial: *“qualquer medicamento preparado numa farmácia segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulado oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. (Decreto-Lei nº95/2004, de 22 Abril)*

Matéria- prima: *“qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo”.* (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto)

3.5- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos

Segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto:

Medicamentos homeopáticos: *“são medicamentos obtidos a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia, ou na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que podem conter vários princípios”.*

A Farmácia da Misericórdia da Povoação aposta em alguns medicamentos homeopáticos como é o caso do Stodal® e o oscillococcinum®. A procura destes medicamentos ainda é muito reduzida ocorrendo principalmente pelos turistas estrangeiros que passam pelo concelho da Povoação.

3.6. Produtos Fitoterapêuticos

Os produtos fitoterapêuticos são produtos que exercem o seu efeito devido às propriedades curativas das plantas que os constituem e podem apresentar-se sob diversas formas farmacêuticas, tais como cápsulas, chás e até produtos de cosmética.

A adesão dos utentes a este tipo de produtos têm vindo a aumentar devido à sua “origem natural”, pois muitas pessoas acreditam no princípio de que “o que é natural é bom”, considerando, muitas das vezes, que estes produtos são livres de efeitos adversos, o que nem sempre é o caso.

Os produtos fitoterapêuticos mais procurados na Farmácia da Misericórdia da Povoação são os produtos de emagrecimento (Arkocápsulas®), os produtos para problemas gastrointestinais, principalmente os associados à prisão de ventre (Arkocápsulas® e Bekunis®) e produtos à base de isoflavonas de soja (Estrofito®), úteis nas afeções associadas à menopausa.

3.7. Produtos para alimentação especial e dietética

Segundo o Decreto nº315/70 de 8 de Julho:

Produto dietético: *“ é um produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados”.*

Dentro do grupo dos produtos dietéticos encontram-se aqueles que se destinam à alimentação infantil e os que são concebidos para a alimentação dos adultos com

necessidades especiais. A sua constituição tem como base o fim a que se destinam. Podem ser classificados em:

- ⇒ Produtos alimentares, correspondendo às necessidades fisiológicas particulares de pessoas em boas condições de saúde.
 - a) Produtos destinados à alimentação infantil;
 - b) Produtos destinados a mulheres grávidas ou a lactantes;
 - c) Produtos destinados a pessoas idosas.
- ⇒ Produtos alimentares destinados a pessoas em boas condições de saúde, submetidas a esforços físicos não habituais ou a condições externas particulares.
- ⇒ Produtos alimentares destinados a pessoas que se encontram em condições metabólicas anormais e às quais seja aconselhada alimentação enriquecida ou empobrecida num ou mais dos constituintes habituais dos alimentos.

Os produtos dietéticos existentes na Farmácia da Misericórdia da Povoação encontram-se no armazém em prateleiras específicas para os mesmos. Os produtos mais solicitados são os produtos dietéticos destinados à alimentação infantil como é o caso dos leites, das papas e dos boiões (de fruta, carne etc.) de diversas marcas como a Nutribén®, Aptamil®, S-26®, Miltina®, Novolac®, Milkid®, Visoy®, entre outras. Os restantes produtos dietéticos são solicitados principalmente pelo lar da Santa Casa da Misericórdia da Povoação e consistem principalmente em espessantes (Thick easy®) e soluções hipercalóricas e/ ou hiperproteicas (Cubitan®).

3.8- Produtos cosméticos e Dermofarmacêuticos

Segundo o Decreto-Lei nº 142/2005 de 24 de Agosto:

Produto cosmético: “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, de os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.”

Neste grupo incluem-se: cremes, emulsões, loções, leites e óleos para a pele, produtos capilares, sabonetes, sabões, máscaras de beleza, bases coloridas, desodorizantes, anti-transpirantes, protetores solares, autobronzeadores, produtos de higiene oral, preparações para o banho e duche, produtos para a barba, produtos para cuidados íntimos, produtos depilatórios, produtos antirrugas, produtos para remover a maquilhagem do rosto e dos olhos, produtos para aplicação labial e perfumes.

Algumas das linhas de cosmética e de higiene corporal existentes na Farmácia da Misericórdia da Povoação são: Eucerin®, Avène®, La-Roche Posay®, Ducray®, Uriage®, Klórane®, Mustela®, Oleoban®, Isdin®, Roc®, Lycia®, Elgydium®, Barral®, entre outros.

Estas linhas encontram-se expostas em vitrinas ou prateleiras, na zona de atendimento ao público, dispostas em lineares de acordo com as respetivas marcas e, dentro

de cada marca, os produtos encontram-se agrupados pela indicação a que se destinam (tipo de pele, por exemplo) ou por tipo de cuidados (corpo, rosto, mãos), o que facilita a sua escolha. Os produtos excedentes de cada linha são guardados no armazém.

3.9. Dispositivos médicos

São produtos que têm como objetivo prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença. Estes objetivos são atingidos segundo uma ação mecânica. Distinguem-se dos medicamentos porque não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas. Os dispositivos médicos (DM) podem ser classificados em:

1. DM de classe I - Baixo risco
 - Ligaduras, pensos, algodão, fraldas, meias de compressão, termómetro, seringas sem agulha, termómetros.
2. DM de classe IIA - Médio risco
 - Luvas de exame, seringas com agulha, compressas.
3. DM de classe IIB- Médio risco
 - preservativos, desinfetantes de dentaduras.
4. DM de classe III - Alto risco
 - Dispositivo intra-uterino

Esta classificação depende de diversos fatores tais como: duração de contacto com o corpo humano, invasibilidade do corpo humano, anatomia afetada pela utilização, riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico.

Os dispositivos médicos podem ser agrupados em conjuntos, como as malas de primeiros socorros e alguns dispositivos médicos são acessórios de medicamentos, como por exemplo MIRENA® que apresenta o princípio ativo, levonorgestrel, associado a um dispositivo médico (Dispositivo intra-uterino). Também existem dispositivos médicos associados a fontes de energia, como por exemplo, os termómetros a pilhas.

3.10. Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o *Decreto-Lei nº184/97, de 26 de Julho*:

Medicamento de uso veterinário: *“É toda a preparação constituída por uma substância ou mistura de substâncias, apresentando uma dosagem determinada, destinados a serem aplicados nos animais, no tratamento ou prevenção de doenças e sintomas, na correção ou modificadores das funções orgânicas, quando administrados de forma adequada”.*

O armazenamento destes produtos nas farmácias é efetuado em zonas distintas dos outros produtos de uso humano, como é o caso da Farmácia da Misericórdia da Povoação, onde estes produtos encontram-se no armazém numa prateleira para o efeito. A maioria destes produtos consiste em vitaminas e nutrientes, vacinas, antibióticos, desparasitantes de uso interno e externo, contraceptivos orais e produtos de higiene. Alguns medicamentos de uso humano podem ser utilizados em animais mediante indicação do Médico Veterinário.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

4.1 Fornecedores

A escolha dos fornecedores deve ser ponderada, sendo o fornecedor principal aquele que apresenta: melhores condições de pagamento, maior rapidez e frequência de entregas, qualidade dos serviços prestados, maior facilidade de devoluções e menor falta de produtos.

A Farmácia da Misericórdia da Povoação recorre a armazenistas para as suas encomendas diárias, uma vez que, em relação aos laboratórios, este tipo de fornecedores apresenta as seguintes vantagens: maior facilidade de contacto para a realização de encomendas, várias entregas diárias, não obrigatoriedade de adquirir grandes quantidades, proporcionam um menor empate de capital, evitam a rutura de stocks, aumentam o fracionamento dos pagamento e oferecem campanhas especiais de bónus. Contudo, estes fornecedores também apresentam algumas desvantagens, como por exemplo, ao comprar-se produtos de dietética infantil a estes fornecedores, normalmente, essas compras são feitas em menor quantidade o que não permite a venda desses produtos a um preço competitivo com outras farmácias ou até mesmo com os supermercados. Tendo em conta estas vantagens e características o fornecedor principal desta farmácia é a PROCONFAR, seguido do grupo WOP. Nos Açores não existe o conceito de distribuidores, mas sim de representantes/agentes o que penaliza na escolha do fornecedor, pois a possibilidade de a farmácia obter medicamentos depende, muitas das vezes, da boa relação entre os agentes.

A compra de certos produtos, tais como: produtos de dermocosmética, dietética infantil, OTC's, produtos de puericultura, entre outros são realizados diretamente aos laboratórios através dos seus respetivos delegados e representantes que visitam a Farmácia da Misericórdia da Povoação. As vantagens da compra direta consistem: ações de formação, descontos e bonificações associados á compra de determinadas quantidades, promoções, ofertas ao cliente, campanhas sazonais, elaboração ou sugestão de montras e de lineares, amostras de produtos e aceitação de reclamações.

No entanto existem desvantagens, tais como: empate do capital devido à aquisição de grandes quantidades, demora nas entregas e capacidade de armazenamento da farmácia, que pode ser reduzida.

No caso de encomendas de maior valor ou de produtos de carácter sazonal, como os solares, a farmácia encomenda com uma periodicidade de seis meses, pois corresponde à vinda dos vendedores do continente.

Finalmente, os fornecedores diários também prestam um importante serviço de esclarecimento sobre questões relativas à existência e preços de determinados medicamentos, bem como às dosagens e quantidades disponíveis no mercado.

4.2. Ficha de produto

Cada vez que se dá entrada pela primeira vez de um produto na farmácia, seja ele um medicamento ou qualquer outro artigo, é necessário proceder à criação de uma ficha de produto que permanece registada informaticamente. Esta ficha específica de cada produto permite o rápido acesso a inúmeras informações importantes de modo a facilitar a sua cedência ao doente. Logo, o acesso a estes ficheiros permite que cada utilizador fique a par de diversas aspetos alusivos determinado produto, tais como: nome e código do produto, Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification), entre outros.

Em todas as fichas de produto está definido o stock mínimo e o stock máximo, que muitas vezes apresentam valores elevados porque a Farmácia da Misericórdia da Povoação está a 60km dos agentes e apresenta uma capacidade de armazenamento considerável.

4.3. Critérios de aquisição

A qualidade dos serviços prestados na farmácia é fundamental para garantir a satisfação e a fidelização do utente, pelo que a existência, na farmácia, dos produtos solicitados contribui muito para o efeito. Sendo assim, é necessário gerir o stock e o aprovisionamento da farmácia de modo a evitar o empate de capital, a imobilização de produtos e a rutura de stocks.

Em cada encomenda há que ter em consideração a localização da farmácia, o tipo de utentes, os hábitos de prescrição dos médicos, rotatividade dos produtos, época do ano, os produtos mais publicitados nos *media*, a capacidade de armazenamento da farmácia, as campanhas e promoções, as existências, a entrada de novos produtos no mercado, capital disponível, preços, bonificações e condições de armazenamento, frequência de entregas e prazos de validade, possibilidade de devoluções ou até mesmo a legislação em vigor.

Os stocks máximos e mínimos de cada produto existente na Farmácia da Misericórdia da Povoação são estabelecidos tendo todos estes aspetos em consideração, de modo garantir o equilíbrio entre o fluxo de entrada e saída de produtos.

4.4. Realização de encomendas

O sistema informático permite a realização de encomendas de forma semiautomática, ou seja sistema “cria” automaticamente uma proposta de encomenda de acordo com os *stocks* mínimos e máximos incluídos na ficha do produto (previamente definidos pelo farmacêutico), isto é, quando o stock de um produto atinge um valor abaixo do seu stock mínimo este é automaticamente adicionado à proposta de encomenda. A proposta de encomenda é, posteriormente, analisada pelo farmacêutico (no caso da Farmácia da Misericórdia da Povoação, normalmente, pela Dra. Susana ou pela Dra. Teresa) e ajustada de forma a satisfazer as necessidades reais da farmácia.

Este método é o mais utilizado para a maioria dos produtos que entram na farmácia, havendo exceções como no caso de pedidos urgentes e na deteção de faltas, após a transmissão da encomenda, que têm de ser efetuados por telefone.

Depois de avaliada e aprovada, a encomenda é transmitida por *modem* para o fornecedor selecionado. Este, por sua vez, emite uma mensagem via correio eletrónico com informação sobre os produtos que se encontram esgotados, que foram retirados do mercado, etc. É também impressa uma listagem com os produtos encomendados e com as respectivas quantidades que depois será útil aquando da conferência da encomenda.

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, normalmente, são realizados três pedidos diários por *modem* ao fornecedor principal (PROCONFAR). A realização de encomendas aos laboratórios é feita diretamente aos delegados de vendas que vistam a farmácia. A encomenda é efetuada mediante o preenchimento de uma nota de encomenda em duplicado. O original é enviado para a Santa Casa e o duplicado permanece na farmácia sendo útil para a introdução dos dados no sistema informático e para a conferência da fatura que acompanha a encomenda no momento da receção.

4.5. Receção e conferência de encomendas

Iniciei o meu estágio com a receção e conferência de encomendas o que contribuiu muito para a minha familiarização com os nomes comerciais de cada produto, as suas respetivas embalagens, formas farmacêuticas e dosagens.

A Farmácia da Misericórdia da Povoação recebe três encomendas diárias (Anexo 2). Após a receção é imperativo proceder sua conferência. Cada encomenda vem acompanhada de uma fatura e do seu respetivo duplicado, em que vêm discriminados todos os produtos pedidos, via *modem* e as suas respetivas quantidades. Os pedidos efetuados por telefone apresentam um número de encomenda diferente. Nestes documentos deve constar: a identificação do fornecedor (nome, morada número de contribuinte), identificação e morada da farmácia que recebe, preço total de custo para a farmácia, entre outros.

Quando o fornecedor não dispõe de alguns produtos, o motivo da sua falta deve vir discriminado na fatura, como por exemplo: esgotado no laboratório, retirado do mercado, suspenso, entre outros.

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, o fiel de armazém ao rececionar as encomendas, coloca, imediatamente, os produtos que necessitam de ser conservados no frio no frigorífico (estes produtos são entregues em mão para não serem negligenciados) e os restantes produtos em cima de um balcão (existente na zona de receção e conferência de encomendas). Depois, inspeciona a integridade das embalagens, confere as quantidades de cada produto e aponta os respetivos prazos de validade.

Após a conferência das encomendas é necessário dar a entrada da encomenda no sistema informático, de modo a corrigir o stock da farmácia, e esta é realizada manualmente.

O sistema informático facilita a gestão das entregas, na opção “GESTÃO DE ENTREGAS”, a qual permite colocar o código de cada produto, a quantidade recebida e

atualizar os seus prazos de validade, caso seja necessário (o prazo de validade que fica registado é o da embalagem existente na farmácia com o prazo de validade que expira em menos tempo) e os preços dos produtos.

O sistema informático alerta quando não é dada a entrada de determinados produtos existentes na nota de encomenda, como no caso dos produtos em falta, na Farmácia da Misericórdia da Povoação optou-se por colocar na ficha do produto o motivo do produto estar em falta.

Finalmente, se tudo estiver na conformidade, arquivam-se as faturas: os originais vão para a Santa Casa da Misericórdia da Povoação (para contabilidade) e os duplicados são arquivados na farmácia juntamente com as notas de encomenda. Podem ser detetados alguns tipos de irregularidades:

1. Produto debitado mas não enviado, ou seja, rececionado numa quantidade inferior à existente na guia fatura, entra-se em contacto telefónico com o armazém, que enviará posteriormente o produto ou a respetiva nota de crédito;
2. Produtos enviados em excesso, neste caso também se entra em contacto com o armazém para acertos na faturação (o fornecedor debita-os numa próxima fatura) ou faz-se uma nota de devolução e o produto é posteriormente trocado.
3. Produto não conforme ou com o prazo de validade a terminar, também se procede à devolução do mesmo.

A encomenda e receção de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes é realizada da mesma forma que nos outros produtos, sendo a única diferença que estes por vezes vêm acondicionados num saco de plástico, assim como acontece para os produtos do Protocolo da Diabetes e para os produtos utilizados exclusivamente para a manipulação.

4.6. Marcação de preços

Determinados produtos não apresentam o PVP (preço de venda ao público) indicado na embalagem, como é o caso dos artigos de higiene, cosmética, puericultura, dietéticos, produtos de uso veterinário, entre outros, sendo necessária a marcação do respetivo preço. Esta é feita na própria farmácia, recorrendo ao SIFARMA 2000, tendo em conta o preço de custo para a farmácia (PVF), a margem de comercialização e a taxa de IVA a que o produto está sujeito (Anexo 3). Após o cálculo do PVP é possível imprimir os códigos de barra dos produtos, acendendo para tal, ao sistema informático. Deste modo, o produto fica identificado com o nome, IVA, PVP e o código de barras necessário para a leitura ótica aquando da venda. Estas etiquetas autocolantes são posteriormente colocadas na embalagem, tendo-se o cuidado de não ocultar nenhuma informação importante, como por exemplo, o prazo de validade.

4.7. Critérios e condições de armazenamento

Após terminada a receção e a conferência da encomenda procede-se à arrumação dos produtos. Na Farmácia da Misericórdia da Povoação os produtos são guardados tendo em conta determinados parâmetros, tais como:

- Características físico-químicas. Todos os produtos devem ser armazenados em condições de humidade, temperatura e luminosidade adequadas, dando-se especial importância aos que têm de ser guardados no frio.
- Os químicos para utilização nas manipulações devem ser armazenados separadamente dos outros produtos. Nesta farmácia, são guardados num armário próprio para o efeito existente no laboratório;
- Natureza do produto:
 - ⇒ Os MSRMO estão em local inacessível ao público, fora do alcance do utente, mais propriamente em gavetas na zona de armazenamento das especialidades.
 - ⇒ Os MSRM, produtos de dermocosmética, produtos de puericultura, e alguns acessórios, encontram-se na zona de atendimento ao alcance do utente.
 - ⇒ Os medicamentos sujeitos a legislação especial como é o caso dos psicotrópicos e estupefacientes encontram-se num cofre existente na zona do escritório, fora do alcance do utente.
- Forma farmacêutica: os produtos encontram-se guardados por ordem alfabética e por forma farmacêutica, como já foi referido anteriormente aquando da descrição das instalações da farmácia.
- Prazo de validade: é essencial respeitar a regra do “*first in, first out*” de modo a assegurar que o produto com o prazo de validade mais curto seja o primeiro a sair.
- Espaço disponível: deve-se gerir bem o espaço existente para não afetar a qualidade dos produtos.
- Local de armazenamento e funcionalidade: deve permitir um rápido e fácil acesso e facultar uma boa visibilidade do produto.

4.8. Prazos de Validade

O prazo de validade de um produto consiste no período de tempo durante o qual um determinado produto se pode considerar estável. A estabilidade de um produto corresponde à extensão na qual um produto retém, dentro dos limites especificados e por todo o seu período de armazenamento e uso (prazo de validade), as mesmas propriedades e características que possuía no momento do seu fabrico. Deste modo o controlo do prazo de validade dos produtos existentes na farmácia é uma tarefa imprescindível para garantir a qualidade dos serviços prestados.

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, o controlo dos prazos validade é realizado diária e periodicamente. O controlo diário é realizado quando se dá entrada das encomendas diárias, pois é necessário comparar o prazo de validade inscrito na embalagem com o prazo de validade presente na ficha do produto (corresponde à data mais antiga) e alterá-lo caso o prazo de validade do produto que se está a dar entrada expire mais rapidamente do que se encontra registado ou quando o stock se encontra a zero e é necessário inserir um novo prazo de validade. O controlo periódico é efetuado com o auxílio do sistema informático que permite a emissão de uma listagem com a discriminação dos produtos cujo prazo de validade expire dentro de quatro meses para que os mesmos possam ser devolvidos atempadamente. Se o produto ainda estiver na prateleira é necessário proceder à sua recolha e coloca-lo num contentor para o efeito. Caso o produto já tenha sido vendido deve preencher-se na listagem a data de validade mais antiga presente em stock e corrigir a data na ficha do produto.

Normalmente, o produto é devolvido para o fornecedor onde foi adquirido, respeitando os seguintes critérios:

- Os medicamentos de uso humano e veterinário têm de ser devolvidos com quatro meses de antecedência.
- Os produtos pertencentes ao Protocolo da Diabetes têm de ser devolvidos com sete meses de antecedência.
- Os produtos do frio 2 meses
- Os produtos de dietética infantil têm de ser devolvidos com um mês de antecedência.

Os medicamentos psicotrópicos e os produtos do protocolo são devolvidos em separado mas a sua devolução é realizada da mesma forma que os outros produtos. Os produtos do frio são devolvidos em contentores específicos para o efeito, mas tão como os anteriores, o processamento da sua devolução é realizado da mesma forma.

4.9. Devoluções

Um produto pode ser devolvido pelas seguintes razões: fora do prazo de validade, sem PVP marcado, pedido por engano, enviado por engano, conforme circular do INFARMED, Medicamento não participado, entre outros.

A devolução é realizada mediante a realização de uma nota de devolução, com a ajuda do sistema informático, na qual têm de constar os produtos devolvidos, a sua quantidade, o motivo da devolução, o nome do fornecedor e a data. A nota de devolução tem de ser emitida em triplicado.

O original e o duplicado são enviados juntamente com os produtos para o fornecedor e o triplicado permanece arquivado na Farmácia. A regularização da devolução depende do fornecedor e pode ser realizada por nota de crédito ou por troca dos produtos por outros com um prazo de validade maior ou por produto vendável no valor da nota de devolução. Os produtos resultantes da regularização vêm acompanhados de uma nota de devolução do

armazenista, cujo duplicado tem de ser assinado e reenviado para o mesmo. A nota de crédito original permanece arquivada na farmácia. Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, após a regularização dos produtos temos de emitir um documento comprovativo da regularização que é enviado juntamente com o original da nota de devolução (enviada pelo fornecedor) para a Santa Casa da Misericórdia da Povoação ficando uma cópia dos mesmos arquivada na Farmácia.

Caso a devolução não seja aceite, os produtos em questão ou têm de ser devolvidos diretamente ao vendedor ou ao delegado representante da marca ou então têm de ser separados para posterior quebra de stock.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

5.1. Interação com o utente

A interação farmacêutico-utente é essencial para assegurar que o utente compreenda o tratamento a que tem de se submeter e a importância da adesão à terapêutica. Deste modo, o farmacêutico, como profissional de saúde, tem o dever de interagir com o doente de forma a garantir o uso racional dos medicamentos. Para que esta interação seja possível o farmacêutico deverá:

- Mostrar disponibilidade e interesse em auxiliar o utente;
- Recorrer a uma linguagem adaptada às condições socioculturais do utente que está a atender, possibilitando a criação de um ambiente propício ao diálogo.
- Prestar informação verbal e escrita ao doente (esta deve sempre complementar a informação verbal e é útil no caso de algum eventual esquecimento ou se o doente não estiver presente) sobre a posologia e o modo de administração dos medicamentos.
- Aconselhar o doente, de modo a promover uma correta utilização do medicamento, adesão à terapêutica e a promover a saúde pública.

5.2. Aspetos Éticos e Deontológicos

O exercício da atividade farmacêutica encontra-se regido por princípios éticos e deontológicos, assim sendo, este tem de ter sempre presente as responsabilidades a que se encontra sujeito e o que lhe é vedado.

De acordo com o *Código Deontológico da Ordem dos farmacêuticos*:

“ A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”

“No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde.”

“Nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes.”

O sigilo profissional é uma questão fundamental de modo a assegurar a privacidade dos utentes, assim sendo:

“O sigilo profissional obriga os farmacêuticos a absterem-se de mencionar ou comentar factos que possam violar a privacidade do doente, designadamente os que se relacionam com o respetivo estado de saúde.” (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos)

Sendo a profissão farmacêutica uma profissão exercida maioritariamente em equipa, o bom relacionamento profissional é fundamental. Pelo Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos:

“Os farmacêuticos devem manter entre si um correto relacionamento profissional, evitando atitudes contrárias ao espírito de solidariedade, lealdade e auxílio mútuo e aos valores éticos da sua profissão.” (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos)

“O farmacêutico não pode estabelecer conluíus com terceiros, indicar um determinado medicamento ou produto de um dado laboratório ou marca só por ser mais vantajoso em termos económicos para a farmácia, ou mesmo dispensar produtos que não estejam científica e tecnicamente comprovados.” (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos)

5.3- Aspetos de Comunicação

Sendo a Farmácia, muitas das vezes, o primeiro local a que o doente se dirige para resolver os seus problemas de saúde, a comunicação entre o utente e o farmacêutico é fundamental para que se estabeleça uma relação de confiança.

Para que haja uma comunicação eficaz, o farmacêutico tem de ter em atenção vários aspetos tais como: o nível sociocultural do utente, o seu nível socioeconómico, manter uma postura e linguagem corretas e adequadas a esses níveis, mostrar-se disponível, interessado e confiante e evitar a ocorrência de mal entendidos. Devem evitar-se mal entendidos, usando designações compreensíveis e adaptadas ao nível sociocultural do doente, orientando o aconselhamento em funções do seu nível socioeconómico. (3)

O farmacêutico assegurar-se que o doente compreendeu a informação que lhe foi transmitida, questionando-o de modo a verificar se este realmente compreendeu o que lhe foi comunicado. Nenhum doente deve deixar a farmácia com dúvidas em relação ao tratamento a que vai se submeter cabendo ao farmacêutico prestar-lhe todos os esclarecimentos necessários.

No decorrer do meu estágio, deparei-me com pessoas de diversos níveis socioculturais, desde analfabetos a pessoas com curso superior e com conhecimentos na área da saúde, pelo que tive de adaptar a minha linguagem e postura para ir de encontro às necessidades de cada utente, de modo a estabelecer uma boa comunicação com cada um dos

mesmos. Para além da comunicação verbal, também é importante recorrer à comunicação escrita, uma vez que esta serve de complemento à anterior. Assim, eu escrevia sempre nas embalagens a posologia e o modo de administração da medicação e tornava a repetir verbalmente a informação mais importante.

5.4. Uso racional do medicamento e adesão à terapêutica

O Farmacêutico na sua condição de profissional de saúde tem o dever de educar a população e promover o uso correto e racional dos medicamentos assim como a adesão à terapêutica. Deve questionar os utentes sobre a sua sintomatologia, se a medicação a ser dispensada é para uso próprio, se já a tomou alguma vez, etc. e conciliar essas informações com a prescrição, ou seja com o conteúdo da receita.

A posição do farmacêutico faz com que este seja o último profissional de saúde a estar em contacto com o doente, antes de este iniciar a terapêutica. Sendo assim, encontra-se numa posição privilegiada para transmitir informações alusivas:

- ⇒ Às indicações terapêuticas: o farmacêutico deve explicar, da maneira mais clara possível, a função de cada medicamento que este toma ou vai tomar.
- ⇒ À posologia, modo de administração e duração do tratamento: o farmacêutico deve prestar informação verbal reforçada pela informação escrita, recorrendo a texto (claro e objetivo) e/ou a pictogramas (particularmente úteis na presença de utentes analfabetos). O farmacêutico deve sempre apelar ao cumprimento rigoroso da posologia e do modo de administração dos medicamentos e à adesão da terapêutica.
- ⇒ Reações adversas: o farmacêutico deve alertar o doente para a eventualidade de ocorrência de reações adversas para que o doente não fique inquietado caso estas surjam.
- ⇒ Contraindicações e precauções de utilização: O farmacêutico deve alertar o doente para a existência de uma eventual contra-indicação e indicar as precauções de utilização associadas a algumas classes farmacoterapêuticas (ex. corticosteroides).
- ⇒ Alterações na cartonagem: o farmacêutico deve alertar o doente sempre que ocorram alterações na cartonagem dos medicamentos que este toma, visto que muitos doentes só reconhecem a sua medicação através da mesma.

5.5. Farmacovigilância

“A Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos.”

(Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária)

“Reação adversa: qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas”

(Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto)

A notificação espontânea de reações adversas por profissionais de saúde é um método muito eficaz de promover a vigilância de todos os medicamentos após a sua introdução no mercado. A farmacovigilância é uma atividade muito importante, visto que muitas das reações adversas dos medicamentos não são observadas aquando dos ensaios clínicos. Assim sendo, a colaboração dos profissionais de saúde é essencial para estabelecer o perfil de segurança dos medicamentos.

A notificação espontânea é realizada recorrendo a uma Ficha de Notificação de Reações Adversas de Medicamentos (disponível no site do INFARMED), através da qual o farmacêutico deve notificar:

- Todas as reações adversas medicamentosas (RAM) desconhecidas até à data, independentemente da gravidade;
- Todas as suspeitas de aumento da frequência de RAM (graves e não graves);
- Todas as suspeitas de RAM graves, mesmo que as já descritas (considera-se uma RAM grave, uma que cause a morte, que ponha a vida em risco, motive ou prolongue a hospitalização, resultem em incapacidade persistente ou significativa e condicione anomalia congénita ou malformação, clinicamente relevante (*Decreto-lei nº176/2006, de 30 de Agosto*)).

Neste impresso devem constar várias informações: os sintomas do doente e o que o levou a suspeitar de que se tratava de uma reação adversa; quando começaram os sintomas, o tempo que duraram, assim como a gravidade e a evolução da dita reação adversa. É essencial referir qual o medicamento suspeito assim como os outros medicamentos que o doente se encontra a tomar. Depois de devidamente preenchida pelo farmacêutico, a Ficha de Notificação è enviada à Direção Regional de Saúde que se encarrega de a enviar para o INFARMED, onde o caso é analisado.

No decorrer do meu estágio não foi detetada nenhuma situação que justificasse este procedimento.

5.6. Conservação domiciliária de medicamentos

O farmacêutico tem o dever de aconselhar os utentes relativamente à conservação dos medicamentos, visto que muitos deles necessitam de condições especiais de armazenamento de modo a manterem a sua estabilidade e características. São exemplos destes medicamentos as insulinas que devem ser armazenadas no frio, alguns colírios, como o clorocil®, que depois de abertos apenas devem ser utilizados durante 28 dias, das vacinas que são adquiridas para posterior administração nos Centros de Saúde, entre outros.

Para além destas instruções, o farmacêutico deve também advertir os utentes para manterem os medicamentos nas embalagens de origem (para verificarem os prazos de validade), guardarem os folhetos informativos (importantes no caso de alguma dúvida), não guardarem os medicamentos na casa de banho ou na cozinha (devido à humidade presente nesses locais) e mantê-los longe do alcance das crianças. (3)

5.7. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso

Cabe ao farmacêutico informar os utentes sobre o que fazer com os medicamentos fora de uso, devendo incentivá-los a devolver esses mesmos medicamentos à farmácia para que possam ser devidamente descartados. Uma vez que os medicamentos fora de uso não se tratam de resíduos comuns é necessário encaminhá-los para a VALORMED.

A VALORMED é uma sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos fora de uso, após consumo. É uma entidade cuja função envolve a recolha e destruição de resíduos do sector farmacêutico (embalagens e medicamentos fora de uso) de acordo com o disposto na lei em vigor em matéria de resíduos.

A Farmácia da Misericórdia da Povoação incentiva os seus utentes a entregarem os medicamentos fora do prazo de validade e os que já não necessitam. Esses medicamentos são colocados num contentor da VALORMED, que quando se encontra cheio tem de ser selado e pesado.

Os distribuidores são os responsáveis pelo transporte desses contentores e por entregarem à farmácia um documento com três vias: uma em papel verde, que permanece na farmácia, e as outras duas (uma em papel amarelo e a outra em papel branco) seguem com o contentor. Neste documento deverá estar o código da farmácia, o peso de cada contentor e a identificação de quem realizou as pesagens.

Existem restrições na colocação de resíduos, ou seja, não se podem colocar resíduos cortantes, nem material que não seja do foro dos medicamentos e dermocosmética.

6. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico cede os medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes por prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica e lhes indica todas as informações necessárias ao uso correto e racional dos mesmos. (*Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*)

6.1. Prescrição médica

De acordo com o *Decreto-lei nº176/2006, 30 de Agosto*, uma Receita Médica é:

“ O documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados”.

De acordo com a legislação atual é obrigatória a prescrição por DCI, apenas válida para os medicamentos com princípios ativos para os quais existam Medicamentos Genéricos (MG) autorizados. A seguir ao DCI o médico, se assim o desejar, pode indicar o nome de marca do medicamento ou o laboratório que o produz.

Como já foi mencionado anteriormente, sempre que o médico autorize, ou não, a substituição de um medicamento prescrito por um MG deverá assinalar a sua decisão no rodapé da receita no campo apropriado para o efeito, caso assine os dois campos está a autorizar a substituição por um MG. De acordo com a *Portaria nº70/2011, de 4 de Agosto* da Secretaria Regional de saúde (SRS), a prescrição de medicamentos tem de ser realizada informaticamente, sendo:

Prescrição eletrónica: *”Prescrição de medicamentos efetuada com recurso às tecnologias de informação e de comunicação, através de aplicações certificadas pela Administração Central do Sistema de Saúde”.*

Receita eletrónica: *“Receita médica destinada à prescrição eletrónica.”*

Receita manual de medicamentos: *“receita médica destinada a preenchimento manuscrito”.*

Esta portaria apresenta, em anexo, o modelo de receita eletrónica aprovado para a dispensa de *“medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica incluindo medicamentos manipulados e medicamentos contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, (...) que se destinem a ser comparticipados pelo Serviço Regional de Saúde”* (Portaria nº70/2011, de 4 de Agosto) e para produtos do Protocolo da Diabetes, assim como o modelo de receita manual. (Anexos 4 e 5) A receita manual apenas deve ser utilizada em casos excecionais, como por exemplo em caso de falência do sistema eletrónico, devendo a situação de exceção ser identificada pelo prescritor, na receita, sob o logótipo do SRS (Sistema Regional de saúde) através da adição da palavra “EXCEÇÃO” seguida da alínea correspondente do artigo 9º desta portaria. Quer a receita eletrónica, quer a receita manual podem existir na modalidade de receita renovável. A receita médica renovável é válida por seis meses após a data de prescrição e constituída por um original e duas cópias, caso se trate de uma receita manual ou por três vias, caso se trate de uma receita eletrónica.

6.2. Validação da Prescrição

A prescrição tem de obedecer a determinadas regras:

- Em cada receita só podem ser prescritos medicamentos distintos, com o limite máximo de quatro embalagens por receita e duas por medicamento.
- Não é permitido exceder a prescrição de dois medicamentos iguais por receita.
- A prescrição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos não pode constar numa receita onde sejam prescritos outros medicamentos.
- O médico deve declarar na receita se aceita ou não a dispensa de um medicamento genérico.
- O utente deve assinar a receita, no local apropriado, sempre que opte pelo medicamento genérico.
- O farmacêutico pode recusar a dispensa dos medicamentos sempre que a receita se encontre expirada.

- Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação presente no artigo 19º do anexo I do *Decreto-lei nº48 - A/2010, de 13 de Maio*, a receita deve conter a letra “R” junto dos dados do utente.

A receita é válida se apresentar os seguintes elementos:

- Número da receita;
- Local de prescrição;
- Identificação do médico prescriptor, com a indicação do nome profissional, especialidade médica, se aplicável, número da cédula profissional e contacto telefónico;
- Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;
- Entidade financeira responsável;
- Regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas siglas “R” se aplicável;
- Designação do medicamento por DCI da substância ativa, da marca e do nome do titular de Autorização de Introdução no Mercado;
- Código do medicamento representado em dígitos, se aplicável;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia;
- Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável;
- Data de prescrição
- Assinatura do médico prescriptor.
- A receita materializada deve conter os códigos de barras relativos: ao número da receita, ao local de prescrição (o que dispensa o carimbo), ao número da cédula profissional, ao número de utente, ao código do medicamento.
- A receita eletrónica tem a validade de 30 dias a contar da sua data de emissão, não ser que se encontre na modalidade de renovável cuja validade é de seis meses.

Apesar de todos estes elementos serem obrigatórios para a validação da receita, a farmácia deve sempre recusar a dispensa dos medicamentos nas seguintes situações:

- Se a receita não se encontrar devidamente autenticada com a identificação do médico e a respetiva assinatura.
- Quando tenha sido ultrapassada a validade da receita.
- Quando a receita contenha correções, rasuras ou quaisquer outras modificações, que não estejam devidamente rubricadas pelo médico prescriptor;
- Quando não tenham sido observadas as normas sobre a prescrição de psicotrópicos e estupefacientes.

6.3. Processamento da receita no programa informático

Após a validação da receita, procede-se à cedência dos medicamentos prescritos. A receita é processada informaticamente através do SIFARMA, no menu “VENDAS”. Cada medicamento é introduzido pela leitura do seu código de barras, depois é necessário introduzir o código informático referente ao organismo e regime de comparticipação respetivo, assim como da introdução das portarias/despachos se for o caso, se tal constar na receita. O sistema calcula automaticamente os valores a pagar pelo utente, consoante as comparticipações de cada medicamento e organismos de comparticipação em causa. Finalmente, escreve-se o nome, número de beneficiário e o número de contribuinte do utente, valida-se a recolha e finaliza-se a venda de modo a imprimir o documento de faturação no verso da receita e o talão de venda. Quando se verifica complementaridade entres os subsistemas (por exemplo: SBSI/ADSE) é necessário tirar fotocópia da receita e imprimir o documento de faturação de cada organismo na original e na cópia. No caso de comparticipações especiais ao abrigo de portarias/despachos o médico deve evidenciá-las expressamente na receita (Anexo 6).

Por vezes o procedimento informático sofre algumas alterações, podendo surgir as seguintes situações:

Venda suspensa: quando a receita não é dispensada na totalidade por falta de um ou mais medicamentos ou no caso de doentes crónicos cuja história clínica é conhecida aos quais os medicamentos são cedidos e pagos na totalidade pelo doente, sendo posteriormente entregue a receita e lhe reembolsado o valor da comparticipação.

Venda a crédito: alguns utentes apresentam uma “conta” na farmácia, ou seja, a Farmácia da Misericórdia da Povoação concede-lhes um determinado valor de crédito o que permite que o utente leve o medicamento sem pagar. Nestes casos é emitido um comprovativo de crédito que é assinado pelo utente até à regularização da situação em causa.

Venda suspensa a crédito: por vezes os utentes levam o medicamento em venda suspensa e optam por descontar o valor do mesmo do crédito que têm.

6.4. Prescrição e dispensa de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes são medicamentos sujeitos a receita médica especial de cor amarela, caso se trate de uma receita manual mas caso se trate de prescrição eletrónica a receita à igual às receitas normais. Estes medicamentos requerem cuidados especiais na sua dispensa.

A dispensa de psicotrópicos só pode ser feita mediante a apresentação da receita médica especial em triplicado emitida pela Imprensa Nacional da Casa da Moeda (receita manual) ou da receita eletrónica. Na receção da receita é verificada a legitimidade da receita, de acordo com os parâmetros mencionados anteriormente. De seguida, o farmacêutico deve proceder à identificação do adquirente, solicitando o seu bilhete de

identidade e caso o adquirente seja outra pessoa doente é também necessária a apresentação do bilhete de identidade do doente. Quando se processa a venda, o sistema não deixa avançar sem que nele sejam inseridos os dados do adquirente/doente (por exemplo, idade e morada), e do médico, solicitados. Após todos os dados terem sido inseridos, o sistema informático atribui um número sequencial de registo a todas as dispensas destes medicamentos. No caso de o medicamento ser compartilhado, a receita é faturada ao sistema de saúde a que o doente pertence. Ao se finalizar a venda de um psicotrópico é necessário proceder à impressão do respetivo documento de faturação, o recibo e dois documentos de psicotrópicos. Estes documentos de psicotrópicos são anexados aos duplicados da receita (nas receitas manuais) ou às cópias da receita eletrónica, visto que este tipo de receita não traz duplicados. Um dos duplicados ou uma das cópias permanecem arquivados na farmácia e o outro é enviado para a Direção Regional de Saúde (DRS) na Ilha Terceira.

O facto de a venda ser efetuada recorrendo ao sistema informático constitui uma mais-valia para o controlo da entrada e da saída destes medicamentos, visto que até ao dia 8 de cada mês é necessário enviar á DRS os registos de todas as saídas de psicotrópicos referentes ao mês anterior. É também necessário enviar trimestralmente um documento com o balanço das entradas e das saídas dos psicotrópicos, devidamente carimbado e rubricado, juntamente com os duplicados das receitas devidamente anexados aos respetivos documentos de psicotrópicos. Uma cópia do documento de balanço das entradas e das saídas dos psicotrópicos é arquivado na farmácia também ele rubricado e carimbado.

6.5. Medicamentos compartilháveis

Os medicamentos podem ser compartilhados ou não de acordo com as situações descritas no *Decreto-Lei nº48-A/2010, de 13 de Maio*. As participações de cada medicamento encontram-se legisladas e dependem do escalão em que cada um se encontra inserido. Este escalão é determinado pelo Estado e varia de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram determinadas patologias. A participação de medicamentos é feita pelo Estado, com base nos preços de referência e apenas aplicada aos medicamentos que estão inseridos em grupos homogêneos.

Existem dois regimes de participação de medicamentos: Regime Geral (RG) e Regime Especial (RE). No RE são inseridos os doentes crónicos especiais, doentes profissionais e pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes o salário mínimo nacional. Os pensionistas deste regime devem apresentar na farmácia uma declaração (Anexo 7), atualizada, que comprove que os mesmos são abrangidos por este regime e a receita é posteriormente identificada com um carimbo vermelho.

Para cada regime existem quatro escalões, correspondentes a diferentes taxas de participação e os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de participação são fixados por portaria do Ministério da Saúde.

Outra situação em que existe comparticipação especial é no caso do Protocolo da Diabetes, em que os materiais destinados à autovigilância da diabetes, como as agulhas e as lancetas são comparticipadas a 100%, para os utentes do SRS ou do SNS, de acordo com a *Portaria nº364/2010, de 23 de Junho*. As tiras-testes para a pesquisa da glicémia capilar, glicosúria e cetonúria são comparticipadas a 85% para diabéticos utentes do SNS. A cedência destes produtos é válida na presença de uma receita médica, onde só devem vir prescritos os produtos do Protocolo.

Os medicamentos manipulados também são alvo de uma comparticipação especial por parte do SNS. Deste modo, e de acordo com o *Decreto-Lei nº48-A/2010, de 13 de Maio*, estes medicamentos são comparticipados a 30% do seu preço para os preparados oficiais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis presentes no mesmo Decreto.

6.6. Subsistemas de saúde e entidades comparticipadoras

Para além do SRS, que apresenta algumas variantes de acordo com as necessidades do doente ou dos medicamentos em causa, existem muitos organismos comparticipadores, sendo que os requisitos de cada um variam consoante os acordos estabelecidos com a ANF. Ao aviar-se a receita, deve-se sempre verificar o organismo ao qual o utente pertence, para que este possa beneficiar da respetiva comparticipação.

As entidades comparticipadoras que surgem com mais frequência na Farmácia da Misericórdia da Povoação são: Sistema Regional de Saúde (SRS); Sistema Regional de Saúde Pensionistas (SRS-P); Assistência na Doença aos Servidores do Estado (ADSE); Serviços de Assistência Médico-social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas (SBSI) e Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas (ADM)

Por vezes, verifica-se a existência de determinadas complementaridades entre organismos, o que permite ao utente beneficiar simultaneamente da comparticipação de organismos diferentes, como por exemplo SBSI+ ADSE ou SBSI + SRS. A receita original vai para o organismo primário e a fotocópia da receita, juntamente com a fotocópia do cartão do outro organismo cujo utente beneficia é faturada pelo segundo organismo que faz a comparticipação.

De acordo com o *Despacho 258/2005, de 15 de Dezembro*, existe uma comparticipação especial para produtos dietéticos destinados aos doentes com erros congénitos do metabolismo. Essa comparticipação é de 100% para os produtos que constem de uma lista disponível no *site* da Direção Geral de Saúde, desde que estes sejam prescritos por determinados hospitais, como é o caso do Hospital do Divino Espírito Santo em Ponta Delgada. A Farmácia da Misericórdia apresenta um produto dessa lista o Visoy® (fórmula para lactentes à base de soja).

6.7. Contactos com outros Profissionais de Saúde

Para que uma farmácia funcione corretamente, é importante que se estabeleça uma relação de cooperação adequada com outros profissionais de saúde, abrangendo não só os médicos, mas também os próprios ajudantes técnicos da farmácia, outros farmacêuticos, delegados de informação médica, entre outros. De acordo com o **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**:

“No exercício da sua atividade, o farmacêutico deve, sem prejuízo da sua independência, manter as mais corretas relações com outros profissionais de saúde”

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, o contacto médico-farmacêutico é frequente, devendo-se principalmente, ao esclarecimento de dúvidas que surgem no momento da interpretação da prescrição. Assim, estabelece-se o contacto telefónico com vários médicos quando algum dos medicamentos prescritos se encontra esgotado ou que tenha sido retirado do mercado e se torna necessária a sua substituição, quando as dosagens indicadas são inexistentes ou incompatíveis, entre outras situações.

7. Automedicação

7.1- Razão Risco/ Benefício na automedicação

Nos dias que correm a automedicação está bem presente na rotina dia-a-dia da população, sendo necessária a intervenção Farmacêutica na educação e informação dos doentes para o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos. O farmacêutico deve alertar os utentes para os perigos da automedicação e explicar que, embora sejam medicamentos de venda livre, os OTC's (*Over the Counter*) não são de todo inócuos.

A venda de MNSRO fora das farmácias aumenta o acesso da população a estes medicamentos, facilitando a automedicação. A automedicação surge, muitas vezes, devido:

- Dificuldades em ir ao médico (motivos económicos, demora das consultas, falta de tempo);
- Fácil acesso às farmácias, uma vez que a marcação prévia não é necessária;
- Horário permanente e presença contínua de um especialista do medicamento nas farmácias;
- Desvalorização das queixas e conceito de inocuidade dos MNSRMO;
- Uso anterior de medicamentos em situações diferentes mas eficazes;
- Publicidade nos meios de comunicação social (*media*);
- Conselho de amigos, vizinhos ou familiares que obtiveram bons resultados com um dado medicamento;

Todavia, contrariamente às crenças do senso comum, o recurso a medicamentos não sujeitos a receita médica poderá também apresentar alguns riscos, como por exemplo: a negligência dos sintomas (o que pode mascarar uma patologia mais grave, atrasando o seu diagnóstico e tratamento adequados); o risco de interações entre a terapêutica prescrita e

não prescrita; o risco de reações adversas e de toxicidade e, por último, o abuso por parte dos consumidores deste tipo de medicamentos.

É preciso ter em atenção que certos grupos populacionais constituem um risco como é o caso das mulheres grávidas e / ou a amamentar, lactentes, crianças e idosos, doentes crónicos (hipertensos, insuficientes cardíacos, renais ou hepáticos, diabéticos, asmáticos, epilépticos).

7.2. Situações passíveis de automedicação

O Despacho nº2245/2003, de 16 de Janeiro indica as situações passíveis de automedicação (Anexo 8). A cedência de um MNSRMO, mediante a apresentação de sintomas ou quando solicitado de forma específica e direta pelo utente exige sempre a colocação de questões para possibilitar a avaliação da situação e a seleção do medicamento adequado. São exemplos dessas questões as seguintes: a quem se destina o tratamento? Quando se iniciaram os sintomas? São contínuos ou intermitentes? Ao fim de quanto tempo regressam? Há quanto tempo duram? Durante quanto tempo persistem (quando não são contínuos)? Como os classifica quanto à gravidade? Como os descreve? O quadro é agudo ou crónico? Sente mais alguns sintomas? Apercebeu-se da existência de fatores que precipitam, desencadeiam ou agravam os sintomas? Verificou se as queixas são aliviadas com medicamentos ou com outra medida? Já sentiu alguma vez sintomas como os que agora tem? Como os tratou? O tratamento foi bem-sucedido? Foi durante quanto tempo? Que idade tem o doente? Sofre de outras doenças? Está a ser tratado? Com que medicamentos? Qual o sexo? Está grávida ou a amamentar? Faz alguma dieta especial? Qual? Necessita de aditivos alimentares? Sofre de alergias? A quê? Apresentou reações adversas a medicamentos? Quais? Como se manifestaram?(3)

Se o farmacêutico optar pela cedência de um medicamento, este deverá ter o cuidado de optar por uma especialidade farmacêutica composta somente por uma substância ativa, evitando associações de princípios ativos, indicar a menor dose necessária para atingir o efeito terapêutico desejado, escolher sempre um MNSRMO em detrimento de um MSRMO e eleger o medicamento com a melhor relação custo/benefício. Ao ceder o medicamento o farmacêutico tem de informar o utente sobre as indicações terapêuticas do medicamento, os cuidados específicos com a toma, posologia, modo de administração, efeitos secundários e reações adversas que possam surgir e como proceder na eventualidade das mesmas aparecerem.

O farmacêutico pode recusar-se a dispensar um medicamento em automedicação sempre que, após a análise da situação, considere que tal seja desnecessário ou então que a situação seja mais grave, na qual referencia o utente para um médico.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os utentes quando se dirigem à farmácia em busca destes produtos, normalmente, já têm em mente o que pretendem. No entanto, alguns solicitam a ajuda do farmacêutico para que este lhes indique qual o melhor produto para resolver alguns problemas dermatológicos específicos como é o caso da acne, das rugas, pele seca ou irritada, caspa, queda de cabelo, higiene íntima, entre outros, quais os cuidados a ter com o produto e como aplicá-lo.

Para que o farmacêutico possa realizar um aconselhamento adequado, precisa de ter alguns conhecimentos, como por exemplo, saber avaliar o tipo de pele do utente e quais os produtos mais indicados para resolver o seu problema. Os laboratórios responsáveis por esses produtos organizam cursos de formação e sessões de esclarecimento aquando das visitas dos seus representantes às Farmácias.

Confesso que, inicialmente, me deparei com algumas dificuldades no aconselhamento nesta área, mas o auxílio constante da Dra. Teresa e da Dra. Susana e a leitura dos folhetos informativos de cada marca levou a que eu me fosse familiarizando mais com os produtos existentes no mercado e com as respetivas indicações.

8.2. Produtos dietéticos para Alimentação Especial e Produtos Dietéticos Infantis

Como já foi referido anteriormente, os Produtos dietéticos podem ser destinados à alimentação infantil ou à alimentação de adultos com necessidades especiais, podendo ser incluídos em regimes hipo ou hipercalóricos, proteicos e glucídicos.

No que diz respeito à alimentação infantil, a OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo, sempre que possível, até aos seis meses de idade. A partir daí, devem receber alimentos complementares como as sopas, papas, etc. mantendo o alimento materno até aos 24 meses, uma vez que o leite materno tem benefícios nutricionais, imunológicos, fisiológicos e económicos. No entanto, existem situações em que isto não é possível (o leite materno não é suficiente, em situações muito específicas de patologia da mãe ou do bebé), sendo necessário recorrer aos leites e papas.

O leite de vaca só deve ser introduzido na alimentação infantil após os doze meses, por ser de difícil digestão e de composição desequilibrada. Existem vários tipos de leites e fórmulas infantis: leites para lactentes (0-6 meses), leites de transição (6-12 meses), leites de crescimento (12-36 meses), leites e fórmulas especiais. As patologias associadas à alimentação são geralmente alergias, cólicas intestinais e regurgitação. Assim sendo, existem leites anti regurgitantes, hipoalergénicos, anticólicas, anti obstipantes, sem lactose, leites para prematuros, entre outros de modo a satisfazer as necessidades da criança.

Relativamente às farinhas, estas podem ser lácteas ou não lácteas, para adicionar água e leite, respetivamente, e com ou sem glúten (o glúten só para bebés com mais de seis

meses). Também se encontram no mercado boiões de alimentos (contendo fruta, carne, legumes, etc.).

8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Atualmente, tem-se verificado um aumento da procura dos produtos naturais para diversas finalidades: emagrecimento, cansaço físico e mental, insónia, entre outras.

A fitoterapia é uma área de especial interesse para o farmacêutico, uma vez que está sujeita a aconselhamento e pertence ao foro da automedicação. Pelo que é necessário que é necessário que apresente uma boa formação nessa área e que consiga transmitir aos utentes que, nem sempre, o que é natural é inócuo.

8.4. Medicamentos de Uso Veterinário

Apesar de se encontrar num meio rural, a Farmácia da Misericórdia da Povoação não apresenta um histórico de vendas de medicamentos de uso veterinário muito elevado, uma vez que as pessoas, na maioria das vezes, optam por comprar estes produtos a Cooperativas agrícolas. Os produtos mais requisitados são os desparasitantes internos e externos, vitaminas e alguns produtos de higiene. Muitas das vezes, estes medicamentos são requisitados sem que antes se tenha consultado um médico veterinário, podendo surgir, por parte dos donos dos animais, questões relacionadas com patologias que os mesmos possam apresentar. Desta forma, é importante que o farmacêutico se mantenha atualizado para poder prestar o aconselhamento adequado.

O aconselhamento prestado é semelhante ao realizado em humanos, no sentido em que, após analisar os sinais e sintomas, o farmacêutico deve encaminhar o animal para o médico veterinário ou aconselhar o produto mais indicado para resolver a situação. No caso de o utente apresentar uma receita do médico veterinário, os medicamentos são pagos na sua totalidade, mesmo que não sejam de uso exclusivamente veterinário.

8.5- Dispositivos Médicos

Todos os dispositivos médicos disponíveis na Farmácia de Oficina devem apresentar a marcação CE e cumprir os termos legais de rotulagem. A presença da marca CE é obrigatória, uma vez que é uma garantia de que o dispositivo obedece aos requisitos de qualidade legalmente impostos dentro do espaço comunitário.

Dada existência de um elevado número destes dispositivos, o Farmacêutico deve ter um certo conhecimento sobre os mesmos e deve saber aconselhar e informar o utente sobre o dispositivo mais adequado à situação apresentada pelo mesmo.

Durante o estágio estive em contacto com uma grande variedade de dispositivos médicos de diversas marcas e tive a oportunidade de realizar a sua dispensa (seringas, material de penso, preservativos, pulsos elásticos, algodão hidrófilo, luvas cirúrgicas, canadianas, entre outros)

9.Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

9.1. Medição da Pressão Arterial

A medição da pressão arterial (PA) é um dos serviços mais procurados na Farmácia da Misericórdia da Povoação, é realizada com o auxílio de um tensiómetro automático sempre sobre a supervisão de um dos colaboradores da farmácia. No que diz respeito à medição da tensão arterial é essencial que o utente repouse cinco a dez minutos antes, não tenha ingerido café ou fumados nos trinta minutos antecedentes à medição. Enquanto o utente repousa é possível fazer uma pequena abordagem inquirindo o utente sobre o motivo da realização da medição, se sofre de hipertensão, e no caso de resposta afirmativa saber se costuma ter a tensão controlada e se segue a terapêutica. Esta conversa inicial ajuda o utente a sentir-se mais confortável, mas durante a medição o utente deve evitar falar ou mover-se.

Tabela 1: Classificação da Pressão Arterial nos adultos. (4)

Classificação	P.A sistólica (mm Hg)	P.A diastólica (mm Hg)
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão (grau I)	140-159	90-99
Hipertensão (grau II)	≥160	≥100

Ao transmitir o resultado é importante aconselhar o utente a seguir a terapêutica que lhe foi instituída, se for o caso, e relembrar sempre as medidas não farmacológicas (reduzir a ingestão de sal, de bebidas alcoólicas e café, seguir uma alimentação equilibrada, aconselhar a deixar de fumar, realizar exercício físico moderado e perda de peso no caso de obesidade).

Deve-se avaliar os valores, explicar o seu significado e decidir se há ou não necessidade de referenciação médica.

9.2. Medição e controlo da glicémia capilar

Na Farmácia da Santa Casa da Misericórdia da Povoação é possível realizar a medição da glicémia capilar. O teste consiste numa amostra de sangue capilar, por picada no dedo, que é analisado num aparelho próprio para o efeito. Os resultados são registados numa folha de registo cedida pela farmácia. Atualmente os valores de referência para a glicémia são: <100 mg/dl em jejum e de <140 mg/dl pós prandial. (4)

Se um utente sem diagnóstico de Diabetes apresentar valores superiores aos normais, estes devem ser confirmados com novas medições e caso se mantenham o utente deve ser encaminhado para o médico. Num utente com Diabetes diagnosticada, o farmacêutico deve relembrar os cuidados a ter de modo a controlar a doença: relacionados com o estilo de vida (exercício, alimentação saudável, etc.), a auto-monitorização da glicémia, adesão à terapêutica e visitas regulares ao médico.

9.3. Medição do colesterol total e dos triglicéridos

A determinação do colesterol total e dos triglicéridos também é um serviço muito procurado na farmácia. Estes testes são simples e rápidos de realizar, podendo auxiliar no despiste da hipercolesterolemia, visto que esta condição é assintomática. A sua técnica de realização é semelhante à da determinação da glicémia capilar.

A determinação do colesterol total pode ser realizada a qualquer hora do dia, uma vez que a ingestão de alimentos não tem uma interferência significativa com os resultados. O valor de referência para o colesterol total é <200 mg/dl. A determinação dos triglicéridos deve ser realizada preferencialmente em jejum e o seu valor de referência é de <150 mg/dl.

(4) O aconselhamento deve ser realizado de acordo com os resultados e deve incluir medidas de alteração do estilo de vida e referenciação médica caso o farmacêutico considere necessário.

9.4. Determinação do peso, IMC e altura

Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, na zona de atendimento ao público, encontra-se uma balança eletrónica, fazendo-se, em simultâneo, a determinação do peso e da altura dos adultos, que emite um talão com o registo desses valores, IMC e a indicação do peso ideal, consoante o sexo e a altura do utente.

A intervenção do farmacêutico passa pelo acompanhamento e monitorização do peso e pelo diálogo de modo a fornecer as recomendações adaptadas à situação individual de cada utente.

10. Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos em pequena escala na Farmácia da Misericórdia da Povoação é diminuta e este tipo de produtos é muito pouco solicitado, sendo apenas dispensados mediante indicação médica. Daí, esta farmácia ter optado pela produção de um grupo restrito de manipulados, visto que não era viável em termos económicos, financeiros e de investimento nas matérias-primas.

Assim sendo, os manipulados produzidos nesta farmácia consistem principalmente: na mistura de cremes/pomadas, vaselina salicilada e em preparações extemporâneas.

Para a preparação, embora em pequena escala, no laboratório da Farmácia da Misericórdia da Povoação, podemos encontrar superfícies de trabalho, armários e prateleiras lisas facilmente laváveis, almofarizes de vidro e porcelana, balanças, cápsulas de porcelana, copo, espátulas, funis, pedra para espatulação, pipetas graduadas, provetas graduadas, termómetro, vidros de relógio, para além de todo o material de embalagem e rotulagem.

Após o acondicionamento é preenchida uma ficha de manipulados. Nesta ficha é registada a data de preparação, a fórmula do manipulado, o nome do doente a quem se destina, o procedimento, a forma de acondicionamento, e embalagem e o prazo de utilização. No final, a ficha é assinada por quem procedeu à manipulação. Nesta ficha regista-

se ainda a origem das matérias-primas (fabricante, número de lote e validade, boletim de análise, etc.) e as respetivas quantidades utilizadas. Finalmente, regista-se o controlo do produto acabado quanto ao aspeto e conformidade, ou não, com a prescrição. No verso desta ficha, anexa-se a cópia da prescrição. Esta documentação encontra-se arquivada na farmácia.

Após a preparação, os manipulados devem ser acondicionados em recipientes ou embalagens adequadas, nas melhores condições de assepsia e devidamente rotulados. Segundo o *Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de Abril*, o rótulo deve conter: Identificação da Farmácia e respetivo Diretor Técnico; Fórmula do medicamento prescrito pelo médico; Prazo de utilização e condições de observação; Instruções especiais; Nome do doente; Via de administração e posologia.

A prescrição de medicamentos manipulados deve ser feita nos modelos de impressos normais das receitas. No entanto, e para que se possa fazer a devida participação, o médico deve ter em atenção dois aspetos: a prescrição de manipulados exige uma receita exclusiva e nesta deve estar presente a indicação de que se trata de um medicamento manipulado.

10.1. Preparações extemporâneas

Alguns medicamentos, pelo seu curto prazo de validade após reconstituição, só são preparados durante o ato da dispensa (por exemplo: suspensões orais de antibióticos). Na Farmácia da Misericórdia da Povoação, este tipo de preparações limita-se à reconstituição dos antibióticos com água destilada, tendo o cuidado prévio de desprender todo o pó das paredes do frasco antes de adicionar a água. Como se tratam de suspensões, há que informar o utente da necessidade de agitar antes de usar e alertar quanto à validade da suspensão, uma vez que o prazo de utilização é diferente do prazo de validade inscrito na embalagem. É também de alertar, se for caso disso, quanto à sua conservação no frigorífico.

10.2. Cálculo do preço dos manipulados

O preço dos manipulados é calculado conforme o disposto na *Portaria nº769/2004, de 1 de Julho* e é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

O cálculo dos honorários de preparação tem por base um fator (F) cujo valor é de 4,5€, este valor é atualizado automática e anualmente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE para o ano anterior àquele a que respeita.

Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas. Os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo preço de custo (sem IVA) multiplicado por um dos fatores em anexo, consoante a maior das unidades que forem utilizadas ou dispensadas. Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição (sem IVA) multiplicado pelo fator 1,2. Assim sendo, o PVP dos medicamentos manipulados resulta da aplicação de uma fórmula que tem estes aspetos todos em ponderação (Anexo 9).

11. Contabilidade e Gestão

11.1. Gestão e Formação contínua de Recursos Humanos

Para que uma Farmácia de Oficina funcione em harmonia e preste os seus serviços da melhor forma possível é necessário haver uma correta gestão dos recursos humanos. Essa gestão passa por uma distribuição diferenciada de funções e responsabilidades entre os vários colaboradores da farmácia. Na Farmácia da Misericórdia da Povoação os colaboradores têm as suas funções definidas, o que promove o bom funcionamento da mesma, havendo atualizações e ajustes sempre que necessário.

Para além disso, como as Ciências da Saúde, em particular as Ciências Farmacêuticas, se encontram em constante evolução é necessário assegurar a formação contínua de todos os colaboradores da farmácia de modo a acompanhar essa evolução. Neste sentido, a Diretora técnica da Farmácia da Misericórdia da Povoação, com o apoio da Santa Casa, procura garantir aos seus colaboradores formação adequada e atualizada face às tarefas que cada um desempenha, promovendo e incentivando a participação em cursos, congressos e seminários, bem como realizando na farmácia reuniões internas para o esclarecimento dos mais variados temas, uma vez que nem todos os colaboradores podem ir às mesmas formações. No meu estágio assisti a uma “mini” sessão de esclarecimento da Eucerin® promovida pelo seu representante.

11.2. Processamento de Receituário e Faturação

11.2.1. Conferência Diária do Receituário

Após a interpretação das receitas realizada aquando da dispensa dos medicamentos, é necessário proceder-se á sua conferência. Todo o receituário dispensado pela Farmácia da Misericórdia da Povoação é conferido diariamente, de forma a assegurar que a dispensa foi corretamente efetuada.

Assim sendo, o receituário é submetido a uma conferência técnica e a uma conferência administrativa. A conferência técnica é da responsabilidade da Diretora Técnica e/ou da Farmacêutica Adjunta e consiste em conferir se os medicamentos prescritos correspondem aos medicamentos dispensados, bem como se as dosagens prescritas correspondem às dispensadas. No que toca à conferência administrativa, esta é da responsabilidade das duas administrativas e são vários os parâmetros a conferir: nome e número de beneficiário do doente/utente, assinatura do médico, carimbo do local de prescrição ou respetivo código de barras (caso se trate de uma receita eletrónica), data de prescrição, código informático do organismo, presença do carimbo vermelho do Regime Especial de Pensionista (comprovado pela declaração de pensionista atualizada). Para além disso é também necessário verificar se o preço faturado corresponde ao preço marcado, se a receita contém todos os códigos de barra dos medicamentos participados, se o número de embalagens faturadas corresponde ao número de embalagens dispensadas, e por último se o

organismo de faturação é o correto. Após a conferência as receitas são carimbadas e rubricadas por quem as conferiu e só depois agrupadas segundo os subsistemas de saúde. Sempre que são detetados erros no receituário tomam-se as medidas necessárias para a sua correção.

11.2.2. Faturação Mensal do Receituário

Após a conferência do receituário, as receitas são agrupadas por organismos e, dentro destes, por ordem numérica de trinta receitas. Esta numeração é realizada automaticamente pelo sistema informática no ato da dispensa e encontra-se no documento de faturação presente no verso da receita.

No último dia do mês, é emitida a “*Situação dos Organismos*” e encerram-se todos os lotes do receituário, pois será necessário uma nova série de lotes de receitas para o mês seguinte. De seguida, são emitidos “*Verbetes de Identificação do Lote*” que, após conferência com as respetivas receitas e correção de possíveis erros, são carimbados e anexados ao respetivo lote. O verbete caracteriza cada uma das trinta receitas que pertencem ao lote e nele consta o número de etiquetas/ códigos de barra de cada receita, o valor pago pelo utente e o valor a receber pelas entidades de participação.

Após emissão, conferência e carimbo dos *Verbetes de Identificação do Lote*, juntam-se todos os lotes do mesmo organismo. Para as receitas do SRS são emitidos quatro exemplares do resumo de lotes, dos quais três são enviados para as respetivas entidades e o outro permanece na farmácia e cinco faturas, das quais três são enviadas para as entidades, uma permanece na farmácia e a outra é enviada para a Santa Casa da Misericórdia da Povoação. Estas receitas são enviadas para a Unidade de Saúde de S. Miguel juntamente com os respetivos resumos e faturas, devidamente carimbados e rubricados pela Diretora Técnica, até ao dia dez de cada mês. Para as receitas dos subsistemas, emitem-se também quatro exemplares de resumo de lotes, cinco exemplares da fatura devidamente carimbados e rubricados. Estas receitas são enviadas para a ANF, até ao dia 10 de cada mês acompanhadas por três exemplares do resumo de lote e pelas três faturas correspondentes. Para além disso é emitido um documento com o valor total das participações realizadas pelos subsistemas de saúde para enviar para a ANF, são impressos dois exemplares desse documento e efetuada uma cópia do mesmo para permanecer na farmácia.

11.3. Serviços de Contabilidade

A contabilidade da Farmácia da Misericórdia da Povoação é realizada pela Santa Casa da Misericórdia, que tem um departamento próprio para o efeito. A atividade da gestão financeira engloba um vasto conjunto de tarefas, entre as quais:

- Processamento informático e arquivo de documentos como faturas, guias de remessa, notas de devolução, notas de crédito, recibos;
- Receção análise, separação e arquivo de correspondência;
- Acordar com os fornecedores os prazos de pagamento e efetuá-los;

- Fecho diário de caixa;
- Realização anual de balanços e inventários;

Os documentos contabilísticos mais correntes na rotina diária da Farmácia de Oficina são:

Guia de transporte: é um documento obrigatório e acompanha todos os produtos desde o fornecedor até à farmácia ou da farmácia para o posto das Furnas.

Fatura: é um documento semelhante à guia de remessa, no entanto nesta é obrigatória a presença dos preços dos produtos. As faturas são guardadas obrigatoriamente durante dez anos.

Recibo: é o documento que confirma um pagamento feito pela farmácia.

Nota de devolução: documento emitido pela farmácia quando é necessário fazer alguma devolução ao fornecedor.

Nota de crédito: documento emitido pelo fornecedor quando recebe a nota de devolução, e que será descontado no próximo pagamento que a farmácia realizar a esse fornecedor.

Inventário: documento que tem como utilidade informar sobre o stock de medicamentos e outros produtos existentes na farmácia, assim como do valor monetário em causa.

11.4. Aspetos Fiscais

A impressora fiscal existente na Farmácia serve para registar todos os movimentos diários que são feitos a nível da informática (vendas, abate de vendas, vendas a crédito, etc.), sendo obrigatório guardar os rolos da impressora durante 10 anos.

A Farmácia da Misericórdia da Povoação, à semelhança de outras Farmácias, está sujeita a obrigações fiscais como o pagamento de IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado). No entanto, a Farmácia da Misericórdia da Povoação não paga IRC (Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas), pois segundo o *Código do Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas* estão isentas de IRC: “*as instituições particulares de solidariedade social bem como as pessoas coletivas àquelas legalmente equiparadas*”. Como a Santa Casa da Misericórdia da Povoação é uma instituição particular de solidariedade social e a farmácia a sua principal fonte de rendimento e uma vez que está provado que todos os lucros são utilizados para financiar os projetos sociais da instituição a Farmácia da Misericórdia da Povoação está isente de pagar IRC.

Finalmente, a Farmácia da Misericórdia da Povoação tem de apresentar o balanço anual no final de cada ano, que permite avaliar a situação patrimonial líquida da farmácia, pois contrapõe os bens e direitos (ativo) e as obrigações (passivo) desta.

Conclusão

A realização de um estágio é, sem dúvida, um complemento muito importante de toda a formação académica, pois é através dele que toda a teoria aprendida nestes últimos cinco anos pode ser colocada em prática e que podemos contactar com a realidade da farmácia.

O bom ambiente que se vive na Farmácia da Misericórdia da Povoação facilitou a minha integração na equipa e gostaria de realçar a importância que constituiu para mim, fazer parte de uma equipa de trabalho extremamente profissional, exigente e competente, onde a amizade e a ajuda sempre prevaleceram.

Foi durante este período como estagiária que mais senti a necessidade de pesquisar e saber mais sobre os produtos que diariamente dispensava e que me apercebi que os conhecimentos adquiridos na Universidade apesar de serem uma mais-valia como base de interpretação das questões que surgiram ao balcão, não são suficientes por si só, pelo que tenho a noção que ainda há um longo caminho a percorrer e muito para aprender.

Durante a realização do estágio pude constatar que o farmacêutico tem um papel muito importante na educação e na promoção da saúde da população, sendo a farmácia um local privilegiado para o efeito, onde o utente pode esclarecer as suas dúvidas e receber atendimento personalizado.

Foi sem dúvida, um estágio extremamente enriquecedor e gratificante que me permitiu contactar com a realidade da profissão e me alertar para consciência e responsabilidade ética a que a profissão obriga.

Graças ao apoio de todos, o estágio atingiu plenamente os meus objetivos, superando as minhas expectativas.

Bibliografia

1. Franco NM. Setenta e cinco anos de Misericórdia. Santa casa da Misericórdia da Povoação; 2006
2. Decreto Legislativo Regional nº4/2008/A. *Diário da República nº40/08* -I Série. Assembleia legislativa. Região Autónoma dos Açores.
3. Soares MA. Medicamentos não prescritos: Aconselhamento farmacêutico. 2ª edição. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa, Associação Nacional das farmácias; 2002; vol. 1.
4. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 7th ed. McGraw Hill; 2009.
5. Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA. Acedido em Maio de 2012
6. *Código Deontológico dos Farmacêuticos*, Ordem dos Farmacêuticos, 1998
7. *Boas Práticas farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 2009.
8. Código do Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas. Autoridade tributária e aduaneira.
9. Áreas de atuação da ANF. Disponível em http://www.anf.pt/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=38. Acedido em Maio,2012.
10. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xfiles/scContentDeployer_pt/docs/doc3724.pdf Acedido em Maio,2012
11. Enquadramento. Disponível em http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84. Acedido em Maio,2012
12. Direção Regional de Saúde. Disponível em <http://www.azores.gov.pt/Portal/pt/entidades/srs-drs/>. Acedido em Maio, 2012

Capítulo II

Bisphosphonates-related adverse events: systematic review and meta-analysis

Ana Cláudia Ponte Medeiros

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo

Covilhã, Junho de 2012

Resumo

Introdução: A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica e progressiva que leva a um aumento do risco de fraturas. Os bifosfonatos são a opção terapêutica de primeira linha. Apesar dos efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de bifosfonatos o seu perfil de segurança é favorável. Contudo, recentemente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) emitiu um alerta de segurança após relatos de um aumento do risco da incidência de fraturas atípicas do fêmur associadas ao uso destes fármacos, o que pode questionar a relação benefício/ risco deste grupo terapêutico.

Objetivo: realizar uma revisão sistemática e meta-análise dos efeitos adversos associados ao uso de bifosfonatos, com ênfase na incidência de fraturas.

Métodos: Realizamos uma pesquisa na Medline para identificar os estudos experimentais e observacionais que reportaram a incidência de efeitos adversos (incluindo qualquer tipo de fratura) em utilizadores de bifosfonatos em comparação com não utilizadores. Após a pesquisa, selecionaram-se os artigos que cumpriram os critérios de inclusão, procedeu-se à sua análise detalhada, extração de dados e avaliação da sua qualidade. Realizou-se uma meta-análise do risco de fraturas, para a qual se utilizou logaritmo da estimativa de efeito mais ajustada de cada estudo, com intervalos de confiança a 95%. Utilizamos estatística I^2 para determinar a heterogeneidade entre estudos. As análises estatísticas foram efetuadas recorrendo ao programa estatístico STATA (versão 11).

Resultados: Identificaram-se dezoito estudos elegíveis para a meta-análise (10 ensaios randomizados controlados, 1 estudo coorte, 2 estudos caso-controlo aninhados e 5 análises “*post-hoc*”). Adicionalmente foram identificados 9 estudos que reportaram outros efeitos adversos, incluídos numa análise descritiva. Os resultados da meta-análise sugerem um aumento significativo do risco de fraturas vertebrais (OR= 0.57 95%CI 0.51 to 0.63), não-vertebrais (OR= 0.78 95% CI 0.69 to 0.87) e da anca (OR= 0.67 95% CI 0.56 to 0.80). Contudo, a evidência de estudos observacionais sugere um possível risco de fraturas atípicas (OR= 2.23 95% CI 1.95 to 2.54). Estes resultados devem ser interpretados com cuidado uma vez que se baseiam num pequeno número de estudos, devendo ser confirmados em outros estudos experimentais e observacionais.

Conclusão: Apesar da razão risco/benefício dos bifosfonatos na prevenção de fraturas ser favorável, os nossos resultados sugerem um potencial risco de fraturas atípicas. As publicações atuais são insuficientes para suportar um aumento do risco de outros efeitos adversos, pelo que é necessário implementar-se uma monitorização mais rigorosa destes efeitos em estudos futuros.

Palavras-chave

Osteoporose, Bifosfonatos, fraturas, efeitos adversos secundários

Abstract

Introduction: osteoporosis is a systemic and progressive skeleton disease that leads to an increase in fracture risk. Bisphosphonates are the first line therapeutic option. Despite the gastrointestinal effects associated to bisphosphonate use their safety profile is favorable. However, recently, the European Medicines Agency (EMA) issued a safety alert following an increase in the risk of atypical fractures of the femur associated to the use of these medicines, which may question the benefit/risk profile of this therapeutic group.

Objective: to systematically assess bisphosphonates-related adverse events, with particular emphasis on fracture incidence.

Methods: we searched Medline to identify experimental and observational studies that reported adverse effects (including any type of fracture) in bisphosphonate users in comparison to non-users. We then selected the articles that met the inclusion criteria, analyzed them in detail, extracted the most important information and assessed their quality. We performed a meta-analysis for fracture risk, in which we used the logarithm of adjusted effect estimates of each study, with 95% confidence intervals. We used I^2 statistic to assess between-study heterogeneity. Statistical analyses were done using STATA statistical software (version 11).

Results: Eighteen studies were eligible for inclusion in the meta-analysis (10 RCTs, 1 cohort study, 2 nested case-control studies and 5 post-hoc analyses). We also selected 9 additional studies that reported other secondary adverse effects and that were included in a descriptive analysis. The results of the meta-analyses suggest a significantly decreased risk of vertebral (OR= 0.57 95%CI 0.51 to 0.63), non-vertebral (OR= 0.78 95% CI 0.69 to 0.87) and hip osteoporotic fractures (OR= 0.67 95% CI 0.56 to 0.80). However, evidence from observational studies suggests a possible increased risk of femoral atypical fractures (OR= 2.23 95% CI 1.95 to 2.54). Caution should be taken in interpreting this result since it's based in a small number of studies and should be confirmed by additional experimental and observational studies.

Conclusion: Although the risk-benefit profile of bisphosphonates use in preventing osteoporosis fractures is clearly favourable, particularly in post-menopausal women, our findings suggest a potential risk of atypical fractures. Current available published evidence is insufficient to support an increased risk of other adverse outcomes so a rigorous monitoring for these outcomes should also be implemented in future studies.

Keywords

Osteoporosis, bisphosphonates, fractures, secondary adverse events

Introduction

Osteoporosis is a systemic and progressive skeleton disease characterized by the reduction of bone mass and by an alteration in the microstructural quality of bone tissue, that compromises bone strength and predisposes to an increased risk of fracture.(1,2) Bone loss occurs because bone resorption by osteoclasts exceeds bone formation by osteoblasts.(3)

This disease has a high prevalence in Western countries, such as Portugal, where over one million individuals suffer from it. (1) Despite the fact that osteoporosis has a very low mortality rate, it is associated to a high morbidity level due to the occurrence of bone fractures. Many individuals experience pain, disability, and diminished quality of life as a result of having this condition. (4)

The most common locations of osteoporotic fractures are the proximal femur, the distal radius and the vertebrae. (5) Most of these fractures result from low energy traumatism, mostly due to a fall on the same surface. When it comes to vertebral fractures, normally there is no evidence of trauma. (6)

In terms of diagnosis of osteoporosis, the World Health Organization (WHO) criteria are summarized in Table 1, based on bone mineral density (BMD) and expressed by the T-score, which is the number of standard deviations below the mean value of BMD of young adults with their maximum bone mineral density. The WHO definition applies to postmenopausal women aged 50 years or older. (7)

Table 1. WHO Definition of Osteoporosis Based on BMD Measurements

Definition	Bone Mass Density Measurement	T-Score
Normal	BMD within 1 SD of the mean bone density for young adult women	T-score ≥ -1
Low bone mass (osteopenia)	BMD 1-2.5 SD below the mean for young-adult women	T-score between -1 and -2.5
Osteoporosis	BMD ≥ 2.5 SD below the normal mean for young-adult women	T-score ≤ -2.5
Severe or “established” osteoporosis	BMD ≥ 2.5 SD below the normal mean for young-adult women in a patient who has already experienced ≥ 1 fractures	T-score ≤ -2.5 (with fragility fracture[s])

The primary goal of osteoporosis management is fracture prevention in a cost-effective manner, in which bisphosphonates are the first line option. (3) Bisphosphonates prevent the occurrence of fractures due to their ability of binding to hydroxyapatite and decreasing resorption by inhibiting osteoclast adherence to bone surfaces. All bisphosphonates become incorporated into bone, giving them long biologic half-lives, up to ten years. (5) Bisphosphonate use leads to a dose dependent BMD increase especially in the

first 6 to 12 months of therapy. Small increases of BMD continue over time at the lumbar spine but the BMD in the hip reaches a plateau after 2 to 5 years. (5) Therefore, there is no consensus on whether or not to continue the treatment beyond this period.

Despite their long half-lives, oral bisphosphonates are traditionally administered as daily regimens. All bisphosphonates are poorly absorbed (bioavailability 1% to 5%) even under optimal conditions, so each oral tablet has to be taken in the morning with a full glass of water at least 30 minutes (60 minutes for ibandronate) before consuming any food, supplement or medication and the patient should remain in an upright position for at least 30 minutes after alendronate or risedronate and 1 hour after ibandronate administration to prevent esophageal irritation and ulceration and to optimize the clinical benefit. (5)

The most common bisphosphonate adverse effects are nausea, abdominal pain and dyspepsia. Esophageal, gastric or duodenal irritation, perforation, ulceration, or bleeding may occur if the patient doesn't follow the administration directions or if bisphosphonates are prescribed for patients with contraindications. In the case of intravenous bisphosphonates (e.g. zoledronic acid), the most common adverse effects include fever, flu-like symptoms and local injection-site reactions, and more rarely osteonecrosis of the jaw. (5)

Recently the European Medicines Agency (EMA) issued a safety alert for bisphosphonates, following reports of an increased risk of atypical fractures of the femur associated with these medicines. EMA conducted a review of all bisphosphonate-containing medicines and has concluded that these atypical stress fractures of the femur have a distinct pattern on x-rays and may be related to bisphosphonate use, especially during long-term use in osteoporosis. (8) Since this new adverse event may question the benefit/risk profile of bisphosphonates, the objective of this review was to systematically assess bisphosphonates-related adverse events, with particular emphasis on fracture incidence.

Methods

Criteria for inclusion of studies

This review focused on experimental and observational studies that reported adverse effects (including any type of fracture) in patients taking bisphosphonates, compared with nonusers. The criteria for inclusion of studies were:

- Clinical studies: experimental studies (Randomized Controlled Trials, RCTs) and observational studies (Cohort and case control studies);
- Compared bisphosphonate use/non use;
- Bisphosphonate use for osteoporosis, osteopenia or fractures;
- Assessment of the association between bisphosphonate use and the occurrence of adverse events;
- Bisphosphonate exposition (alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronate) and follow-up for more than three months.

For purposes of this review and meta-analysis, our primary aimed outcome was any type of fracture associated to the use of bisphosphonates (including osteoporotic fractures reported in efficacy studies). However, all secondary adverse outcomes reported were also considered and included in a descriptive analysis.

We excluded descriptive studies, cross-sectional studies, cases reports, case series analyses and review papers. We also excluded studies with comparisons between different bisphosphonates or between bisphosphonates and other agents that act in the bone metabolism.

Search strategy

We searched Medline (1995 to February 2012) using the following search terms: “bisphosphonates OR alendronic acid OR ibandronic acid OR zoledronic acid” AND “adverse events” OR risk OR “unintended effects. The search was limited to human studies, with no language restrictions.

One reviewer screened all titles and abstracts retrieved and excluded those not related to the topic and not meeting the inclusion criteria. The full articles of the remaining references were assessed in detail by the same reviewer, who then extracted information on study design, duration, and drug exposure, characteristics of participants, relevant outcomes and effect estimates.

Quality assessment

The quality of the randomized trials and the observational studies was assessed separately. For the randomized controlled trials the quality of randomization, double-blinding, reporting of withdrawals and allocation concealment were assessed. Trials were

scored one point for each area addressed, with the scores between 0 and 5, with 5 being the highest level of quality. The quality of observational studies was assessed using a specific checklist consistent with the consensus recommendations by the Meta-analysis Of Observational studies in Epidemiology Group and used in other reviews.(9,10) Both cohort and case-control studies were assessed in terms of participants selection method, whether or not they assessed incident outcomes, the adequacy of baseline osteoporotic status and bisphosphonate therapy assessment, the adequacy of diagnosis methods used and the quality of the adjusted analysis. Cohort studies were further assessed regarding the amount of losses for follow-up. Therefore, cohort studies received a score between 0 and 7 (highest level of quality) and case-control studies between 0 and 6 (highest level of quality).

Statistical analysis

A meta-analysis was performed using fixed effects model and by pooling the logarithm of adjusted effect estimates (when possible), with 95% confidence intervals. For each study we used the most adjusted effect estimate. We used I^2 statistic to assess between-study heterogeneity, assuming substantial heterogeneity for I^2 values >50%. Where significant heterogeneity was present, we attempted to explain it based on clinical and methodological differences between studies. Statistical analyses were done using STATA statistical software (version 11).

Results

All articles identified through Medline (n=3333) were reviewed and the articles that didn't meet the inclusion criteria were excluded along with general reviews and with efficacy studies. Eighteen studies assessed bisphosphonates-related fractures and were eligible for inclusion in the meta-analysis: 10 randomized controlled trials, 1 cohort study, 2 nested case-control studies and five post-hoc analyses. We identified a set of 9 additional studies reporting other adverse outcomes that were only included in a descriptive analysis (Figure 1).

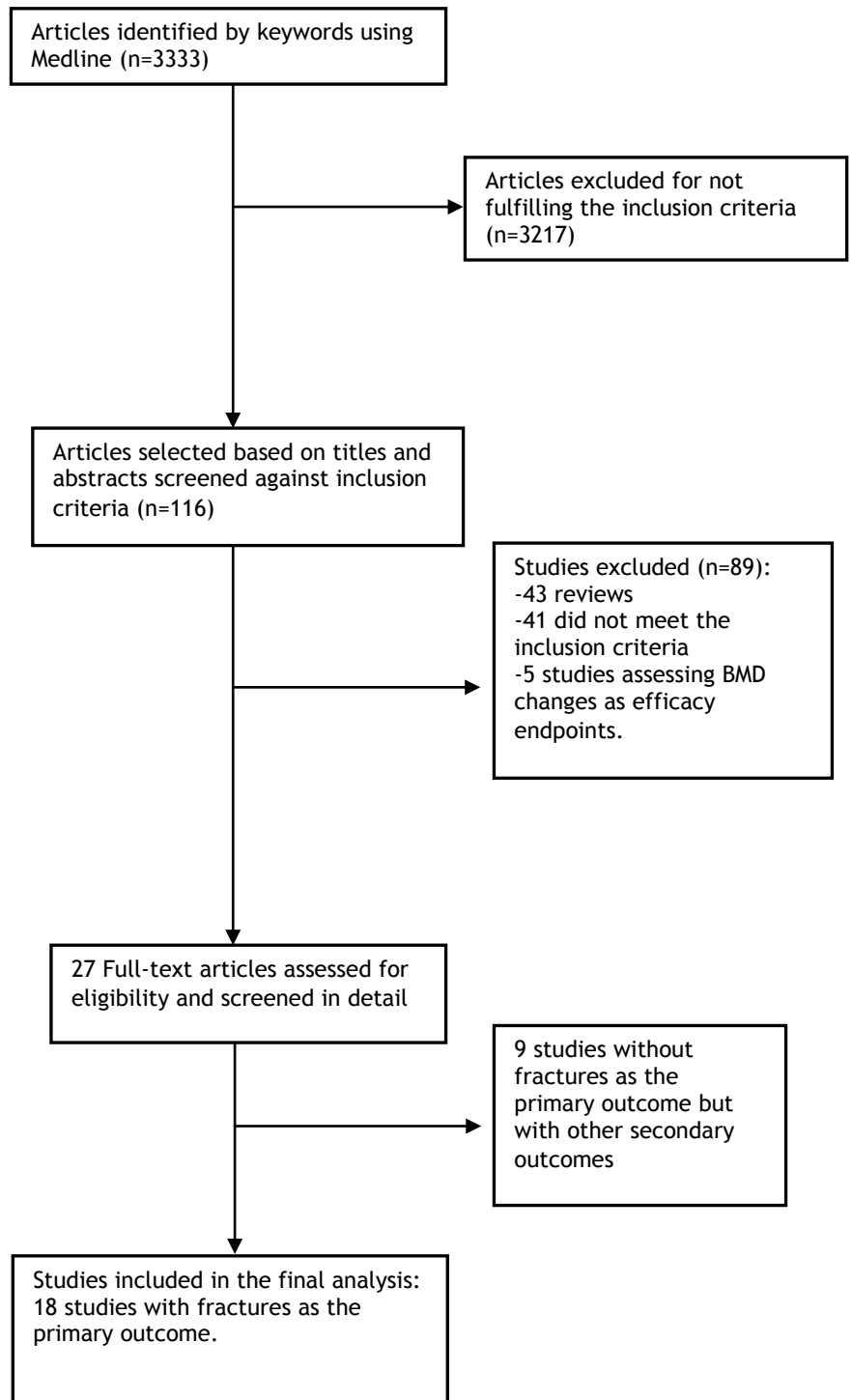


Figure 1. Study selection from the Medline search.

Characteristics of the studies

Table 2 summarizes the characteristics of the studies included in the analysis. All trials were randomized and double blind studies. Out of 10 RCT's, 9 included postmenopausal women aged between 45 to 89 years, the other one included men and women aged 50 years or older. Seven of these studies assessed vertebral fractures (11-16, 20) and five studies assessed non-vertebral fractures (14, 16, 17, 18) whether these were morphometric or not. Two studies assessed hip fractures. (12, 19) In terms of intervention, four studies used alendronate (11, 13, 15, 17), two studies used zoledronate (12, 18), one study used ibandronate (14) and three studies used risedronate. (16, 19, 20)

The only cohort study identified (21) lasted nine years, included alendronate users without previous hip fracture and assessed atypical fractures, such as subtrochanteric and diaphyseal femur fractures.

The two nested case-control studies (22, 23) included women aged between 55 and 68 years old and assessed subtrochanteric or femoral shaft fractures (22), atypical fractures of the femur (23) or typical osteoporotic fractures. (22)

Table 2. Characteristics of the included studies.

Author, year	Design	Participants	Intervention (duration, year)	Primary Outcome	Study duration year (Follow-up)	Results
Black 1996 (FIT)	Randomized Double-blind Clinical trial	Post-menopausal women; aged 55-81 years; BMD <2.1 SD; ≥68% with vertebral fractures at baseline	Alendronate 10 mg/day vs. Placebo N (AL) = 1022 N(PL)=1005	New morphometric vertebral fractures	3 year study (2,9 years f-up)	<u>Morphometric fractures</u> One or more: n(AL)=78; n(PL)=145 RR (95%CI)=0,53(0,41-0,68) two or more: n(AL)=23;n(PL)=50 RR (95%CI) =0,45 (0,27- 0,72)
Black 2007 (HORIZON-PFT)	Randomized Double-blind Clinical trial	Post-menopausal women aged 65-89 years (mean=73); BMD<2,5 SD (with or without vertebral fractures) or BMD<1,5 SD with 2 mild vertebral fractures or 1 moderate vertebral fracture	Zolendronate 5mg/year vs. Placebo N(ZL)=3889; N(PL)=3876	Morphometric vertebral fractures; Hip fractures	3 years (n.r)	<u>Morphometric vertebral fracture(stratum 1):</u> n(ZL)=92; n(PL) =310 RR(95%CI)=0,30 (0,24-0,38) <u>Hip fracture:</u> n(ZL)=52; n(PL)=88 RR(95%CI)=0,59 (0,42-0,83)
Bone 1999	Randomized Double-blind Clinical trial	359 women aged 60-85 years; BMD<2.0 SD, ≥34% with vertebral fractures at baseline	Alendronate 1.0,2.5,5.0mg/day Vs Placebo N(AL 1,0)=86 N(AL2,5)= 89 N(AL5)=93 N(PL)=91	Vertebral Fractures	2 years (n.r)	<u>Vertebral Fractures:</u> n(AL 1,0)=4; n(AL2,5)=3; n(AL5,0)=4; n(PL)=6 <u>AL 1,0 vs. PL</u> RR(95%CI)=0,70 (0,21-2,41) <u>AL 2,5 vs.PL</u> RR(95%CI)=0,51 (0,13-1,98) <u>AL 5,0 vs.PL</u> RR(95%CI)= 0,65 (0,19-2,23) <u>Total:</u> RR(95%CI)=0,62 (0,24-1,63)

Chestnut III 2004	Randomized Double-blind Clinical trial	Postmenopausal women aged 55-80 years (mean 69); BMD <4 SD; With one to four vertebral fractures at baseline;	Ibandronate 2,5mg/day or 20mg/ intermittent (12 doses every 3 months) vs. Placebo N(IB 2,5)=982; N(IB 20)=982 N(PL)=982 (3 year intervention)	New vertebral fractures, Morphometric vertebral fractures; Clinical vertebral fractures	4 years study (1 year f-up)	<p><u>New Vertebral fractures:</u> n(IB 2,5)=37; n (IB 20)=39; n(PL)=73</p> <p><u>IB 2,5 vs. PL:</u> RR(0,95%CI)=0,49(0,33-0,72)</p> <p><u>IB 20 vs. PL:</u> RR(95%CI)=0,51 (0,35-0.74)</p> <p><u>Clinical vertebral fractures:</u> <u>IB 2,5 vs. PL:</u> RR (95%CI) = 0,52 (0,31-0,86)</p> <p><u>IB 20 vs. PL:</u> RR (95%CI) =0,51 (0,31-0,84)</p> <p><u>Non- vertebral fractures:</u> <u>IB 2,5 vs. PL:</u> RR(95%CI)= 1,12(0,78-1,60)</p> <p><u>IB 20 vs. PL:</u> RR(95%CI)=1,10 (0,77-1,57)</p>
Cummings 1998	Randomized double blinded Clinical trial	Postmenopausal women; aged: 55-80 years; BMD<2.0 SD ≥35 with fractures at baseline	Alendronate 10mg/ day vs. Placebo N(AL)=2214 N(PL)=2218 (2 year intervention)	Clinical fractures Vertebral fractures BMD	4 years (mean f-up 4,2 years)	<p><u>Clinical fractures:</u> n(AL)=272; n(PL)=212 RR(95%CI)=0.86 (0,73-1,01)</p> <p><u>Vertebral fractures:</u> one or more: n(AL)=43; n(PL)=78 RR(95%CI)=0,88 (0,74-1,04)</p> <p>Two or more: n(AL)=4; n(PL)=10 RR(95%CI)=0,40 (0,13-1,24)</p>

Harris 1999	Randomized Double-blind Clinical-trial	Post menopausal women aged<85 years (mean=69 years); BMD<2.0 SD 80% with vertebral fractures at baseline	Risedronate 2,5 or 5mg/day vs. Placebo; N(RI 2,5)=811 N(RI 5)=324 N(PL)=408 (3 year intervention)	Vertebral and Non- vertebral fractures; BMD	5 years study (2 years f-up)	<u>New vertebral fractures:</u> n(RI)=61; n(PL)=93 RR(95%CI)=0,59 (0,43-0,82) <u>Non vertebral fractures:</u> n(RI)=812; n(PL)=815 RR(95%CI)=0,60 (0,39-0,94)
Lieberman 1995	Randomized Double-blind Clinical trial (open label for one year)	994 Post-menopausal women; aged 45-80 years; BMD<2,5 SD; ≥20% with vertebral fractures at baseline	Alendronate 5,10 or 20 mg/day vs. Placebo N(AL)=199 per dose group N(PL)=397 (1 year intervention)	BMD & morphometric bone fractures	2 years (double-blind) + 1 year (open label)	<u>Non vertebral fractures</u> n(AL)=46; n(PL)=47 RR(95%CI)=0,79 (0,52-1,22)
Lyles 2007 (HORIZON- RFT)	Randomized Double-blind Clinical trial	Men and women aged ≥50 years With previous low impact hip fracture in last 90 days before enrollment	Zolendronic acid 5mg/year vs. Placebo N(ZL)=1065 N(PL)=1062	Any fracture	3 years study (median f-up 1.9 years)	<u>Fractures:</u> n(ZL)=92; n(PL)=139 RR(95%CI)=0,65 (0,50-0,84) <u>Death:</u> n(ZL)=101; n(PL)=141 RR(95%CI)=0,72 (0,56-0,93)

McClung 2001 (HIP)	Randomized Double-blinded Clinical trial	Post-menopausal women; <u>Group 1:</u> women aged 70-79 years (mean: 74 years) <u>Group 2:</u> women>80 years (mean 83 years); BMD<4 SD; 45% with vertebral fracture at baseline	Risedronate 2,5 or 5mg/day vs. Placebo (2 year intervention) <u>Group 1:</u> N=5445 N(RI 2,5)=1812; N(RI 5)=1812; N(PL)=1821 <u>Group 2:</u> N=3886 N(RI 2,5)=1281 N(RI 5)=1292 N(PL)=1313	Hip fractures	5 years study (2,3 year f-up)	Hip fractures: <u>Group1:</u> n (RI)=137; n(PL)=95 RR(95%CI)=0,7(0,6-0,9) <u>Group 2:</u> n (RI)=82; n(PL)=49 RR(95%CI)=0,8 (0,6-0,12)
Reginster 2000 (VERT)	Randomized Double-blinded Clinical trial	Post menopausal women aged <85 years ((mean 71 years); BMD<2.8SD; 98% with vertebral fractures at baseline	Risedronate 2,5 or 5mg/day vs. Placebo N(RI 2,5)=410 N(RI 5)=408 N(PL)=408	Morphometric vertebral fractures; non- vertebral fractures; BMD	3years (six months f-up)	New vertebral fractures: n(RI)=53; n(PL)=89 RR(95%CI)=0,51 (0,36-0,73) Non-vertebral fractures: n(RI)=36; n(PL)=51 RR(95%CI)=0,67 (0,44-1,04)
Cohort studies	Design & data source	Participants	Exposure	Primary Outcome	Study duration year (Follow-up)	Results
Abrahamsen 2010	Age and gender matched cohort using national healthcare data in Denmark	Alendronate users without previous hip fracture; treated between January 1 st , 1996 and December 31, 2005 and untreated controls	N(AL)= 39567 N(CT)=158268	Subtrochanteric or diaphyseal femur fractures	9 years study (mean f-up 3,4 years)	Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: Women: n(AL)=351; n(CT)= 578; HR(95%CI)=1,88 (1.62-2.17) Men: n(AL)=61; n(CT)=59 HR(95%CI)=3.98 (2.62-6.05)

Author, year	Design & data source	Participants	Primary Outcome (cases/controls) Outcome	Study duration year (Follow-up)	Results
					Hip fractures: Women: n(AL)=1852;n(CT)=4446 HR(95%CI)=1,37 (1,30-1,46); Men: n(AL)=264; n(CT)=469; HR(95%CI)=2,47 (2,07-2,95)
Park- Wyllie 2011	Population-based, nested case- control; Data from Ontario Public Drug Program; Canadian Institute for Health Information (CHI)	Women aged 68 years or older who started treatment with an oral bisphosphonate (alendronate, risedronate or etidronate)	716 Cases of hospitalization for a subtrochanteric or femoral shaft fracture; 3580 controls from Canadian general population (not hospitalized)	7 year study (4 years f-up)	<u>Subtrochanteric or femoral shaft fractures:</u> n(CS)=716; n(CT)=3580; OR(95%CI)= 2,74 (1,25-6,02) <u>Typical osteoporotic fractures:</u> n(CS)=9723; n(CT)=48564; OR(95%CI)= 0,76 (0,63-0,93)
Schilcher 2010	Nested case- control study	Women aged 55 years or older with a fracture of the femur	59 cases of atypical fractures of the femur; 263 controls with non-atypical fractures of the femur	3 years (n.r)	<u>Atypical fractures of the femur:</u> n(CS)=46; n(CT)=26 OR(95%CI)=27,2(12,8-58,1)

CT-controls; CS-cases; U- bisphosphonate users, NU- non bisphosphonate users; PL - Placebo; vs. - versus; n. r. - not reported; CI - confidence Interval; f-up - follow up.
HORIZON-PFT - Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture trial; HORIZON-RFT- Health Outcome and Reduced Incidence
with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial; VERT-MN - Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- Multinational; VERT-NA - Vertebral Efficacy with
Risedronate Therapy-North America; FIT - Fracture Intervention Trial; HIP-Hip Intervention Program.

Quality of the studies

A summary of the rating of the quality of the studies is presented in table 3 to table 5. Out of ten RCTs, four scored 4 values in quality assessment (11,12,15,18) and other four scored 3 values in quality assessment. (13,16,17,19) Two studies only scored 2 values in quality assessment (14, 20) because they didn't have information regarding allocation concealment and had a rate of dropout and withdrawals over 30%.

The cohort study (21) scored 5 values in the quality assessment because it didn't had an adequate assessment of the osteoporotic status of the patients, since it only identified alendronate prescriptions, without stating if they were for osteoporosis or not, and because it didn't report an objective diagnostic procedure, after all, the investigators didn't have access to radiographs.

Of the two nested case-control studies (22, 23), one scored 6 values in the quality assessment (22) and the other one only scored 4 values (23) because this study didn't report if atypical fractures were incident outcomes or not, and because it didn't adequately assess the osteoporotic status of the women enrolled.

Table 3. Quality assessment of the randomized controlled trials included.

Author, year	Randomisation stated	Double blinding	Droupout and withdrawals*	Allocation concealment	Score (0-4)
Black, 2006	Yes	Yes	7,6% and 9,6% of in the AL and PL groups, respectively, due to adverse events	yes	4
Black ,2007	Yes	Yes	19,3% and 12,0% patients in the ZL and PL groups respectively did not complete follow-up	yes	4
Bone,1997	Yes	Yes	9,3%,9,0% , 14,0% and 9,9% in the AL1,0;AL 2,5 and AL5 and PL groups, respectively.	No information	3
Chestnut III,2004	Yes	Yes	33,7%, 32,2% and35,5% in the daily IB, intermittent IB and PL groups respectively	No information	2
Cummings,1998	Yes	Yes	9,9% and 10,2% in the AL group and in the placebo group, respectively, due to adverse events.	yes	4
Harris, 1999	Yes	Yes	39,8% and 44,8% in the RI and PL groups respectively.	yes	3

Liberman, 1995	Yes	Yes	17,3% , 13,3% and 16,4% of in the AL 5, AL10 and PL groups, respectively.	No information	3
Lyles, 2007	Yes	Yes	18,3% and 16,4% in the ZL and in the PL groups respectively	yes	4
McClung,2001	Yes	yes	Group 1: 43,4% and 43% of in the AL and PL groups, respectively; Group 2: 59,4% and 58,4% in the AL and PL groups, respectively.	yes	3
Reginster,2000	Yes	Yes	38,3% and 45,7% in the RI and PL groups respectively.	No information	2

Appropriate=1 ; No information or not appropriate=0 AL- alendronate; PL- Placebo; RI- Risedronate; ZL- zolendronate

*dropout and withdrawals- adequate if less than 30%

Table 4. Quality assessment of the cohort studies included.

Author, Year	Appropriate method of participant selection	First episode of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures	Objective diagnostic procedure	Adequate assessment of osteoporotic status	Accurate assessment of Biphosphonate therapy	Overall low loss of follow-up	Adequate analysis and adjustment	Score (0-7)
Abrahamsen 2010	yes	yes	no	no	yes	yes	yes	5

Yes=1; no=0

Table 5. Quality assessment of the nested case-control studies included.

Author, year	Appropriate method of participant selection	First episode of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures	Objective diagnostic procedure	Adequate assessment of osteoporotic status	Accurate assessment of biphosphonate therapy	Adequate analysis and adjustment	Score (0-6)
Park-wyllie, 2011	Yes	yes	yes	yes	yes	yes	6
Schilcher, 2011	yes	Not mentioned	yes	no	yes	yes	4

Yes=1; no=0

Meta-analysis

The bisphosphonates pooled risk of fractures was assessed from ten RCT's and three observational studies.

Vertebral fractures

Seven studies reported vertebral fractures, all of which were RCTs (Figure 2). Pooling their estimates yielded an OR of 0.57 (95% CI 0.51-0.63), although between-studies heterogeneity accounted for 89.4% (P=0,000) of variation in treatment effect. These results didn't significantly change from the initial estimates when the analysis was restricted to the highest quality RCTs (score \geq 3) (Figure 3). Therefore, caution should be taken when interpreting pooled results.

Some heterogeneity may be due to the results of the Black *et al* study. (12) The intervention of this RCT was annual infusions of zoledronate (5 mg per year) or placebo, whereas the other studies that reported vertebral fractures used oral bisphosphonates. Also, the women enrolled in this study were older than the ones in the other studies (65 to 89 years old). The lowest estimated risk of morphometric vertebral fractures observed (OR=0.30; 95% CI 0.24-0.38) might also be to an increased adherence to treatment verified in intravenous administrations of bisphosphonates when compared with oral administrations.

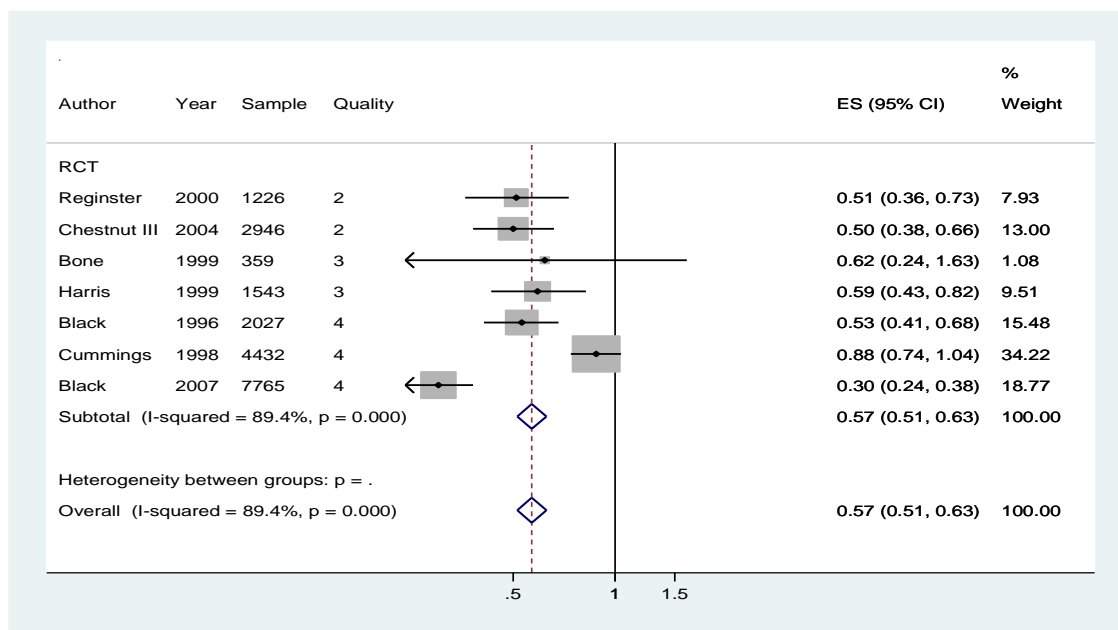


Figure 2 Meta-analysis of the studies that reported vertebral fractures among users of bisphosphonates.

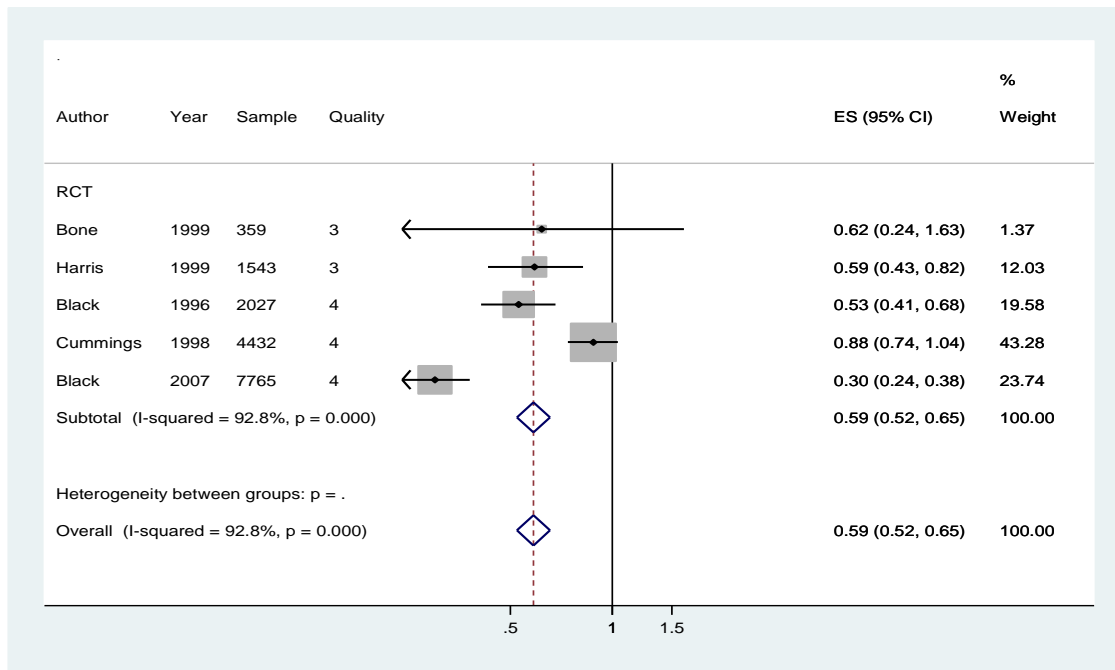


Figure 3 Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported vertebral fractures.

Non-vertebral fractures

Bisphosphonates were found to be associated with a statistically significant decrease in the risk of non-vertebral fractures (OR=0.78; 95% CI 0.69 to 0.87) as it is stated in Figure 4. When the analysis was restricted to the highest quality RCTs (score ≥ 3), the results didn't significantly change from the initial estimates (OR=0.71; 95% CI 0.62 to 0.82) and non-significant between-studies heterogeneity was observed ($I^2=0.0\%$; $p=0.634$) (Figure 5).

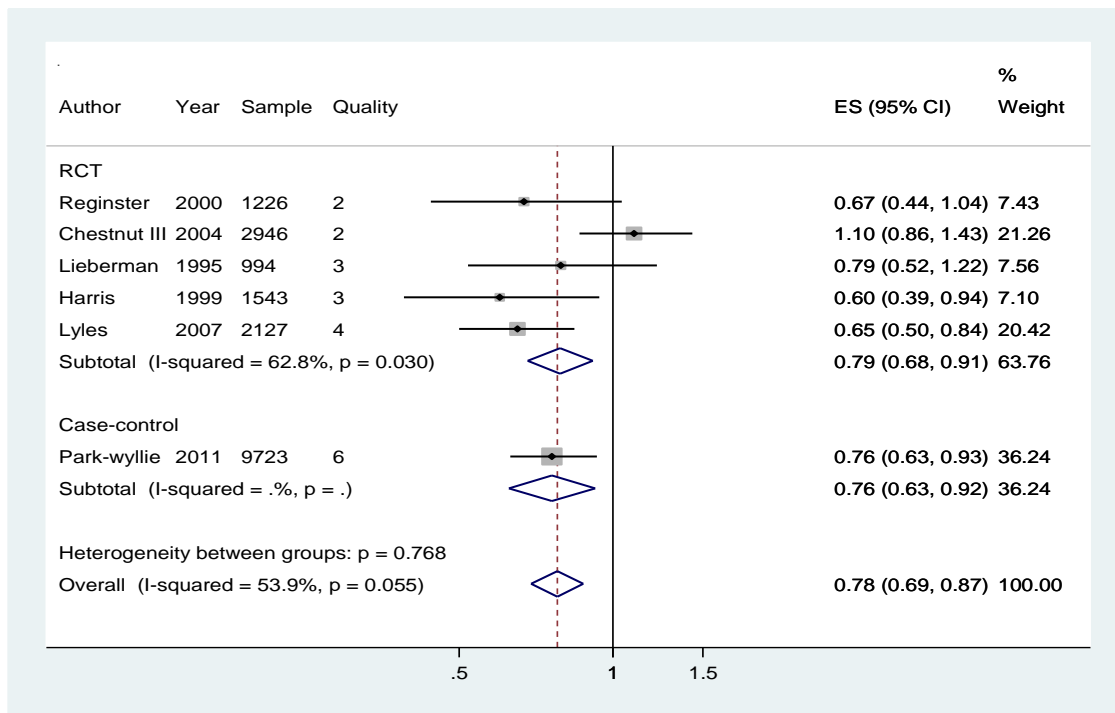


Figure 4 Meta-analysis of the studies that reported non-vertebral fractures among users of bisphosphonates.

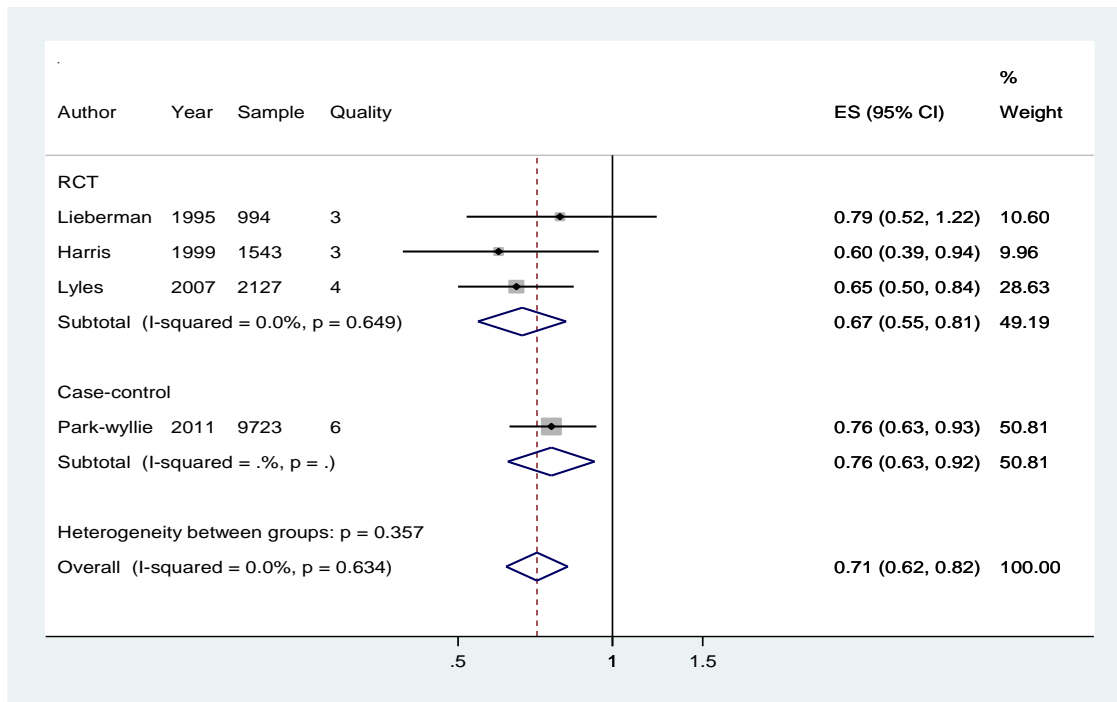


Figure 5 Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported non-vertebral fractures.

Hip fractures

Three studies reported hip fractures: two RCTs and one Cohort (Figure 6). The pooled estimates yielded an OR of 1.35 (95% CI 1.28 to 1.42) but between-studies heterogeneity accounted for 97.1 % ($P=0.000$) of variation in treatment effect. When only the results of the two RCTs were pooled, the yielded OR was 0.67 (95% CI 0.56 to 0.80) and there was no evidence of statistical heterogeneity between trials ($I^2=0.0\%$; $P=0.398$), indicating that bisphosphonate exposure prevents hip fractures. However, the cohort study of Abrahamsen *et al* (21) presented conflicting results, introducing heterogeneity in the analysis. This was an age and gender matched cohort using the national healthcare data in Denmark. Participants were alendronate users without previous hip fractures that received treatment between January 1st 1996 and December 31st 2005, along with untreated controls. The increased risk of hip fractures observed in this study may be due to several limitations identified by the authors: the bisphosphonate users differed from their matched controls in terms of major comorbidities and had more risk factors for fracture; the data source used in this study didn't have any information in established risk factors such as BMD, body mass index, smoking or family history, and the investigators didn't have access to radiographs or patient notes to be able to verify fracture locations and accurately distinguish atypical fractures from hip fractures. In the end, the study concluded that the increased risk of hip fractures observed with alendronate use may be driven by patient risk factors, rather than alendronate exposure.

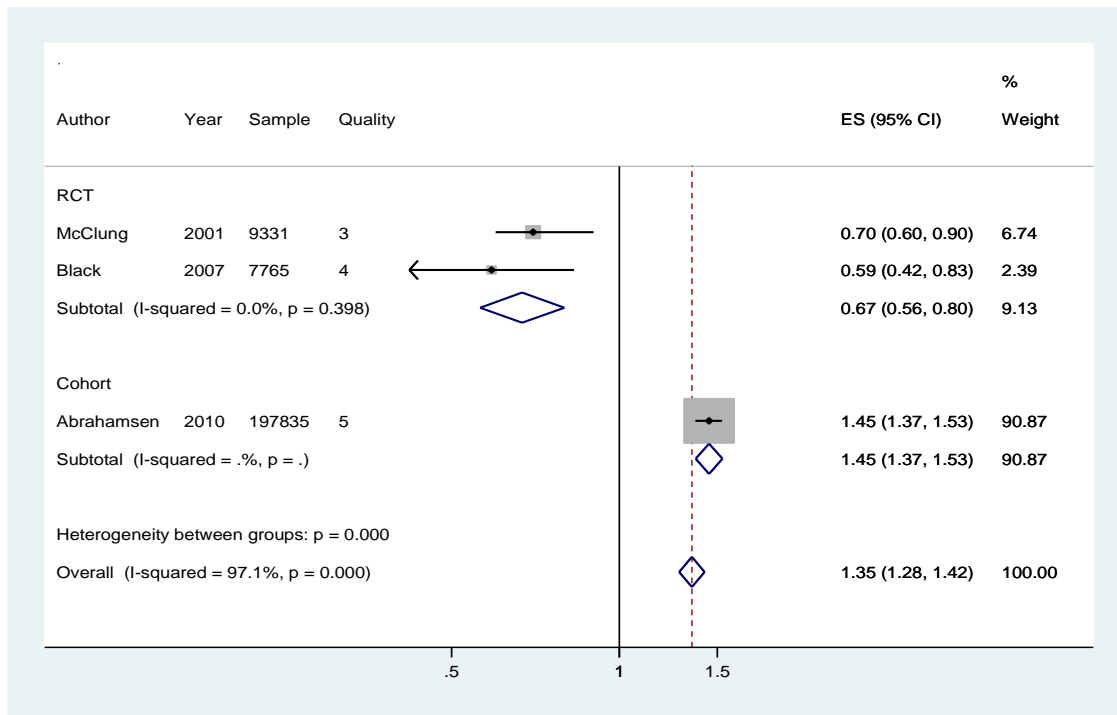


Figure 6 Meta-analysis of the studies that reported hip fractures among users of bisphosphonates.

Atypical fractures

Three studies reported atypical fractures, all of which were observational studies (one cohort and two nested case-control studies). Pooling their estimated yielded an OR of 2.23 (95% CI 1.95-2.54) which indicates that bisphosphonate use may be associated with the occurrence of atypical fractures (figure 7), although high heterogeneity between-studies was observed ($I^2=95.4\%$; $P=0.000$). When the analysis was restricted to the two highest quality studies (score \geq 5) the use of bisphosphonates was still associated with a significantly increased risk of atypical fractures (OR = 2.06; 95% CI 1.80 to 2.35), with no evidence of heterogeneity between-studies ($I^2=0.0\%$; $p=0,465$) (figure 8). Nevertheless, this could be due low power to detect heterogeneity when few studies are included in the meta-analysis. Therefore, caution should be taken in interpreting this result and further studies are necessary to confirm this association.

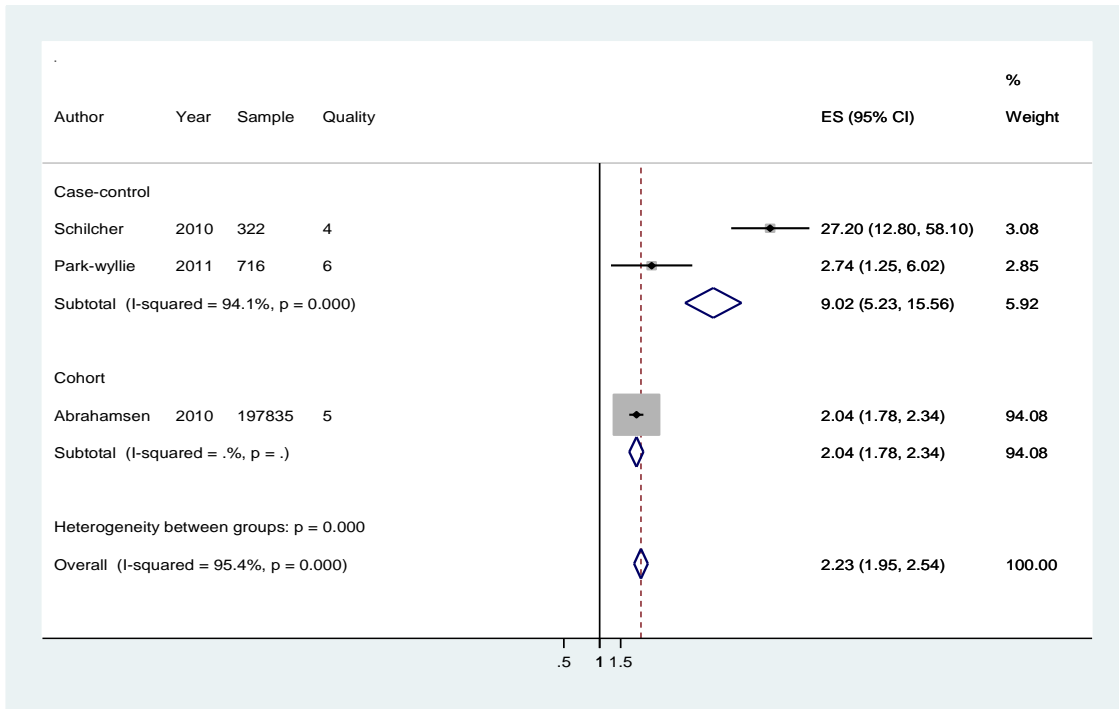


Figure 7 Meta-analysis of the studies that reported atypical fractures among users of bisphosphonates.

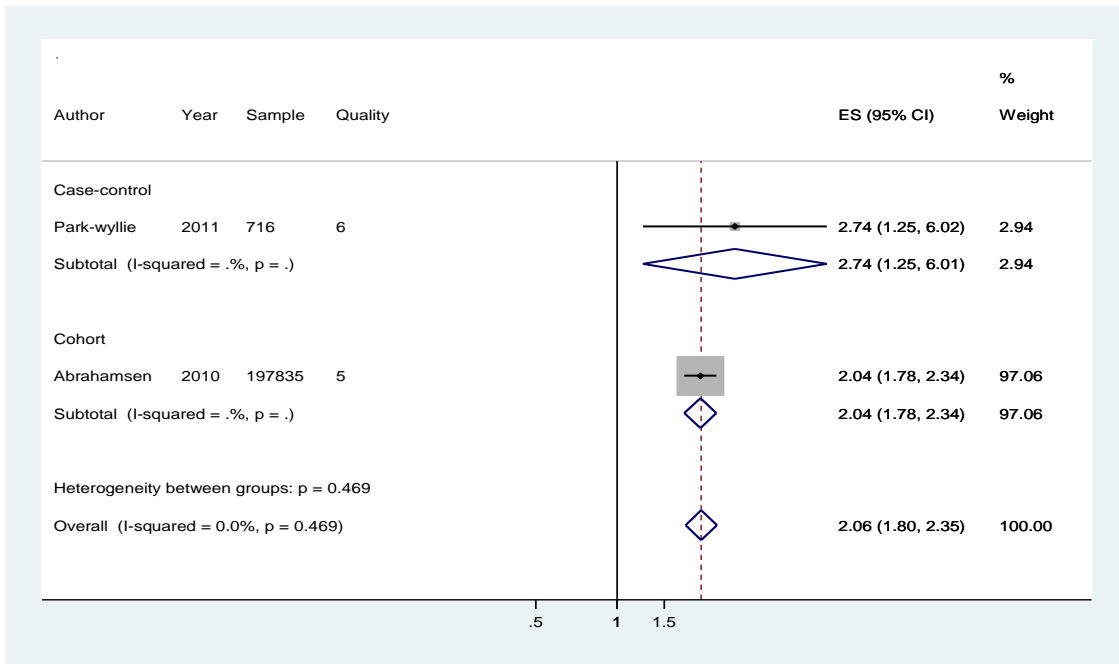


Figure 8 Meta-analysis restricted to the highest quality studies that reported atypical fractures

Post-hoc analyses

Five of the selected studies were post-hoc analysis and their characteristics are described in Table 6. In general, these studies analyzed different outcomes/ different exposure periods and reported similar results.

The Boonen *et al* (24) was post-hoc analysis subgroup analysis from the Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid One Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial and the HORIZON Recurrent Fracture Trial that aimed to determine the efficacy of once yearly intravenous zoledronic acid in reducing the risk of clinical vertebral, non-vertebral, and any fracture in elderly postmenopausal women. The intervention was zoledronic acid (5 mg per year) or placebo. After the three years of the study, the estimated risk of clinical vertebral fractures was 0.65 with 95% CI between 0.54-0.78, the estimated risk of non vertebral clinical fractures was 0.73 with 95% CI between 0.60-0.9 and, finally, the estimated risk of any clinical fracture was 0.65 with 95%CI between 0.54-0.78.

The Delmas *et al* (25) was a post-hoc analysis of the HORIZON-PFT in which postmenopausal women aged 65 to 89 years received intravenous zoledronic acid (5mg per year) or placebo for three years to assess the risk of morphometric vertebral fractures. In the end of the study 6 women in the zoledronic acid group and 34 women in the placebo group had suffered morphometric vertebral fractures, with an estimated risk of 0.17 95% CI between 0.07-0.41.

The Hwang *et al* study (26) was post-hoc subpopulation analysis of the HORIZON-PFT that enrolled postmenopausal Chinese women aged 64 to 88 years old. The intervention was zoledronic acid (5mg per year) or placebo for three years. After the three year duration of the study 10 women in the zoledronic acid group and 19 women in the placebo group had suffered morphometric vertebral fractures. The estimated risk for such fractures was 0.48 with 95% CI between 0.24-1.0.

The Masud *et al* (27) was a post-hoc analysis of the HIP (Hip Intervention Program) study that aimed to clarify the efficacy of risedronate in reducing the risk of hip fracture in elderly postmenopausal women aged 70 years or older with osteoporosis. Women from a subgroup of the intention-to-treat (ITT) of the HIP study were randomly assigned to risedronate (2.5 mg per day or 5 mg per day) or placebo. After three years 41 women in the risedronate group and 42 women in the placebo group had suffered hip fractures with an estimated risk of 0.54 (95% CI 0.32-0.91).

The Siris *et al* (28) study was a post hoc analysis of four trials: BMD-Multinational (BMD-MN), BMD-North America (BMD-NA), Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational (VERT-MN) and Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- North America (VERT-NA). The aim of the study was to evaluate the effect of risedronate in reducing the risk of fragility fractures in women with femoral neck T-scores in the osteopenic postmenopausal women without prevalent vertebral fractures. The intervention was risedronate (5 mg) or placebo. In the end of the study the estimated risk of vertebral fractures was 0.44 with 95%CI between 0.11-1.78 and the estimated risk of non vertebral fractures was 0.09 with 95% CI between 0.01-0.71.

Table 6 Characteristics of the included Post-hoc analyses.

Author, year	Data Source	Participants	intervention	Primary Outcome	Exposure duration & Study duration	Results
Boonen 2010	HORIZON-PFT and HORIZON-RFT	Women aged ≥ 75 years who were enrolled in both trials	Zolendronate 5mg/year vs. Placebo N(ZL)=1961; N(PL)=1927	Clinical vertebral and non vertebral fractures; any clinical fracture	2 years & 3 years	<u>Clinical vertebral fractures:</u> RR(95%CI)=0,65(0,54-0,78) <u>Non vertebral clinical fractures:</u> RR(95%CI)= 0,73(0,60-0,90) <u>Any clinical fracture:</u> RR(95%CI)= 0,65 (0,54-0,78)
Delmas 2009	HORIZON-PFT	Post-menopausal women aged 65-89 years (mean=73); BMD<2,5 SD (with or without vertebral fractures) or BMD<1,5 SD with 2 mild vertebral fractures or 1 moderate vertebral fracture	Zolendronate 5mg/year vs. Placebo	Morphometric vertebral fractures	3years (n.r)	<u>Morphometric vertebral fractures:</u> n(ZL)=6; n(PL)=34 RR(95%CI)=0,17(0,07-0,41)
Hwag 2010	HORIZON-PFT	Postmenopausal Chinese women aged 64-88 years; BMD $\leq 2,5$ SD or $< 1,5$ SD; with 2 mild vertebral fractures or 1 moderate vertebral fracture.	Zolendronate 5mg/year vs. Placebo N=323 N(ZL)=163 N(PL)=160	Morphometric Vertebral fracture	3 years (n.r)	<u>Morphometric vertebral fractures:</u> n(ZL)=10; n (PL) = 19 RR (95%CI) = 0,48 (0,24-1,0)
Masud 2009	HIP study	Women aged 70-100 years; BMD $\leq 2,5$ SD; ≥ 1 vertebral fractures at baseline	Risedronate 2,5mg/day or 5,0mg/day vs. Placebo N(RI)=1090 N(PL)=566	Hip fractures	3 years (n.r)	<u>Hip Fractures:</u> n(RI)= 41; N (PL)=42 RR(95%CI)=0,54(0,32-0,91)
Siris 2007	Four Phase III Risedronate Trials: BMD-MN; BMD-NA;	Osteopenic post-menopausal women; 1>BMD>2,5 SD; without	Risedronate 5mg vs. Placebo N=620 N(RI)=311 N(PL)= 309	Morphometric vertebral fractures; osteoporosis related non-vertebral	3years (n.r)	<u>Vertebral fractures:</u> Cumulative Incidence(RI)=1,8%; Cumulative Incidence (PL)=4,2% RR(95%CI)=0,44(0,11-1,78)

	VERT-MN; VERT-NA	fractures at baseline		fractures		Non-vertebral fractures: Cumulative Incidence(RI)=0,4%; Cumulative Incidence (PL)=5,4% RR(95%CI)=0,09(0,01-0,71)
--	---------------------	--------------------------	--	-----------	--	--

ZL- zolendronate; RI- risedronate; PL - Placebo; Vs. - versus; CI - confidence Interval;
HORIZON-PFT - Health Outcome and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture trial; HORIZON-RFT- Health Outcome and Reduced Incidence with Zolendronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial; BMD-MN - BMD Multinational; BMD-NA - BMD North America; VERT-MN - Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- Multinational; VERT-NA - Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-North America; FIT - Fracture Intervention Trial; FLEX - FIT Long Term Extension Trial; HIP-Hip Intervention Program

Other outcomes

From the twenty seven studies included, eleven also analyzed other secondary adverse outcomes (Table 7). Moreover, nine of the other studies included only analyzed secondary adverse events instead of the incidence of fractures (Table 8).

From the eleven studies that reported secondary adverse outcomes, apart from fractures, seven of them studied oral bisphosphonates (alendronate, risedronate and ibandronate) and the secondary adverse outcomes reported were gastrointestinal (GI) events such as upper GI irritation, dyspepsia, gastritis and esophagitis. However, all the studies reported similar rates of these events in the treatment and in the placebo group, without statistical significance differences. The studies that used risedronate (19, 20) reported other serious adverse effects like cardiovascular events (e.g. myocardial infarction) or cancer but overall the incidence of these effects in both treatment groups was similar. The other four studies used intravenous zolendronate (12, 18, 24, 26) and the most reported secondary adverse effects were influenza-like symptoms, myalgia, athralgia, headache, etc. These effects were mostly post-dose symptoms, were resolved within three days after the drug infusion and were more frequent in the zolendronate groups of these studies. Two of these studies (12, 18) also reported an increase in serum creatinine but this increase was small and it was similar in both treatment groups.

The outcomes from the other remaining nine studies, that didn't assess fracture risk, were atrial fibrillation and flutter, myocardial infarction, ischemic stroke, venous thromboembolism, musculoskeletal pain and long-term renal safety. In terms of atrial fibrillation (29-32) the Abrahamsen study (29) concluded that although it seemed to be an association between the use of oral bisphosphonates and the risk of atrial fibrillation (AF), the patients that took an oral bisphosphonate were already at increased risk of atrial fibrillation due to other comorbidities. The Bunch study (30) wasn't able to find an association between AF and bisphosphonate therapy. The Heckbert study (31) concluded that the risk of AF was greater in patients exposed to alendronate than in the patients who never used

bisphosphonates. Finally, the Sorensen study (32) didn't find any evidence of increased risk of AF and flutter connected to bisphosphonate use (alendronate).

Venous thromboembolism (TVE) was the primary outcome reported in two studies. (33, 34) The Breart study (33) observed an increased incidence of TVE in osteoporotic patients. However, neither Breart nor Lamberg studies (33, 34) found any evidence that connects the use of oral bisphosphonates with the risk o VTE.

The primary outcome of the Caplan study (35) was musculoskeletal pain related do bisphosphonate use. This cohort study found no statistically increased incidence of musculoskeletal pain in the patients exposed to bisphosphonates.

Christensen study (35) found no evidence of an association between oral bisphosphonate use and ischemic stroke. The Abrahamsen study (29), apart from AF, also reported ischemic stroke events but the rates were not significantly different in bisphosphonate exposed patients.

Finally, the Boonen study (37) assessed the renal effects of zolendronic acid in osteoporotic postmenopausal women. The results of this study indicate that annual infusions of zolendronic acid may lead to transient, short-term increases in serum creatinine, but this is not associated with long-term detrimental effects in postmenopausal women with normal renal function at baseline.

Table 7 Studies that also reported secondary adverse outcomes.

Author, year	Secondary adverse outcomes
Black, 1996	Dyspepsia; Abdominal pain; Nausea; Acid regurgitation reflux; Gastritis; Gastric ulcer; Other esophageal; Peptic ulcer.
Black, 2007	Increase in serum creatinine; pyrexia; myalgia; influenza-like symptoms; headache; arthralgia; atrial fibrillation; stroke; myocardial infarction;
Boonen, 2010	Death; Pyrexia; myalgia; influenza-like illness; Back pain; athralgia; Urinary Tract Infection; Hypertension; pain in extremity; nasopharyngitis; constipation; osteoarthritis; headache; nausea; dizziness; cataract; diarrhea; peripheral edema; anemia; depression; bronchitis; shoulder pain; fatigue; pneumonia; bone pain; chills; Fall; atrial fibrillation; increase in serum creatinine;
Chestnut III, 2004	Duodenal ulcer; dyspepsia; belching; gastritis; gastroenteritis; GI pain; nausea; esophageal ulcer; esophageal stenosis; esophagitis; stomach ulcer; vomiting.
Cummings, 1998	<u>Upper GI events:</u> dyspepsia; abdominal pain; gastritis; esophagitis; duodenitis;
Harris, 1999	<u>Upper GI events:</u> dyspepsia; abdominal pain; gastritis; esophagitis; duodenitis;
Hwag, 2010	Acute-phase reaction symptoms: arthralgia; myalgia; malaise; headache; pyrexia
Lieberman, 1995	Upper GI irritation; abdominal pain; musculoskeletal pain; nausea; dyspepsia; constipation; diarrhea.

Lyles, 2007	Increase in serum creatinine; myalgia; arthralgia; Pyrexia; atrial fibrillation; stroke; myocardial infarction.
McClung, 2001	Serious adverse events***; Abdominal pain; dyspepsia; esophagitis; esophageal ulcer;
Reginster, 2000	<u>Serious AE***</u> : Cardiovascular; traumatic bone fracture; atraumatic bone fracture; cancer; <u>Upper GI AE</u> : Abdominal pain; dyspepsia; esophagitis; gastritis; stomach ulcer; esophageal ulcer; duodenal

AE- adverse effects; GI-Gastro intestinal.

*** Serious adverse events included all events that were life-threatening, fatal, permanently disabling, required intervention to prevent permanent impairment or led to hospitalization, and included all cancers or cases of overdose.

Table 8 studies that only analyzed secondary adverse outcomes.

Author, year	Study design	Secondary adverse outcomes
Abrahamsen, 2009	Cohort	Atrial fibrillation, ischemic stroke and myocardial infarction.
Bunch, 2009	Cohort	Atrial fibrillation, myocardial infarction and death.
Heckbert, 2008	Case-control	Atrial fibrillation
Sorensen, 2008	Case-control	Atrial fibrillation and flutter.
Breart, 2009	Cohort	Venous thromboembolism
Lamberg, 2009	Case-control	Venous thromboembolism
Caplan, 2009	Cohort	Musculoskeletal pain
Christensen, 2010	Case-control	Ischemic stroke
Boonen, 2008	Randomized, double-blind, clinical trial	Long-term renal safety

Discussion

In this study whose aim was to systematically assess bisphosphonates-related adverse events, with particular emphasis on fracture incidence, the results of the meta-analyses suggest a significantly decreased risk of vertebral (OR= 0.57 95%CI 0.51 to 0.63), non-vertebral (OR= 0.78 95% CI 0.69 to 0.87) and hip osteoporotic fractures (OR= 0.67 95% CI 0.56 to 0.80). However, evidence from observational studies suggests a possible

bisphosphonates two times increased risk of femoral atypical fractures (OR= 2.23 95% CI 1.95 to 2.54). Caution should be taken in interpreting this result since it's based in a small number of studies and should be confirmed by additional experimental and observational studies.

The mechanism underlying this possible effect of Bisphosphonates has been described as related to their mode of action that may lead to a delay in the repair of naturally occurring stress fractures although the exact mechanism is unknown. (8) Since bisphosphonates reduce bone turnover microcracks may accumulate over time making the bone more susceptible to these atypical fractures. (23)

Regarding other bisphosphonates related adverse outcomes, none of the studies reported a significantly increased risk of GI events, although this is a well know described adverse event of bisphosphonates. This result may be due to the fact that during the studies bisphosphonates were carefully taken according to administration instructions. (11,15) Therefore bisphosphonates known risk of upper gastrointestinal problems is reduced when they are administered appropriately.

The studies included in this review also concluded that, although there seemed to be as association between bisphosphonate use and AF, it's more likely that this effect may be due to other comorbidities and patient risk factors. Another systematic review on Bisphosphonates risk of AF concluded that the heterogeneity of the existing evidence, as well as the paucity of information on some of the agents, precludes any definite evidence on the exact nature of this risk. (38) The two studies that reported TVE didn't find any evidence linking bisphosphonate use to an increase in the risk of developing TVE. (33, 34) Although in the Breart study this effect seemed to be associated to bisphosphonate use, in the end the authors concluded that this it was probably related to the osteoporotic disease itself and its comorbidities rather than to bisphosphonate use. (33) The Caplan study didn't find a statistically increased incidence of musculoskeletal pain in the patients exposed to bisphosphonates concluding that this effect may not be associated to bisphosphonate discontinuation and the Christensen study also didn't find any evidence that suggests an increase in the risk of ischemic stroke associated to bisphosphonate use. (35, 36)

Finally, regarding to renal adverse events, since bisphosphonates are mostly excreted unchanged in the urine (despite bone storage), they seem to affect renal function. Even though, the Boonen study demonstrated that annual infusions of zoledronic acid may lead to transient, short-term increases in serum creatinine, this increase wasn't associated to long-term detrimental effects in the renal function of postmenopausal women with normal renal function at baseline. It was also noted that if the drug was infused during a fifteen minute period, the peak of zoledronic acid would be lowered without affecting the level of drug exposure, leading to less adverse effects on renal function. (37)

Our meta-analysis has several limitations. We only searched Medline, so we might have failed to indentify studies indexed in EMBASE or Cochrane Library. There was a lot of heterogeneity in the study designs, in particularly in the study duration which varied between 2 years and 9 years, in the way the outcomes were assessed which differed from radiographs

evaluation to hospital records consultation, the exposure duration that varied from 1 to 3 years, the number and the baseline characteristics of the patients enrolled in the studies, the route of administration of bisphosphonates used (oral or intravenous) among others. This methodological and clinical heterogeneity may have hampered definite evidence from some pooled results.

Clinical trials might be underpowered to detect rare and/or long term adverse events like atypical fractures. Therefore, the pooled analysis of this outcome was only based on data from observational studies, and agents such as alendronate, risedronate and etidronate. Potential biases and residual confounding have to be considered and the results should be confirmed by additional well designed studies and a broad representation of the population at-risk.

Conclusion

Although the risk-benefit profile of bisphosphonates use in preventing osteoporosis fractures is clearly favourable, particularly in post-menopausal women, our findings suggest a potential risk of atypical fractures. Current available published evidence is insufficient to support an increased risk of other adverse outcomes such as AF, TVE, ischemic stroke and musculoskeletal pain. This evidence suggests that the GI events related to bisphosphonate use may be prevented if bisphosphonates are administered correctly. Regarding adverse renal events, although current publications suggest that the risk of renal dysfunction wasn't associated to long-term detrimental effects in postmenopausal women with normal renal function at baseline, the risk is less clear in patients with renal disease.

Physicians and patients who use bisphosphonates should remain vigilant for any adverse events and report them to national pharmacovigilance centres. A rigorous monitoring for these outcomes should also be implemented in future studies; to help clarify the apparent safety profile of this drug class and assist doctors in making balanced treatment decisions on the basis of an individual's benefits and risks.

Bibliography

1. George, M. H. Francisco, Direcção geral de saúde: circular informativa, Nº: 12/DSCS/DPCD/DSQC, Abril 2008. Available at <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009644.pdf> Accessed October, 2011.
2. *Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in post menopausal women (amended)*, National Institute for health and clinical excellence, October 2008 (amended January 2010 and January 2011) p. 8-9. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf> Accessed September, 2011.
3. Mcclung, Michael. *Bisphosphonates*. Arq Bras Endocrinol Metab, Vol.50, n.4, Agosto 2006, pp.738-741.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *AM J Med*. 1997 August 18;103(2A):12S-17S.
5. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2009.
6. Tavares, Viviana, *et al.* Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose, órgão oficial da sociedade portuguesa de reumatologia - acta reum Port. 2007; 32 :45-59.
7. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level: summary meeting report. Available at <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Accessed May, 2012.
8. Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fractures. EMAA/288359/2011. 2011 April 14. Available at <http://www.ema.europa.eu>. Accessed May, 2012.
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1227-31.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
11. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1535-4.


12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3; 356(18):1809-22.
13. Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):265-74.
14. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9.
15. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82.
16. Harris ST, Watts NB, Gernant HK, Mckeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 October 13;282(14):1344-51.
17. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30;333(22):1437-43.
18. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:nihpa40967.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):333-40.
20. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91.
21. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5258-65.
22. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011 Feb 23;305(8):783-9.
23. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1728-37.
24. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture

- prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Feb;58(2):292-9.
25. Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009 Sep;24(9):1544-51.
 26. Hwang JS, Chin LS, Chen JF, Yang TS, Chen PQ, Tsai KS, Leung PC. The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2011 May;29(3):328-33.
 27. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2009;4:445-9.
 28. Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):681-6.
 29. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med.* 2009 May;265(5):581-92.
 30. Bunch TJ, Anderson JL, May HT, Muhlestein JB, Horne BD, Crandall BG, et al. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009 Mar 15;103(6):824-8.
 31. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 28;168(8):826-31.
 32. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008 Apr 12;336(7648):813-6.
 33. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1181-7.
 34. Lamberg AL, Horvath-Puho E, Christensen S, Sørensen HT. Use of oral bisphosphonates and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 2010 Nov;21(11):1911-7.
 35. Caplan L, Pittman CB, Zeringue AL, Scherrer JF, Wehmeier KR, Cunningham FE, Eisen SA, McDonald JR. An observational study of musculoskeletal pain among patients receiving bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2010 Apr;85(4):341-8.
 36. Christensen S, Mehnert F, Chapurlat RD, Baron JA, Sørensen HT. Oral bisphosphonates and risk of ischemic stroke: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2011 Jun;22(6):1773-9.
 37. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(5):641-8.

38. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(3):219-28.

Anexos


Anexo 1: Documento do COMPAMID



Governo dos Açores
SECRETARIA REGIONAL DO TRABALHO E SOLIDARIEDADE SOCIAL


BOLETIM do COMPAMID

Complemento para a
Aquisição de Medicamentos
pelos Idosos




Governo dos Açores
SECRETARIA REGIONAL DO TRABALHO E SOLIDARIEDADE SOCIAL

Este Boletim é pessoal e intransmissível.
Válido por um ano (de Maio a Abril).



Governo dos Açores
SECRETARIA REGIONAL DO TRABALHO E SOLIDARIEDADE SOCIAL

DATA DA AQUISIÇÃO	A PREENCHER PELA FARMÁCIA		A PREENCHER PELOS SERVIÇOS DA SEGURANÇA SOCIAL	
	IDENTIFICAÇÃO DA FARMÁCIA	VALOR DA AQUISIÇÃO	COMPROVATIVO DO PAGAMENTO DO REEMBOLSO	SALDO REMANESCENTE <small>SALDO INICIAL + 50% RIMB.S.A.</small>
	saldo	2011	<i>Sireta</i>	254,63
27/11/11	F.F.P. Q	36,91	<i>Sireta</i>	319,72
31/11/11	" Q	44,80	<i>Amélia</i>	
31/11/11	" Q	14,44	<i>Amélia</i>	158,48
31/11/11	" Q	13,18	<i>Sireta</i>	
31/11/11	" Q	40,10	<i>Sireta</i>	104,20€



Governo dos Açores
SECRETARIA REGIONAL DO TRABALHO E SOLIDARIEDADE SOCIAL

DATA DA AQUISIÇÃO	A PREENCHER PELA FARMÁCIA		A PREENCHER PELOS SERVIÇOS DA SEGURANÇA SOCIAL	
	IDENTIFICAÇÃO DA FARMÁCIA	VALOR DA AQUISIÇÃO	COMPROVATIVO DO PAGAMENTO DO REEMBOLSO	SALDO REMANESCENTE
21/10/12	FIP B	21,68	<i>Sireta</i>	
21/10/12	FIP B	25,02	<i>Sireta</i>	57,50€
29/10/12	FIP B	30,63	<i>Am</i>	27,07
21/11/12	" Q	20,91	<i>Am</i>	6,90

Anexo 2: Encomendas diárias da Farmácia da Misericórdia da Povoação.

Pedido	Hora de chegada
Até às 12:00	14:30
Até às 16:00	18:30
Ao final do dia	10:30 Do dia seguinte

Anexo 3: Marcação de preços de venda ao público




PVP= PVF X Fator de ponderação (margem de comercialização e IVA)

PVP: Preço de Venda ao Público

PVF: Preço de custo para a farmácia

O Fator de ponderação varia consoante o tipo de produto e o IVA a que este está sujeito.

Anexo 4: Receita eletrónica materializada (modelo)

Receita Médica Nº (código de barras)		(local de prescrição) (código de barras)	 <p>REGIÃO AUTÓNOMA DOS AÇORES SECRETARIA REGIONAL DA SAÚDE Serviço Regional de Saúde</p>					
Utente: (código de barras n.º utente)								
Telefone:	R.C.:							
Entidade Responsável:								
N.º de Beneficiário: (código de barras n.º benef)								
Cédula Profissional Código de barras do Prescritor	(nome profissional) Especialidade: Telefone:							
Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem		N.º Externo	Identificação Óptica					
1								
2								
3								
4								
Assinatura do médico prescriptor		<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</td> </tr> </table>		1	2	3	4	Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico
1	2	3	4	Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico				
		Assinatura do Médico Prescriptor _____						
Data: aa-mm-dd		<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>Não Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</td> </tr> </table>		1	2	3	4	Não Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico
1	2	3	4	Não Autoriza o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico				
VALIDADE: n dias/meses		Assinatura do Médico Prescriptor _____						
								

Anexo 5: Receita manual (modelo)

RECEITA MÉDICA (código de barras)		Local da Prescrição (código de barras)		LOGOTIPO REGIAO AUTÓNOMA DOS AÇORES	
Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de beneficiário:					
Médico: (código de barras)		Nome: Especialidade: Contacto telefónico:			
R/Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem			N.º	Extensão	Ident. óptica
1)..... Posologia
2)..... Posologia
3)..... Posologia
4)..... Posologia
Assinatura do médico prescriptor:			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor:.....		
Data:/..../.....			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor:.....		
Validade: 30 DIAS					

Anexo 6: Portarias / Despachos em vigor

- *Despacho n.º 12459/2010* (Doença de Alzheimer).
- *Despacho n.º 21094/2009* (Carbonato de Lítio).
- *Despacho n.º 1234/2007* (Doença Inflamatória Intestinal).
- *Despacho n.º 14123/2009* (Artrite/Ledertrexato).
- *Despacho n.º 4521/2001* (Paramiloidose).
- *Despacho n.º 11387-A/2003* (Lúpus/Hemofilia/Hemoglobinopatias).
- *Despacho n.º 10279/2008* (Dor Crónica Oncológica).
- *Despacho n.º 10280/2008* (Dor Crónica Não Oncológica).
- *Despacho n.º 10910/2009* (Infertilidade).
- Decreto Legislativo Regional n.º 17/96/A (Toxicoddependência - os medicamentos á base de naltrexona são comparticipados a 50%).
- *Despacho n.º 478/2009* (este Despacho Regional “altera” a aplicação do Despachos referentes à Doença de Alzheimer e à Doença Inflamatória Intestinal, mencionados anteriormente, no sentido em que estes despachos não são aplicados obrigatoriamente em receitas por médicos especialistas).

Anexo 7: Declaração de Pensionista.

Declaração Anual de Rendimentos do Pensionista

Regime especial de Comparticipação de Medicamentos

IDENTIFICAÇÃO DO PENSIONISTA Nome Completo: Amâncio Teixeira Pereira Nº de Pensionista: 10320843333 Nº de Cartão de Utente: 697310882 Nº de Identificação Fiscal: 175944660
--


Declaro que no ano anterior não auferi rendimento ilíquido, apurado para efeitos de IRS, de valor superior a 14 vezes o salário mínimo nacional.

Autorizo que os serviços confirmem à Secretaria Regional dos Assuntos Sociais a veracidade da presente declaração.

Tomei conhecimento de que devo comunicar de imediato, quaisquer alterações da informação prestada.

As declarações prestadas correspondem á verdade e não omitem qualquer informação relevante.

Povoação, 28 de Fevereiro de 2012

 Amâncio Teixeira Pereira
(assinatura do pensionista conforme Bilhete de Identidade)

AS FALSAS DECLARAÇÕES SÃO PUNIDAS NOS TERMOS DA LEI

Anexo 8: Situações passíveis de automedicação

De acordo com o *Despacho nº2245/2003, de 16 de Janeiro*, é possível recorrer à automedicação nas seguintes situações:

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	Diarreia; hemorroidas (diagnóstico confirmado);pirose, enfartamento, flatulência; obstipação; vômitos, enjoo do movimento; higiene oral e da orofaringe; endoparasitoses intestinais; estomatites (excluindo as graves) e gengivites; odontalgias
Respiratório	Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; odinofagia, faringite (excluindo a amigdalite); rinite e congestão nasal; tosse e rouquidão.
Cutâneo	Queimaduras de 1º grau, incluindo as solares, verrugas, acne ligeiro a moderado; desinfecção e higiene da pele e mucosas; micoses interdigitais; ectoparasitoses; picadas de insetos; <i>ptiriase capitis</i> (caspa); herpes labial; feridas superficiais; dermatite da fralda, seborreia; alopecia; calos e calosidades; frieiras
Nervoso/psique	Cefaleias ligeiras a moderadas
Muscular/ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas; contusões; dores pós-traumáticas
Geral	Febre (<3 dias); estados de astenia de causa identificada; prevenção de avitaminoses
Ocular	Hiposecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias
Ginecológico	Dismenorreia primária; contraceção de emergência; métodos contraceptivos de barreira e químicos; higiene vaginal
Vascular	Síndrome varicosa- terapêutica tópica adjuvante

Anexo 9: Fatores para o cálculo dos honorários de manipulação e fórmula para cálculo do PVP do manipulado.

Unidade	Fator
Quilograma	1,3
Hectograma	1,6
Decagrama	1,9
Gramas	2,2
Decigramas	2,5
Centigramas	2,8

$$\text{PVP} = (\text{Valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{Valor do IVA à taxa em vigor}$$