

MESTRADO

TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Estudo sobre a preparação e estabilidade de medicamentos manipulados nos serviços farmacêuticos hospitalares

José Carlos Maduro

M

2019





MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

JOSÉ CARLOS GONÇALVES MADURO

**ESTUDO SOBRE A PREPARAÇÃO E ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS
MANIPULADOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES**

Dissertação do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre em Tecnologia
Farmacêutica

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor Paulo Costa e Professor
Doutor Domingos Ferreira

SETEMBRO/2019

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO
APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA
DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos orientadores Professor Doutor Paulo Costa e Professor Doutor Domingos Ferreira a transmissão de conhecimentos, paciência e incentivo não somente durante a realização desta dissertação, mas também ao longo do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica.

Gostaria de agradecer ao Dr. João Campos da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela partilha de ideias e conhecimentos.

Gostaria de agradecer à Dra. Renata Barbosa do Centro Hospitalar São João, pela sua disponibilidade, amabilidade e opinião profissional.

Gostaria também de agradecer a todos os colegas farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos hospitalares que responderam ao questionário, pois sem o vosso contributo não seria possível realizar este trabalho.

À minha família, amigos e colegas.

À Rita pelo apoio e paciência.

Aos meus filhos, Maria Francisca e Manuel.

ÍNDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Normas ICH.....	4
1.2	Tipos de estabilidade.....	5
1.2.1	Estabilidade química.....	6
1.2.2	Estabilidade física.....	6
1.2.3	Estabilidade microbiológica	7
1.2.4	Estabilidade toxicológica	7
1.2.5	Estabilidade terapêutica	8
1.3	Fatores que afetam a estabilidade.....	8
1.3.1	Temperatura.....	8
1.3.2	Humidade	8
1.3.3	Luz	9
1.3.4	pH.....	9
1.3.5	Gases atmosféricos	9
1.3.6	Material de acondicionamento	9
1.4	Estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos	12
1.5	Tipos de estudos de estabilidade.....	14
1.5.1	Estudo de estabilidade na fase de pré-formulação	14
1.5.2	Estudo de estabilidade na fase de desenvolvimento.....	14
1.5.3	Teste de degradação forçada	14
1.5.4	Teste de fotoestabilidade.....	16
1.5.5	Estudo de estabilidade na fase de comercialização.....	16
1.6	Ensaio a realizar	17
2	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS.....	19
2.1	Estudos de estabilidade em contexto de farmácia hospitalar	22
2.2	Protocolo de estabilidade para medicamentos hospitalares.....	23
3	PREPARAÇÃO E ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES	26
3.1	Objetivos	26
3.2	Materiais e Métodos	26
3.3	Procedimentos.....	27
3.4	Análise estatística.....	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1	Zona geográfica a que pertence o Hospital	28
4.2	Classificação do hospital quanto ao regime de propriedade	28
4.3	Caracterização dos Serviços Farmacêuticos	29
4.3.1	Número de Farmacêuticos nos Serviços Farmacêuticos	29
4.3.2	Número de TSDT – ramo farmácia	30

4.4	Preparação de medicamentos manipulados	32
4.5	Razões para não prepararem medicamentos manipulados	33
4.6	Número de profissionais apenas adstritos à área da manipulação	34
4.7	Tipificação dos hospitais em relação ao número de medicamentos manipulados preparados	36
4.8	Tipo de medicamentos manipulados preparados.....	39
4.9	Especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados	40
4.10	Atividades dos Serviços Farmacêuticos.....	41
4.11	Implementação de um sistema de gestão da qualidade	43
4.12	Sistema informático que permite tratar/arquivar documentação.....	44
4.13	Ensaio de Controlo da Qualidade	45
4.14	Formação específica sobre preparações magistrais	47
4.15	Protocolos sobre as metodologias utilizadas no controlo de qualidade.....	49
4.16	Protocolos utilizados nos estudos de estabilidade	50
4.17	Partilha de informações sobre condições de conservação e prazo de utilização.	51
4.18	Reembalagem é considerado manipulação?	52
4.19	Determinação do prazo de utilização e condições de armazenamento dos medicamentos manipulados.....	53
4.20	Ensaio de Estabilidade	55
5	PERSPETIVA DE DOIS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES EUROPEUS	56
5.1	Centro Hospitalar Universitário de Nice	56
5.2	Hospital Universitário de Genebra	56
5.3	Número de Profissionais nos Serviços Farmacêuticos	57
5.4	Medicamentos Manipulados	58
5.5	Principais Formas Farmacêuticas produzidas.....	59
5.6	Especialidades médicas que mais prescrevem manipulados.....	60
5.7	Ensaio de Controlo da Qualidade	60
5.8	Ensaio de Estabilidade	61
6	CONCLUSÕES.....	62
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
8	ANEXOS.....	67

INDICE DE TABELAS

Tabela I: <i>Guidelines</i> sobre estabilidade desenvolvidas pelo ICH.	5
Tabela II: Critérios sugeridos pela OMS para a classificação das zonas climáticas e respetivas condições de teste recomendadas (16).	13
Tabela III: Condições de <i>stress</i> para a realização do teste de degradação forçada.	15
Tabela IV: Estudo de estabilidade para cada condição de armazenamento.	18
Tabela V: Regras gerais para a atribuição do prazo de utilização; adaptado do FGP e da USP.	20
Tabela VI: Ensaaios não destrutivos a realizar segundo a forma farmacêutica (39).	21
Tabela VII: Análise descritiva do número de Farmacêuticos e TSDT nos hospitais estudados.	31
Tabela VIII: Relação entre o número de profissionais adstritos à farmacotecnia e o número de manipulados produzidos.	39
Tabela IX: Número de profissionais nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Nice em França e no Centro Hospitalar Universitário de Genebra na Suíça.	57
Tabela X: Número de medicamentos manipulados produzidos no hospital de Nice em 2018.	58
Tabela XI: Principais Formas Farmacêuticas produzidas.	59
Tabela XII: Especialidades médicas que prescrevem mais manipulados nos Serviços Farmacêuticos de Nice e Genebra.	60

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Polímeros mais utilizados como recipientes e fechos de matéria plástica para uso farmacêutico (FP 9 - 3.2.2. Recipientes e fechos de matéria plástica para uso farmacêutico).	11
Figura 2: Distribuição geográfica das zonas climáticas (adaptado de Q1 Scientific, ICH <i>Requirements for Pharmaceutical</i> , - consultado em 13 de abril de 2019).	13
Figura 3: Número de questionários enviados <i>versus</i> o número de questionários respondidos.	27
Figura 4: Zona geográfica a que pertence o hospital.	28
Figura 5: Classificação do hospital segundo o regime de propriedade.....	29
Figura 6: Número de farmacêuticos por hospital.....	30
Figura 7: Número de TSDT- ramo farmácia por hospital.....	30
Figura 8: Frequência de profissionais (Farmacêuticos/TSDT) nos Serviços Farmacêuticos.	32
Figura 9: Preparação (sim/não) de medicamentos manipulados nos hospitais estudados.	32
Figura 10: Hospitais que não preparam medicamentos manipulados em função do regime de propriedade.....	33
Figura 11: Razões para não prepararem medicamentos manipulados.....	34
Figura 12: Número de profissionais alocados à farmacotecnia por hospital.	35
Figura 13: Hospitais com maior número de profissionais adstritos à área da manipulação.	36
Figura 14: Tipificação dos hospitais em relação ao número de medicamentos manipulados preparados no ano transato (2018).....	36
Figura 15: Hospitais com preparação de medicamentos manipulados em número superior a 1000 unidades/ano.....	37
Figura 16: Hospitais com maior e menor preparação de medicamentos manipulados por região.	38
Figura 17: Formas farmacêuticas produzidas pelos Serviços Farmacêuticos dos hospitais estudados.	40
Figura 18: Especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados.	41
Figura 19: Atividades dos Serviços Farmacêuticos.....	42
Figura 20: Atividades dos Serviços Farmacêuticos consoante o regime de propriedade do hospital.	43

Figura 21: Hospitais com implementação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ).	44
Figura 22: Sistema informático para tratar/arquivar documentação.	45
Figura 23: Ensaio de controlo da qualidade mais realizados pelos Serviços Farmacêuticos dos hospitais estudados.	46
Figura 24: Serviços farmacêuticos (SF) que preparam soluções estéreis <i>versus</i> realização de ensaios de esterilidade.	47
Figura 25: Realização de formações específicas dos profissionais da farmacotecnia.	48
Figura 26: Principais tipos de ações de formação.	48
Figura 27: Origem das formações externas.	49
Figura 28: Existência de protocolos sobre as metodologias utilizadas no controlo da qualidade.	50
Figura 29: Protocolos sobre as metodologias utilizadas nos estudos de estabilidade.	50
Figura 30: Resposta sobre partilha de informação com outros profissionais sobre as condições de conservação e o prazo de utilização.	51
Figura 31: Normas que garantam o cumprimento do prazo de utilização após a primeira abertura.	52
Figura 32: Reembalagem é considerado manipulação? Respostas (sim/não) dos SF.	53
Figura 33: Referências bibliográficas para determinar o prazo utilização e as condições de armazenamento.	54
Figura 34: Utilização de outras referências bibliográficas.	54
Figura 35: Estabelecimentos hospitalares que realizam ensaios de estabilidade para os medicamentos manipulados.	55
Figura 36: Número de medicamentos manipulados produzidos em 2018 no hospital CHU de Genebra.	58
Figura 37: Profissionais afetos à área da manipulação nos hospitais referidos.	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIM- Autorização de Introdução no Mercado
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APFH- Associação Portuguesa de farmacêuticos hospitalares
BPF- Boas Práticas de Fabrico
CHU- Centro Hospitalar Universitário
EVA- Copolímeros de etileno e de acetato de vinilo
FF- Formas Farmacêuticas
FFUL- Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
FGP- Formulário Galénico Português
FP 9- Farmacopeia Portuguesa 9
HPLC-UV- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detetor ultravioleta
HR- Humidade Relativa
ICH- Conselho Internacional de Harmonização
IF- Indústria Farmacêutica
INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LEF- Laboratório de Estudos Farmacêuticos
OF- Ordem dos Farmacêuticos
OMS- Organização Mundial de Saúde
PE- Polietileno
PET- Politereftalato de Etileno
PP- Polipropileno
PVC - Cloreto de Polivinilo
SEFH- Sociedade Espanhola de Farmacêuticos Hospitalares
SF- Serviços Farmacêuticos
SGQ- Sistema de Gestão da Qualidade
SOP's- Standard Operational Procedure (Procedimentos Operacionais Padrão)
T₀- Temperatura inicial
TSDT- Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica- Farmácia
USP- United States Pharmacopeia (Farmacopeia Americana)
UV- Detetor de Ultravioleta
UVB- Raios Ultravioleta B

RESUMO

Introdução: A estabilidade do medicamento deve ser garantida de forma a evitar situações que comprometam a segurança e efetividade terapêutica. Nos medicamentos industrializados realizam-se estudos de estabilidade a fim de comprovar a estabilidade, determinar o prazo de validade e as condições de armazenamento, segundo normas internacionais ICH. Para medicamentos manipulados produzidos em farmácia comunitária ou hospitalar não é obrigatório a realização destes estudos de estabilidade, sendo, contudo, necessário garantir a estabilidade do medicamento. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo identificar que tipos de manipulados são produzidos em farmácia hospitalar, como são estabelecidos os prazos de utilização e as condições de armazenamento, se realizam ensaios de estabilidade, e em caso afirmativo, que ensaios são realizados. **Métodos:** Desenvolvimento e envio de um questionário eletrónico sobre a produção de medicamentos manipulados, determinação da estabilidade e ensaios de estabilidade, a 93 Serviços Farmacêuticos hospitalares Portugueses. Foi também enviado um questionário com as perguntas mais pertinentes a 12 Serviços Farmacêuticos hospitalares Europeus. **Resultados:** Responderam ao questionário eletrónico 58 Serviços Farmacêuticos hospitalares Portugueses, obtendo-se uma taxa de resposta de 62.36%. Obtiveram-se respostas de hospitais de todas as zonas geográficas sendo que a região Norte teve o maior número de respostas 43%, Lisboa e Vale do Tejo 27%, a região Centro com 15%, Alentejo com 9%. A taxa de resposta foi maior para os hospitais do setor público (60%), seguido do setor privado com (28%) e dos hospitais em regime parceria público-privada (10%). A maioria dos hospitais (69%) preparam medicamentos manipulados, contra uma minoria (31%) que diz não preparar. As formas farmacêuticas mais produzidas foram as soluções e suspensões, seguidas das preparações semissólidas como pomadas e cremes, mas também pós/granulados, colírios e soluções injetáveis. Além da preparação de medicamentos manipulados a reembalagem de formas farmacêuticas sólidas, e a manipulação de citotóxicos são as 3 atividades mais realizadas pelos Serviços Farmacêuticos. Quanto à existência de um sistema de gestão de qualidade, 25% dos hospitais que preparam manipulados não têm implementado um sistema deste tipo. Os ensaios de controlo da qualidade mais realizados são a verificação das características organoléticas, a determinação do pH, a verificação do volume/massa final e a verificação do fecho do material de acondicionamento. Para determinar o prazo de utilização e condições de armazenamento, 35 Serviços Farmacêuticos (SF) utilizam as indicações do Formulário Galénico Português, 21 SF mencionam que utilizam as indicações da Farmacopeia Americana e 18 estabelecimentos utilizam outras fontes bibliográficas. Nenhum

estabelecimento hospitalar realiza ensaios de estabilidade. Dos 12 questionários enviados a Serviços Farmacêuticos europeus, obtiveram-se 2 respostas: Centro Hospitalar Universitário de Nice em França, e do Hospital Universitário de Genebra na Suíça. Nestes dois estabelecimentos hospitalares preparam-se manipulados e no Hospital Universitário de Genebra realizam-se ensaios de estabilidade.

Conclusão: Com este estudo verifica-se que a maioria dos hospitais Portugueses preparam medicamentos manipulados, sendo que são os hospitais públicos e sobretudo das regiões junto ao litoral os que mais preparam. As razões indicadas para a não preparação são essencialmente a falta de condições físicas e/ou humanas. Nos Serviços Farmacêuticos hospitalares portugueses não se realizam ensaios de estabilidade aos medicamentos manipulados. Por outro lado, os Serviços Farmacêuticos do Hospital Universitário de Nice, e do Hospital Universitário Genebra também preparam medicamentos manipulados, em grande quantidade e o Centro Hospitalar Universitário de Genebra realiza ensaios de estabilidade em tempo real.

Palavras-chave: Estabilidade de medicamentos; estudos de estabilidade; medicamentos manipulados; Serviços Farmacêuticos hospitalares.

ABSTRACT

Introduction: The stability of the medicinal product must be guaranteed to avoid situations that compromise the safety and therapeutic effectiveness. In industrialized medicines, stability studies are performed in order to confirm the stability, to obtain the expiration date and the storage conditions, according to international ICH standards. For compounded medication produced in community or hospital pharmacies is not required to perform this stability study, but it is necessary to ensure the stability of the medicine.

Objective: This study was aimed at the identification of which types of drugs compounding are produced in a hospital pharmacy, how are assumed the terms of use and the storage conditions, if stability tests are performed, and if so, what types of tests are accomplished.

Methods: Development and submission of an electronic questionnaire on the production of compounded medication, stability determination and stability tests, to 93 Portuguese hospital pharmaceutical services. A questionnaire with the most relevant questions was also sent to 12 European hospital pharmaceutical services. Results: 58 Portuguese hospital pharmaceutical services answered the electronic questionnaire, with a response rate of 62.36%. Responses were obtained from hospitals in all geographical areas, with the North having the highest number of responses 43%, Lisbon and Tagus Valley 27%, the Center region 15% and Alentejo 9%. The highest response rate were from the public sector hospitals with (60%), followed by the private sector with (28%), and public-private partnership hospitals (10%). Most hospitals (69%) produce compounded medication, against a minority (31%) that say they do not. The most commonly compounded pharmaceutical dosage forms were solutions and suspensions, followed by semisolid preparations such as ointments and creams, but also powders / granulates, eye drops and injectable solutions. In addition to the preparation of compounded medication, the repacking of solid pharmaceutical dosage forms and cytotoxic manipulation were 3 of the most performed activities by the pharmaceutical services. Referring to the existence of a quality management system, 25% of hospitals that prepare compounded medication have not implemented a system of this type. The most commonly performed quality control assays are organoleptic characteristics, pH determination, final volume / mass verification and closure verification of the packaging material. To determinate the term of use and storage conditions, 35 pharmaceutical services (SF) use the indications from Formulário Galénico Português, 21 SF mention that they use the indications from US Pharmacopeia and 18 establishments use other bibliographic sources. No hospital perform any type of stability tests. From the 12 questionnaires sent to European pharmaceutical services, 2 answers were obtained: Nice University Hospital Center in France, and Geneva University

Hospital in Switzerland. In both hospital establishments compounded medication are prepared and at University Hospital of Geneva stability tests are performed. **Conclusion:** With this study, it can be seen that the majority of Portuguese hospitals produce compounded medication, and it is the public hospitals and especially the ones in the coastal regions that are the major manufactures. The reasons for not preparing compounded medication are essentially the lack of physical and / or human conditions. Portuguese hospital pharmaceutical services do not perform stability tests on compounded medication. On the other hand, the pharmaceutical services of Nice University Hospital and Geneva University Hospital produce compounded medication and in large quantities and The Geneva University Hospital Center conducts stability tests in real time.

Key words: Drug stability; stability studies; compounding; hospital pharmaceutical services.

1 INTRODUÇÃO

A estabilidade de um produto farmacêutico é definida segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a capacidade de um produto farmacêutico em conservar as suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro de limites específicos ao longo do seu prazo de validade e para isso são realizados testes de estabilidade com vista a definir o seu período útil de utilização em condições específicas de embalagem e armazenamento” (1).

A caracterização da estabilidade de um medicamento está regulamentada e os resultados dos ensaios de estabilidade têm que ser apresentados às autoridades competentes quer se trate de uma substância ativa, quer se trate de um produto acabado, contido na embalagem em que o medicamento irá ser comercializado, mas também dos medicamentos que são reconstituídos no momento da dispensa (2).

A autoridade competente em Portugal é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P., abreviadamente designado por INFARMED, que é um instituto público, dotado de autonomia própria. Tem como missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros (3).

Em relação aos medicamentos manipulados, a situação é diferente, a sua utilização não necessita de aprovação pela autoridade do medicamento e geralmente não são feitos estudos de estabilidade. Contudo, devem obedecer a padrões de qualidade, baseados num sistema de boas práticas a observar na preparação destes medicamentos de acordo com as normas e requisitos aprovados pelo INFARMED segundo a portaria nº 594/2004 de 2 de junho.

O interesse pelos medicamentos cuja preparação é realizada em pequena escala, quer em farmácias comunitárias, quer nas farmácias hospitalares, continuam a ocupar um lugar de destaque na terapêutica de determinados grupos de doentes (4). A possibilidade de personalizar a terapêutica para doentes específicos constitui a principal razão para a sua preparação (5).

O Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, define no seu artigo n.º 1 Medicamento Manipulado “*como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a*

responsabilidade de um farmacêutico” (6). O mesmo Decreto-Lei estabelece no seu artigo n.º 4, que “ao preparar um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas por portaria do Ministro da Saúde”.

Sendo a estabilidade um atributo crítico da qualidade, desempenha um papel fundamental no processo de desenvolvimento dos medicamentos. São as condições de estabilidade que ditarão o ambiente para a preparação, armazenamento das matérias-primas, a escolha do material de embalagem, e estipulam um prazo de validade e as condições de armazenamento (7).

Diversos fatores afetam a estabilidade, nomeadamente a temperatura, a humidade, o pH, a luz e a exposição ao oxigénio, por isso devem ser tidos em consideração aquando do desenvolvimento da formulação, armazenamento e embalagem do produto final (2).

Mas também, qualquer alteração no processo de desenvolvimento, fabrico, armazenamento e posterior manipulação pode levar à instabilidade do produto final, por exemplo, a reatividade da substância ativa com o meio ambiente, a interação com todos os constituintes do medicamento, incluindo com excipientes e com a embalagem de acondicionamento (7).

O farmacêutico hospitalar prepara diversos medicamentos, nomeadamente medicamentos estéreis, medicamentos anticancerígenos, antibióticos, por vezes utilizados em unidades de cuidados intensivos, sob a forma de diversas formas farmacêuticas como formulações líquidas orais, soluções injetáveis, colírios, cápsulas e pomadas (8). No entanto, para todos estes medicamentos, o farmacêutico necessita de dados de estabilidade para atribuir um prazo de utilização e determinar as respetivas condições de armazenamento aos medicamentos manipulados.

A necessidade de estudos de estabilidade é assim enorme e este campo de atividade é uma parte da missão dos farmacêuticos, definida nas Boas Práticas de Fabrico (BPF) oficiais, para farmácias que produzam medicamentos manipulados. Estas diretrizes do BPF são similares em muitos países. Por exemplo, nas orientações francesas “*Bonnes Pratiques de Préparation*” (9). Está descrito no capítulo 1 que “o prazo de validade das preparações pode ser determinado usando referências bibliográficas ou realizados estudos de estabilidade”; também no capítulo 2 do mesmo documento é mencionado que o farmacêutico hospitalar tem várias funções incluindo “o

controlo da qualidade”. Existem normas do ICH sobre estudos de estabilidade e validação de métodos analíticos, no entanto, estas *Guidelines* foram elaboradas para a indústria farmacêutica e não para farmácia comunitária ou hospitalar e por isso atualmente existem recomendações específicas sobre estudos de estabilidade para farmácias hospitalares (8, 10).

Um trabalho com o objetivo de caracterizar a preparação de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses foi desenvolvido no ano de 2013 por Pacheco, Ana (11). De uma amostra de 44 hospitais, 47,7% (21 hospitais) responderam que preparavam medicamentos manipulados, enquanto 52,3% responderam que não preparavam medicamentos manipulados (23 hospitais), sendo que a maioria dos que não preparavam estes medicamentos eram hospitais privados, enquanto os que preparavam eram essencialmente hospitais públicos. Nesse trabalho foi também referido que as formas farmacêuticas mais produzidas eram as soluções/suspensões orais (76,2%), soluções para diagnóstico laboratorial (76,2%) e preparações semissólidas para aplicação local (66,7%). Dos 21 hospitais que preparavam manipulados, apenas 8 referiram preparar medicamentos manipulados estéreis. Os ensaios referidos como mais frequentes para o controlo da qualidade foram a verificação das características organoléticas (81,0%), a verificação de massa final/volume (61,9%) e a determinação do pH (47,6%). Como principais dificuldades para a preparação de medicamentos manipulados, 61,4% dos Serviços Farmacêuticos (SF) que preparavam manipulados referiram a obtenção de matérias-primas de grau farmacopeico, a necessidade de calibração de equipamentos (50%), mas também a falta de tempo disponível para a sua preparação (52,3%). Contudo, (45,5%) consideraram que iriam aumentar a preparação de medicamentos manipulados.

Um outro trabalho que envolveu 11 países em que se pretendia saber quais as preparações orais e grupos terapêuticos mais manipulados nos hospitais Europeus. Portugal foi um dos países envolvidos nesse estudo, em que participaram 39 hospitais. Todos os hospitais participantes referiram que preparavam formas farmacêuticas líquidas orais, como suspensões e soluções e 87% referiram que preparavam formas farmacêuticas sólidas orais como pós e cápsulas orais. Portugal era um dos países com maior diversidade de medicamentos manipulados produzidos, 175 substâncias ativas diferentes para 33 grupos terapêuticos (12).

Em ambos os trabalhos, a amostra dos hospitais inquiridos é pequena e essencialmente abordam a caracterização da preparação de medicamentos manipulados. Não existem estudos sobre a estabilidade em medicamentos manipulados realizados por Serviços Farmacêuticos Portugueses.

Assim com este trabalho, através de um estudo descritivo, pretende-se caracterizar a preparação de medicamentos manipulados em hospitais, entender como é determinado o prazo de utilização e as condições de armazenamento, e perceber se realizam ensaios de estabilidade para os medicamentos manipulados.

1.1 Normas ICH

Até à década 90 os estudos de estabilidade eram desenvolvidos pela indústria farmacêutica com o objetivo de obter aprovações de comercialização em diferentes regiões do globo.

A elaboração de um conjunto de requisitos relacionados com a estabilidade para a introdução no mercado foi uma das prioridades da indústria farmacêutica aquando da formação do Conselho Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para produtos Farmacêuticos para uso Humano (ICH) em 1990 (7). Surge então, um projeto que juntou as autoridades regulamentares da Europa, Japão, Estados Unidos, e representantes da indústria farmacêutica, e teve como objetivo, reduzir ou até evitar a duplicação de estudos de estabilidade, alcançando uma maior harmonização (ICH).

A missão do ICH é alcançar uma maior harmonização mundial de forma a garantir que os medicamentos são seguros, eficazes e de elevada qualidade, mas que sejam também desenvolvidos e registados junto das autoridades competentes, de uma forma mais eficiente. Esta harmonização é alcançada através do desenvolvimento de *Guidelines* (13). Atualmente o ICH mudou de nome passando a chamar-se Conselho Internacional de Harmonização (14).

A primeira *Guideline* do ICH sobre testes de estabilidade (Q1A) foi desenvolvida e publicada pela primeira vez em 1993 (15). Desde então o ICH desenvolveu sete *Guidelines* (Tabela I) com os requisitos necessários à realização dos testes de estabilidade das substâncias ativas e dos medicamentos (16).

Tabela I: *Guidelines* sobre estabilidade desenvolvidas pelo ICH.

Código	Título	Data de emissão
Q1A(R2)	Estudos de Estabilidade de novas Substâncias e produtos farmacêuticos	6 de Fevereiro de 2003
Q1B	Testes de fotoestabilidade de novas substâncias ativas e medicamentos	6 de Novembro de 1996
Q1C	Teste de estabilidade: requisito para novas formas de dosagem	6 de Novembro de 1996
Q1D	Planeamento Bracketing e Matrixing para estudos de estabilidade para novas substâncias e medicamentos	7 de Fevereiro de 2003
Q1E	Avaliação de dados de estabilidade	6 de Fevereiro de 2003
Q1F	Dados de estabilidade para zonas climáticas III e IV	Retirado em Junho de 2006
Q5C	Qualidade de produtos biológicos. Testes de estabilidade de produtos biotecnológicos	30 de Novembro de 1995

1.2 Tipos de estabilidade

De forma geral, o conceito de estabilidade de um medicamento significa a capacidade de manter as propriedades originais durante um tempo definido (geralmente o tempo de armazenamento e utilização pelo doente). O tempo, no qual se assegura a integridade do medicamento, é denominado de prazo de validade (17).

Existem cinco tipos de estabilidade (química, física, terapêutica, microbiológica e toxicológica) que podem levar a alterações do medicamento colocando em causa a qualidade, a segurança e a eficácia do produto (7, 18).

1.2.1 Estabilidade química

Para que um determinado medicamento tenha estabilidade química, a substância ativa deve manter a sua integridade química e concentração declarada, dentro dos limites especificados (18).

A perda da estabilidade química pode dever-se a fatores intrínsecos ao medicamento, mas também pode estar relacionada com o ambiente, e/ou a fatores extrínsecos, e pode causar alterações na concentração da substância ativa, o que pode levar a uma ineficácia terapêutica ou mesmo toxicidade, caso estas alterações resultem produtos tóxicos.

Após a produção, a concentração da substância ativa deve ser mantida entre 95% - 105%, mas aceita-se como limite para a decomposição química 5%, o que na prática corresponde a 90%, desde que os produtos resultantes da decomposição estejam bem identificados e os seus efeitos conhecidos, e não afetem negativamente o produto (19).

A estabilidade química está relacionada com a capacidade do medicamento em manter a identidade molecular e conformação espacial molecular. A estabilidade química está dependente de reações de decomposição do fármaco, tais como hidrólise, fotólise, oxidações e racemizações. Também é importante assegurar a estabilidade química dos excipientes utilizados na formulação (20).

As reações de degradação nos medicamentos ocorrem a velocidades definidas e são de natureza química. Dependem de várias condições, tais como, a concertação dos reagentes, da temperatura, do pH, da radiação ou da presença de catalisadores (2).

1.2.2 Estabilidade física

A estabilidade física está relacionada com as propriedades físicas originais como a cor, uniformidade, dureza, tempo de dissolução, etc., e estas devem permanecer praticamente inalteradas (21).

Os principais aspetos a ter em consideração são as variações de temperatura, humidade, mas também impactos e vibrações que podem ter implicações na

estabilidade física do medicamento, nomeadamente provocar alterações nas características do medicamento (22).

Inúmeras situações podem ocorrer nomeadamente, crescimento de cristais, alteração da sua forma, aumento ou diminuição da velocidade de dissolução, ou do tempo de desagregação das formas sólidas, instabilidade das emulsões, formação de um sedimento não redispersível nas suspensões ou a formação de sedimento ou turvações em soluções. Assim deve-se garantir que as propriedades físicas originais, como o aspeto, a uniformidade e a dissolução do fármaco, se mantêm em conformidade (18).

1.2.3 Estabilidade microbiológica

A presença de microrganismos em qualquer produto farmacêutico pode afetar a sua qualidade. A presença destes microrganismos pode ter origem nas matérias-primas, no equipamento utilizado, no ambiente, e pessoal envolvido na produção dos mesmos (2).

A estabilidade microbiológica é um parâmetro importante na avaliação da qualidade e desempenho de um produto farmacêutico. A instabilidade microbiológica pode levar a alterações nas propriedades físico-químicas do produto, o que por sua vez pode alterar o prazo de validade, colocando em causa a segurança dos doentes. Esta instabilidade pode afetar tanto formas farmacêuticas estéreis como não estéreis (2).

A estabilidade microbiológica está relacionada com a total ausência ou a presença, dentro de determinados limites de microrganismos, ou a resistência ao crescimento microbiano que o produto deve ter, de acordo com os requisitos específicos descritos no capítulo 2.6.1 da Farmacopeia Portuguesa 9 (“Esterilidade”) e “Qualidade microbiológica das preparações farmacêuticas e das substâncias para uso farmacêutico não estéreis” (FP9 5.1.4.) (23). O cumprimento das boas práticas de fabrico, os conservantes, antioxidantes e as substâncias antimicrobianas presentes devem assegurar a eficácia microbiológica dentro dos limites regulamentados (18).

1.2.4 Estabilidade toxicológica

A estabilidade toxicológica refere-se ao eventual aumento da toxicidade, que pode ser devido à presença de impurezas ou à formação de produtos resultante de degradação dos constituintes da formulação. Para ter estabilidade toxicológica o medicamento não pode sofrer um aumento significativo de toxicidade (20).

1.2.5 Estabilidade terapêutica

Qualquer alteração na formulação que diminua a concentração da substância ativa afeta a estabilidade terapêutica, mas também modificações como a degradação química ou alterações na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, são exemplos de causas que podem comprometer a eficácia terapêutica (20).

1.3 Fatores que afetam a estabilidade

São diversos os fatores que podem afetar a estabilidade dos medicamentos nomeadamente, fatores internos, como a reatividade da substância ativa, excipientes e material de embalagem, bem como a interação entre os constituintes, mas também fatores relacionados com a própria produção, como o tamanho do lote, material e equipamentos utilizados e a qualidade das matérias-primas utilizadas. Sendo que as principais causas de instabilidade são a presença de humidade, a temperatura, o pH, a luz, e os gases atmosféricos como o dióxido de carbono e oxigénio.

Todas as formas farmacêuticas podem ser afetadas pelos fatores anteriormente referidos, sendo as formas farmacêuticas líquidas as mais propensas a sofrerem de problemas de instabilidade, comparativamente com as formas sólidas, ou até semissólidas (24).

1.3.1 Temperatura

A hidrólise, processo de degradação do medicamento, ocorre com o aumento da temperatura. Pois este incremento da temperatura leva a um aumento da constante de velocidade de degradação do medicamento (24). A velocidade de degradação de um medicamento duplica ou triplica por cada 10 °C de aumento da temperatura.

Uma forma de minimizar os efeitos da temperatura no medicamento é armazenar os medicamentos a temperaturas adequadas.

1.3.2 Humidade

Os fármacos ao contactarem com a humidade (mas também outros fatores) podem originar uma degradação do medicamento, através de reações hidrolíticas. Uma forma de evitar esta degradação é durante a sua produção trabalhar em ambiente seco ou durante a fase de embalagem utilizar substâncias como agentes exsiccantes (2, 24).

1.3.3 Luz

A luz fornece energia necessária para que uma dada reação ocorra, e uma forma de a minimizar é proteger os medicamentos, através da utilização de material de acondicionamento apropriado (22).

1.3.4 pH

O valor de pH tem uma grande importância na estabilidade de um medicamento. Os processos de degradação como a hidrólise, são favorecidos a pH neutro ou alcalino, e portanto conhecer o valor de pH ideal é importante, pois pode ser necessário corrigir este valor de forma a conferir estabilidade ao medicamento (25).

1.3.5 Gases atmosféricos

A presença do oxigénio e do dióxido de carbono tem implicações na estabilidade do medicamento, pois, por exemplo, o oxigénio tem a capacidade de provocar reações de oxidação, levando à degradação dos medicamentos, mas por outro lado a presença do dióxido de carbono, nas formas farmacêuticas sólidas, pode levar à formação de carbonatos insolúveis (24).

1.3.6 Material de acondicionamento

É fundamental que a escolha do material de acondicionamento seja feita após uma avaliação adequada da influência destes materiais sobre a estabilidade no medicamento e sobre a eficácia do recipiente em proteger o medicamento durante o seu ciclo de vida sob as mais diversas condições ambientais, como humidade, temperatura, e luz (2).

São diversos os fatores que podem interferir na sua escolha, nomeadamente a zona climática de comercialização do produto, tipo de forma farmacêutica, etc. Além disso, devem possuir algumas características como resistência física e capacidade de isolamento de fatores ambientais, e devem ainda ser inócuos e inertes em relação aos constituintes do medicamento (26).

Os materiais de acondicionamento apresentam diferentes classificações (26):

- Embalagem primária - é aquela que está em contacto direto com o medicamento. Os materiais que a constituem devem ser inertes e não interferirem com a formulação. Exemplos mais comuns são o blister, frascos, ampolas;

- Embalagem secundária - diz respeito a todos os materiais que envolvem a embalagem primária;
- Embalagem terciária - é utilizada para o transporte e armazenamento dos produtos e tem como características promover a integridade física da embalagem secundária.

Os materiais mais usados no acondicionamento dos medicamentos são o vidro, o plástico, o metal e a borracha (2).

O vidro possui algumas vantagens daí a sua grande utilização no embalamento dos medicamentos, nomeadamente: são impermeáveis a líquidos e gases, resistentes à humidade. Por norma não sofrem fenómenos de adsorção e/ou absorção dos produtos, e o fato de serem coloridos ou transparente conferem fotoproteção ao produto (24). Contudo apresentam algumas desvantagens como a fragilidade, e o seu elevado custo.

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9, os recipientes de vidro podem ser classificados segundo a sua resistência hidrolítica:

- Vidro tipo I: vidro neutro, cuja resistência hidrolítica elevada é devida à composição química do próprio vidro. São utilizados para a maioria das preparações injetáveis / não injetáveis, para o sangue humano e seus componentes.
- Vidro tipo II: utilizados para a maioria das preparações aquosas ácidas e neutras;
- Vidro tipo III: utilizados para preparações em veículo não aquosos para uso parentérico, para os pós para uso parentérico (exceto das preparações liofilizadas), bem como para as preparações não parentéricas (23).

Tem-se verificado o uso cada vez mais frequente de recipientes composto por plásticos. Pertencem a este grupo alargado, polímeros de elevado peso molecular, cada um com propriedade físico-químicas diferentes. Comparativamente em relação ao vidro são mais leves, baratos e existem numa grande variedade de formas (23, 27). Os plásticos podem ser classificados em:

- Plásticos termorrígidos - aqueles que uma vez moldados não podem ser fundidos e moldados novamente (não são recicláveis mecanicamente). São

rígidos e duráveis. Podem ser utilizados em peças de automóveis, de aviões, etc. Alguns exemplos são: poliuretano, poliéster, resinas epóxi (28).

- Termoplásticos - menos rígidos do que os anteriores e podem ficar moles com o aquecimento, voltando à sua forma original. Podem ser fundidos diversas vezes, alguns podendo-se dissolver em solventes. São facilmente maleáveis para produzir filmes, fibras e embalagens (moldados por aquecimento). A sua reciclagem é possível (28).

Os polímeros mais utilizados como recipientes e fechos de matéria plástica para uso farmacêutico são: o polietileno (PE) (com e sem aditivos), o polipropileno (PP), o cloreto de polivinilo (PVC), o politereftalato de etileno (PET) e os copolímeros de etileno e de acetato de vinilo (EVA) (23).

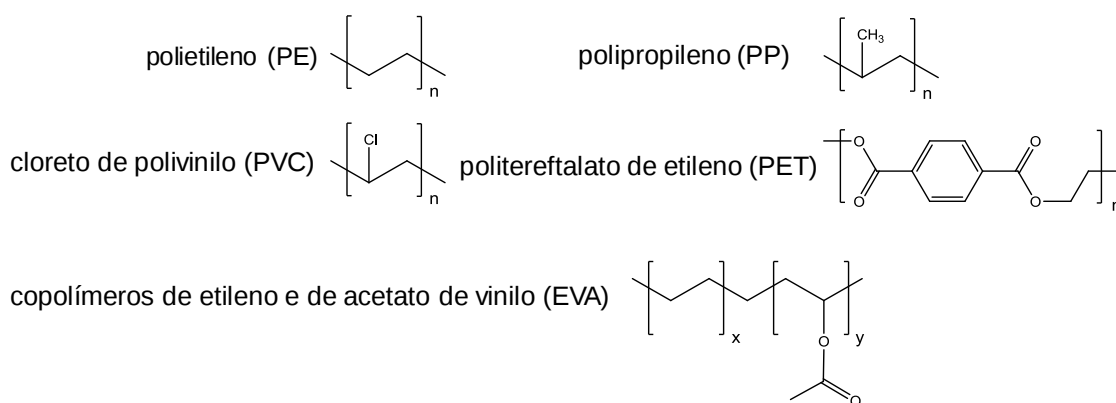


Figura 1: Polímeros mais utilizados como recipientes e fechos de matéria plástica para uso farmacêutico (FP 9 - 3.2.2. Recipientes e fechos de matéria plástica para uso farmacêutico).

Só através dos estudos de estabilidade com a embalagem contendo o produto final, é possível ter a certeza que não existem interações entre o plástico da embalagem primária e a própria preparação farmacêutica (2).

Uma das grandes desvantagens deste tipo de material, comparativamente ao vidro, é a sua alta permeabilidade. Este elevado grau de permeabilidade, assim como a sua reatividade química, difusão, cedência e adsorção variam consoante o tipo de plástico.

Além do plástico e do vidro, os metais como o estanho (estanho, estanho revestido com plástico, o chumbo revestido com estanho, alumínio e alumínio revestido) são usados para o embalamento de pastas, cremes, pomadas, ou geles (2).

Os tubos de estanho são inertes quimicamente, de elevada plasticidade, e de preço elevado. Os tubos de alumínio são leves, baratos, com relativa inércia química se revestidos internamente por vernizes.

Independentemente do material utilizado como recipiente, é necessário um fecho que mantenha o conteúdo do medicamento em condições adequadas. Neste caso a borracha é muito utilizada em rolhas, revestimentos de rolhas ou parte do conta-gotas. Um dos problemas com este material é a adsorção do produto final para a borracha bem como a extração de um ou mais componentes da borracha para o produto final, por exemplo para uma solução injetável. Uma forma de contornar este problema é usar rolhas de borracha revestidas com *teflon* (2).

A natureza do material escolhido para uma dada preparação farmacêutica deve ser constituída por um material que não ceda substâncias em quantidades suscetíveis de alterarem a sua eficácia, a estabilidade do medicamento ou apresentarem risco de toxicidade.

1.4 Estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos

A *Guideline* do ICH Q1A corresponde às orientações mais abrangentes sobre estabilidade (16, 19, 20). Esta *Guideline* descreve os requisitos para o registo de novos *dossiers* de AIM dentro do espaço ICH e surge da necessidade de haver uma harmonização dos estudos de estabilidade para áreas geográficas I e II (15).

Um ponto importante no estudo da estabilidade são as suas condições de armazenamento e estas condições derivam de condições climáticas reais. Devem ser simuladas as diferentes condições sob a qual a substância ou medicamento estará sujeito, desde o fabrico até terminar o prazo de validade e portanto, a maioria das reações químicas seguem uma reação logarítmica não linear, e por isto deve ser tido em consideração a temperatura média da região, sendo possível classificar em quatro as principais zonas climáticas, que estão resumidas na Tabela II (29). A classificação do globo em zonas climáticas (I-IV) (Figura 2) teve como objetivo estipular condições de armazenamento padronizadas para os diferentes mercados dispersos geograficamente (15).

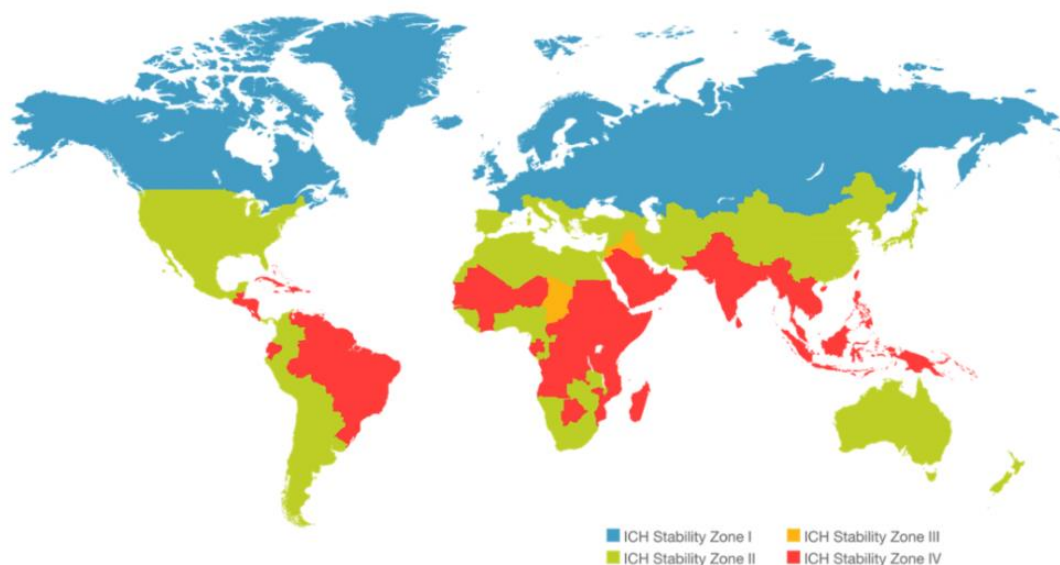


Figura 2: Distribuição geográfica das zonas climáticas (adaptado de Q1 Scientific, ICH *Requirements for Pharmaceutical*, - consultado em 13 de abril de 2019).

Devido a divergências o comitê ICH decidiu deixar as condições de armazenamento das zonas III e IV para as respectivas regiões e Organização Mundial de Saúde (OMS) (30). Desta forma surgiu uma nova redefinição da zona IV em IV_a (clima quente e húmido) e IV_b (clima quente e muito húmido) por parte da OMS.

Tabela II: Critérios sugeridos pela OMS para a classificação das zonas climáticas e respectivas condições de teste recomendadas (16).

Zona climática	Descrição	Condições de Teste (°C % HR)
I	Clima temperado	21 ± 2 45 ± 5
II	Clima Subtropical e Mediterrânico	25 ± 2 60 ± 5
III	Clima Quente e seco	30 ± 2 35 ± 5
IVa	Clima Quente e húmido	30 ± 2 65 ± 5
IVb	Clima Quente e muito húmido	30 ± 2 75 ± 5

1.5 Tipos de estudos de estabilidade

O propósito dos testes de estabilidade é fornecer evidências científicas de como a qualidade de uma substância ativa ou medicamento varia com a temperatura, a humidade e a luz, etc. ao longo do tempo. Por outro lado, os estudos de estabilidade devem assegurar que as especificações exigidas para garantir a qualidade são cumpridas (7).

Estes estudos têm também como objetivos selecionar formas de acondicionamento mais adequadas à formulação, atribuir um prazo de validade e especificar condições de armazenamento adequadas (1).

1.5.1 Estudo de estabilidade na fase de pré-formulação

Nesta fase os estudos incluem a estabilidade no estado sólido do fármaco isolado, mas também na presença dos restantes constituintes do medicamento. Estas etapas são realizadas para reduzir ou prevenir a ocorrência de reações como hidrólise, oxidações, etc., causadoras da degradação do fármaco ou até do medicamento (31).

Normalmente, o tipo de estudo realizado é o estudo acelerado e tem como objetivo selecionar para as formulações a forma de acondicionamento mais adequada (1).

1.5.2 Estudo de estabilidade na fase de desenvolvimento

Durante o desenvolvimento de um novo medicamento é necessário efetuar determinados ensaios de estabilidade para que o fabricante adquira um conhecimento aprofundado das características do produto e perceber de que forma as condições ambientais afetam a estabilidade. Por outro lado, é com base nestes estudos de avaliação inicial que o fabricante define as condições de armazenamento e sugere um prazo de validade às autoridades competentes (1).

Nesta fase inicial devem ser realizados sobretudo os estudos de estabilidade de longa duração e de envelhecimento acelerado, mas também estudos de estabilidade em uso (sempre que se avalie a estabilidade de um recipiente multidoso), teste de degradação forçada à substância ativa e teste da fotoestabilidade (32).

1.5.3 Teste de degradação forçada

Os testes de degradação forçada, normalmente, envolvem a exposição de amostras representativas do produto sujeito a condições de *stress* como a luz, o calor, a humidade, a hidrólise ácida/base e a oxidação e pretende-se avaliar o efeito destas condições severas no medicamento (7).

Estes testes incluem também a avaliação da fotoestabilidade (*Guideline* ICH 1QB) e testes específicos para determinados produtos como: pomadas, cremes e líquidos aquosos que necessitam de refrigeração. Também se realiza este teste na substância ativa do medicamento de forma a ajudar a identificar os prováveis produtos de degradação, o que pode, por sua vez, ajudar a estabelecer as vias de degradação e a estabilidade intrínseca da molécula (19, 32).

Estes testes são ainda úteis na identificação de fatores ambientais que podem influenciar a estabilidade da substância ativa, na definição dos materiais de embalagem a utilizar e o fornecimento de informações sobre o desenvolvimento e validação do processo de produção e respetivas condições de armazenamento.

Apesar do ICH não especificar quais os procedimentos para a sua realização, existem diferentes metodologias a adoptar pela indústria. A ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira, menciona as condições de *stress* (Tabela III) para a realização deste teste:

Tabela III: Condições de *stress* para a realização do teste de degradação forçada.

Tipo de <i>stress</i>	Condições
Aquecimento	60°C
Humidade	≥75% HR
Solução ácida	0,1 M HCl
Solução básica	0,1 M NaOH
Solução oxidativa	3% H ₂ O ₂
Fotolítica	UV-B fluorescente
Iões metálicos (opcional)	0,05 M Fe ²⁺ ou Cu ²⁺

O objetivo não é degradar totalmente o medicamento, mas sim promover uma pequena degradação (10%-30%). Se ao fim de 10 dias houver uma ausência total de degradação do medicamento, o medicamento é considerado estável. Se esta degradação for inferior a 10%, as condições de *stress* devem ser aumentadas (31).

1.5.4 Teste de fotoestabilidade

De acordo com *Guideline* ICH Q1B, o objetivo deste teste é demonstrar que a luz não provoca alterações no produto (32, 33).

Normalmente o estudo de fotoestabilidade sobre medicamentos deve ser realizado de forma sequencial, começando com o teste do produto totalmente exposto, em seguida sobre o produto no seu acondicionamento primário, e por fim no produto na embalagem comercial. Apenas um lote é testado durante a fase de desenvolvimento, mas se os resultados forem ambíguos, testes de até 2 lotes adicionais podem ser efetuados (34).

Para produtos em que é demonstrado que a embalagem é impermeável à luz como por exemplo tubos de alumínio, normalmente só são efetuados com o produto diretamente exposto. Para produtos como cremes para aplicação cutânea, a fotoestabilidade em uso poderá ou não, ser testada dependendo das suas instruções de utilização (33).

As fontes de luz (por ex. lâmpada de xénon) descritas para realização do ensaio devem ser objeto de um controlo de forma a minimizar o efeito da temperatura no produto. O tempo de exposição varia de algumas horas a vários meses, dependendo da intensidade da fonte de luz (31). No final do tempo de exposição, as amostras analisadas devem ser observadas quanto a possíveis alterações (33).

Estes testes descritos devem ser realizados nos três primeiros lotes, acondicionados na embalagem final, e dos três lotes primários pelo menos dois devem ser à escala piloto, sendo que o terceiro lote poderá ser menor, desde que devidamente justificado (35).

A elaboração do plano de estabilidade, deve abranger os ensaios de estabilidade a tempo real, (também designado estudo de estabilidade a longo termo ou de longa duração) e deve ser efetuado nas amostras armazenadas nas condições ambientais da respetiva zona climática onde o produto será comercializado, abrangendo também ensaios de envelhecimento acelerado, testados em amostras submetidas a condições ambientais mais severas (32).

1.5.5 Estudo de estabilidade na fase de comercialização

Após a AIM, o fabricante assume a responsabilidade em continuar a realizar ensaios de estabilidade. Tendo em conta que a maioria das vezes é atribuído a autorização para a comercialização com dados de estabilidade de apenas 12 meses e

em lotes piloto, é necessário posteriormente submeter às autoridades dados de estabilidade dos três primeiros lotes fabricados industrialmente. Adicionalmente o titular do AIM deverá proceder com os ensaios de estabilidade ao longo do ciclo de vida do medicamento de pelo menos um lote por ano para cada dosagem e para cada material de acondicionamento final (32).

É com base nos estudos de estabilidade que se determina a vida útil do medicamento (36) e é o prazo de validade que assegura que o medicamento mantém a suas propriedades intactas desde o início da produção até ao momento em que a substancia ativa tem ainda pelo menos 90 % da concentração inicial. A determinação do prazo de validade baseia-se no estudo da velocidade da degradação do fármaco integrado no medicamento e esta degradação é influenciada pelos diversos fatores que afetam essa estabilidade (37).

A *Guideline* ICH Q1E fornece orientações sobre a abordagem e testes estatísticos a realizar para sustentar o prazo de validade do produto (38).

1.6 Ensaios a realizar

É da responsabilidade da indústria farmacêutica escolher os ensaios a realizar, mas, em regra pelo menos os ensaios das monografias das Farmacopeias, e das *Guidelines* ICH devem ser realizados (20). A forma farmacêutica, a substância ativa, duração do estudo de estabilidade e as condições de armazenamento condicionam o tipo de testes a realizar.

Para avaliar as possíveis alterações que podem ter influência no medicamento, podem ser realizados determinados ensaios, como a avaliação das características organoléticas, a viscosidade e a densidade, o número e o tamanho das partículas, a dissolução, o doseamento da substância ativa, a determinação dos produtos de degradação, a esterilidade ou a qualidade microbiológica, a eficácia dos conservantes, etc. (32).

Por norma recomenda-se a execução dos ensaios de estabilidade a longo prazo e de envelhecimento acelerado e, mas outras condições podem ser aceites desde que devidamente justificadas. Se do estudo a longo prazo resultar alguma “alteração

significativa”, deve ser realizado o teste em condições intermédias. São consideradas “alterações significativas” as seguintes (19):

- A perda de 5% ou mais na potência do produto acabado em relação ao valor inicial; qualquer produto resultante da degradação que ultrapasse o limite de aceitação;
- A substância ativa encontrar-se fora das especificações;
- O não cumprimento de critérios de aceitação da aparência e atributos físicos (separação de fases, cor, aglomeração, dureza, etc.);
- O não cumprimento do critério de aceitação para o pH;
- O não cumprimento dos critérios de aceitação para a dissolução.

A estabilidade ao longo do prazo de validade deve ser avaliada com a embalagem final de modo a simular as condições a que o produto está sujeito durante o armazenamento, transporte e comercialização (19). Na Tabela IV estão descritos o tempo e as condições dos estudos de estabilidade de medicamentos nas zonas climáticas I e II (19, 32).

Tabela IV: Estudo de estabilidade para cada condição de armazenamento.

Condição de armazenamento rotulada	Tipo teste de estudo	Condições de armazenamento	Período mínimo para submissão	Frequência do teste
	Longa duração	25±2°C 60±5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses
		ou 30±2°C 65±5% HR		Anualmente até terminar validade
	Intermédio	30±2°C 65±5% HR	6 meses	0, 6, 9, 12 meses
	Acelerado	40±2°C 75±5% HR	6 meses	0, 3, 6 meses
	Longa duração	5±3°C	12 meses	12 meses
	Acelerado	25±2°C 60±5% HR	6 meses	6 meses
Congelador	Longa duração	-20±5°C	12 meses	12 meses

2 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

O interesse pelos medicamentos manipulados, cuja preparação é realizada em pequena escala quer em farmácia comunitária quer em contexto hospitalar, continua a ocupar um lugar de destaque terapêutico e existem diversas razões para a sua preparação, nomeadamente, o ajuste posológico (especialmente em pediatria, e geriatria), a formulação de medicamentos descontinuados por razões meramente económicas por parte da indústria farmacêutica, ou mesmo a formulação de medicamentos órfãos não comercializados. Permite ainda a formulação de medicamentos para uso na medicina veterinária (4, 5).

No caso dos manipulados diz-se que estes têm um determinado prazo de utilização, o que na prática corresponde ao termo “prazo de validade”, e apesar de existirem algumas particularidades com o prazo de utilização para a sua aprovação não é obrigatório realizar estudos de estabilidade. Contudo, o medicamento manipulado deve obedecer a elevados padrões de qualidade, baseados num sistema de cumprimento de boas práticas, como foi anteriormente referido, durante a preparação destes medicamentos (39).

É da responsabilidade do farmacêutico assegurar a qualidade da preparação, de medicamentos manipulados quer em farmácia de oficina quer em hospitalar (6). Em alguns casos, a instabilidade das formas farmacêuticas pode ser facilmente visualizada pelo farmacêutico, nomeadamente, alterações físicas como: endurecimento ou amolecimento do invólucro de cápsulas; aglutinação de pós; aparecimento de precipitados ou turvações em formulações líquidas; aparecimento de manchas ou mudança de cor, etc. (40). Estes não parecem ser os casos mais frequentes, pois a maior parte das alterações passam despercebidas a uma análise mais superficial.

No caso das preparações extemporâneas, cuja a utilização deve ocorrer num curto espaço de tempo, a atribuição de um prazo de utilização deve ter em conta determinados aspetos, como, o tipo de forma farmacêutica (as soluções aquosas são mais suscetíveis à degradação, isto porque a presença de água pode dar origem a fenómenos de decomposição da substância ativa como hidrólise, mas também há uma maior probabilidade de proliferação microbiana), o tipo de fármaco (depende do tipo de mecanismos de degradação), ou excipientes (presença de conservantes e/ou antioxidantes) e o tipo de material de acondicionamento. Este intervalo de tempo pode ser calculado com base em orientações gerais, referências bibliográficas, ou estudos de estabilidade em tempo real em que se fixam determinadas condições (27, 40).

Caso não existam dados relativos à estabilidade, recorre-se às indicações do Formulário Galénico Português ou às orientações da Farmacopeia Americana (USP), como descrito na Tabela V (27, 40).

Tabela V: Regras gerais para a atribuição do prazo de utilização; adaptado do FGP e da USP.

Forma Farmacêutica	Origem da Substância Ativa	Atribuição do prazo de validade	Referência Bibliográfica
Formulações líquidas aquosas	Medicamento industrializado	25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade, sem exceder os 6 meses	FGP Guidelines USP
	Matéria-prima	6 meses	
	Substâncias ativas no estado sólido	≤ 14 dias se conservado a 2 °C-8°C	
Restantes formulações	-	Duração do tratamento sem exceder o tempo máximo 30 dias	FGP Guidelines USP

É uma preocupação do farmacêutico garantir que as preparações que prepara/manipula se mantêm estáveis desde o momento da sua preparação até ao momento da sua administração. Por norma, tanto em farmácia comunitária como hospitalar não existem aparelhos para a realização de um controlo da qualidade mais exaustivo. O equipamento ou material que existe serve sobretudo para a realização de um controlo de qualidade limitado a alguns ensaios, como a uniformidade de massa ou as medições de pH (41). É conveniente, senão mesmo obrigatório, efetuar ainda os seguintes ensaios não destrutivos indicados na Tabela VI (39).

Tabela VI: Ensaio não destrutivos a realizar segundo a forma farmacêutica (39).

Forma Farmacêutica	Ensaio
Formas Farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa
Formas Farmacêuticas semissólidas	pH
Soluções não estéreis	Transparência pH
	Partículas em Suspensão pH
Soluções injetáveis	Fecho das ampolas Doseamento Esterilidade

O produto semiacabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respetiva forma farmacêutica. Deve ser efetuada também uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade ou ao volume prescrito (39).

Passados 15 anos, após a publicação desta portaria, seria necessário haver alterações aos ensaios obrigatórios a realizar, pois, por exemplo, determinados ensaios como a determinação do pH no caso de alguns tipos de formas farmacêuticas semissólidas como pomadas hidrófobas, pomadas absorventes de água, oleogéis ou cremes lipófilos, serem impossíveis de realizar.

2.1 Estudos de estabilidade em contexto de farmácia hospitalar

A indústria farmacêutica (IF) realiza estudos de estabilidade com o objetivo de obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e estes ensaios dependem do tipo de medicamento e da forma farmacêutica, e são nomeadamente: descrição, identificação e doseamento da substância ativa, produtos de degradação, dissolução, esterilidade e/ou qualidade microbiológica, etc.

Em alguns casos, os resultados desses estudos de estabilidade realizados pela indústria farmacêutica não se aplicam à preparação de medicamentos manipulados, porque muitas vezes os excipientes utilizados são diferentes dos excipientes utilizados nas especialidades farmacêuticas e não satisfazem as necessidades de informação que o farmacêutico necessita aquando da preparação desse medicamento particular. Por isso, a realização de estudos de estabilidade em contexto de farmácia hospitalar é necessária e deve ser incentivada (42).

Determinados dados de estabilidade não são abordados pela indústria farmacêutica, nomeadamente, a estabilidade de “misturas” de medicamentos, estabilidade para uso *off-label*, etc., e cabe ao farmacêutico, como especialista do medicamento realizar estudos de estabilidade de forma a garantir a eficácia terapêutica e segurança do doente, e ao mesmo tempo reduzir os custos económicos (42). Por exemplo, um estudo de estabilidade a longo prazo para o medicamento bortezomib, demonstrou o aumento de estabilidade durante 42 dias, ao contrário das 8 horas, conforme recomendado pelo fabricante (43).

A manipulação prévia, e em grandes quantidades de determinados medicamentos, tem um grande impacto na redução de custos hospitalares, especialmente quando nos referimos a medicamentos de preço elevado. No início dos anos 2000, a estabilidade de infusões contendo rituximab (Mabthera®) era de apenas 24 horas. Contudo, em 2018, o resumo das características do medicamento (RCM) foi alterado sendo a estabilidade do medicamento aumentada para 7 dias. Esta alteração pode estar relacionada com o lançamento de um medicamento biossimilar na mesma altura com estabilidade de 1 mês (42). Um outro estudo, para o mesmo medicamento, publicado em 2012, demonstrou que este fármaco armazenado a 4º C permaneceu estável durante 6 meses (44).

A reutilização de um medicamento multidoso também é essencial para economizar custos. No entanto, esta reutilização, por vezes, não é recomendada pelo fabricante, e surgem no RCM dos medicamentos frases como “*não armazene qualquer*

porção não usada da solução de infusão para reutilização” ou “descartar qualquer porção não utilizada deixada no frasco” de forma a incentivar a não utilização do resto do medicamento (42).

Os estudos de estabilidade são assim essenciais para a qualidade dos medicamentos e, em países como a França, existem normas que especificam que o prazo de validade das preparações farmacêuticas obtidas em farmácia hospitalar sejam determinados após estudos bibliográficos e/ ou testes de estabilidade (45). Existem normas para a elaboração de protocolos de estabilidade de preparações farmacêuticas hospitalares elaborados sobre a égide da Sociedade Francesa de Farmácia Clínica (46).

2.2 Protocolo de estabilidade para medicamentos hospitalares

De acordo com estas *Guidelines* a elaboração de um protocolo de estabilidade deve ter em conta determinados aspetos, de forma a garantir a fiabilidade e reprodutibilidade dos dados obtidos (46):

1. Determinar se existem incompatibilidades entre a formulação e o material da embalagem. A preparação e o recipiente devem ser previamente validados. E para isso deve ser consultado literatura científica, caso não existam dados disponíveis devem ser realizados estudos preliminares;
2. Reunir informação sobre a substância ativa, nomeadamente a sua origem, nome do fornecedor, número de lote, caso provenha de um produto comercial, saber exatamente a sua composição, pois a presença de determinados excipientes pode ter impacto na estabilidade, pH, saber se é utilizada na forma de sal ou base. Todos os estudos devem ser realizados com a substância ativa pertencente ao mesmo lote;
3. A escolha da embalagem deve ser adequada à preparação, de forma a não dar origem a qualquer interação com o medicamento. Devem ser tidos em conta, o tipo de embalagem necessária, capacidade, o material que a constitui que, no caso do vidro, deve ser mais específico em relação ao material de produção de vidro. Também se deve especificar o tipo de coloração e sistema de vedação.
4. Escolher a concentração a testar. Caso a preparação seja clinicamente eficaz apenas numa determinada concentração, o estudo de estabilidade incide sobre essa concentração. Caso, a substância ativa seja eficaz numa faixa de concentrações, como nas situações de reconstituições ou diluições de

medicamentos anticancerígenos ou anti-infecciosos, é necessário avaliar a estabilidade em pelo menos duas concentrações. E nestes casos, deve-se identificar a concentração terapêutica ativa e, em seguida, selecionar uma concentração mínima e máxima. Se existir uma diferença significativa entre estas duas concentrações (superior a 10 %) deve ser realizado um estudo de estabilidade com uma concentração intermédia.

5. Número de amostras. A amostra a analisar deve incluir pelo menos três unidades, de forma a obter três resultados independentes, caso não seja possível (em caso de medicamentos muito caros), pode ser utilizada a mesma amostra para os diferentes tempos, sendo que o teste deve ser repetido 3 vezes em preparações de diferentes lotes;
6. Escolha da temperatura. O teste deve ser realizado a temperaturas próximas de 25 ± 2 °C, desde que a substância ativa não seja termossensível. Idealmente deve ser realizado em câmara climática, caso contrário é realizado à temperatura ambiente, registando os valores de temperatura obtidos. Se a substância ativa for termossensível ou se degrade a 25 °C o estudo realiza-se à temperatura de 5 ± 3 °C. Se não existir câmara climática, o estudo deve ser realizado com auxílio de um frigorífico e medir a temperatura através de uma sonda. Se a literatura recomendar o congelamento, o estudo de estabilidade deve ser realizado a - 20 °C.
7. No caso da substância ativa não ser fotossensível recomenda-se expor a preparação à luz ambiente durante 24 horas. Caso seja fotossensível, não deve ser exposta à luz em qualquer etapa.
8. Recomenda-se realizar o estudo em tempo real, limitando o período de armazenamento a 1 ano. Estudos em condições de *stress* podem ser úteis na identificação das vias de degradação da substância ativa. A metodologia utilizada é ditada pelas normas ICH.
9. O tempo de amostragem (intervalo de tempo entre as amostras), imediatamente após a produção (T_0), é essencial, pois serve de referência. A seguir, os outros pontos são calculados com base na duração máxima prevista. Recomenda-se estabelecer um mínimo de 5 pontos de amostragem entre (T_0) e a duração máxima prevista.

10. Quantidade de massa ou volume para análise. Depende da quantidade total da preparação e da quantidade necessária para análise. Sempre que possível, deve prepara-se uma unidade para cada tempo de análise, mesmo para múltiplas doses.
11. O estudo de estabilidade deve incluir sempre um doseamento da substância ativa e possíveis produtos resultantes da sua degradação. Outras análises a realizar dependem do tipo de medicamento e da forma farmacêutica. No caso das preparações estéreis é fundamental complementar os estudos físico-químicos com estudos microbiológicos.

3 PREPARAÇÃO E ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES

3.1 Objetivos

Este estudo teve como objetivo identificar as unidades hospitalares Portuguesas que preparam medicamentos manipulados, que tipos de manipulados são produzidos, como são determinados os prazos de utilização e as condições de armazenamento.

Este estudo teve também como objetivo saber se os Serviços Farmacêuticos Portugueses realizam ensaios de estabilidade desses medicamentos, e, em caso afirmativo, que tipos de ensaios são realizados. O tipo de estudo utilizado foi um estudo descritivo.

3.2 Materiais e Métodos

Numa primeira fase foi elaborado um questionário com 26 perguntas de respostas fechadas ou abertas, em formato eletrónico, de forma a facilitar e obter um maior número de respostas (Anexo I).

O questionário foi dividido em 3 partes: as primeiras 5 perguntas tinham como objetivo caraterizar a unidade hospitalar, as 16 questões seguintes constituíam a segunda parte do questionário e estava relacionado com a produção de medicamentos manipulados. A última parte do questionário continha 5 questões e era relacionado com a determinação da estabilidade e a eventual realização de estudos de estabilidade.

Numa segunda fase foi elaborada uma base de dados com informações relativas a unidades hospitalares públicas, privados, parcerias público privadas, militares e ainda hospitais prisionais. A recolha destes dados serviu para obter o contacto dos Serviços Farmacêuticos, nomeadamente, endereço de correio eletrónico, telefone e o nome do diretor técnico. Caso esta informação não estivesse disponível, a unidade hospitalar era contactada por telefone ou correio eletrónico para fornecerem estes dados.

Depois de obter esta informação, com recurso ao Google *Forms*®, foi enviado o questionário eletrónico para os Serviços Farmacêuticos de 93 unidades hospitalares, constituindo dessa forma a amostra do estudo. Todas as pessoas contactadas e que responderam acederam a participar neste estudo. Como indica a Figura 3, responderam a este questionário 58 unidades, o que corresponde a 62,36% da amostra obtida.

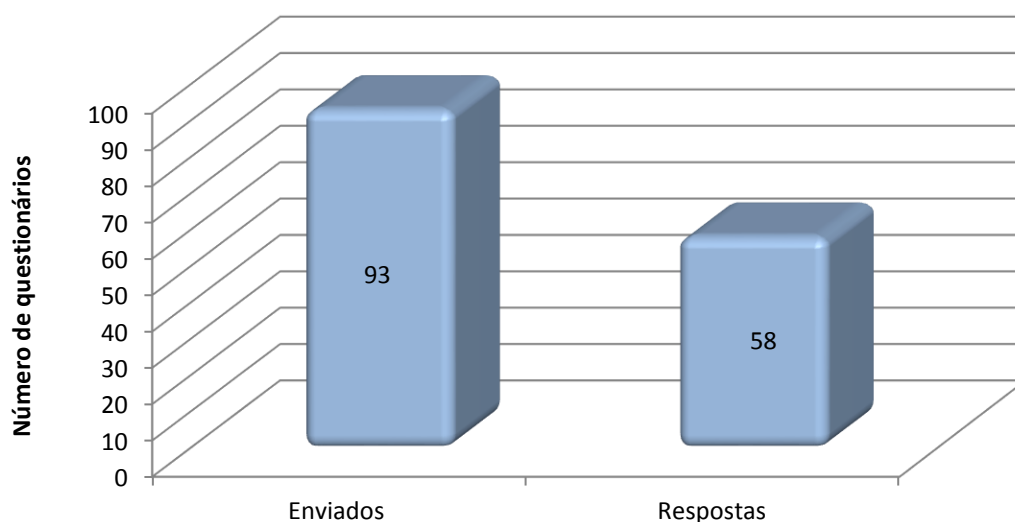


Figura 3: Número de questionários enviados *versus* o número de questionários respondidos.

3.3 Procedimentos

Inicialmente, com auxílio da Dra. Renata Barbosa, farmacêutica dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, foi realizado um pré-teste ao questionário, de forma a identificar possíveis erros, torná-lo mais completo e eficiente na recolha da informação pretendida. Após realizadas as retificações procedeu-se à sua elaboração e validação final (Anexo I).

Após o envio do questionário, os diretores técnicos dos Serviços Farmacêuticos foram contactados por telefone, de forma a ser apresentado o estudo, a ser prestado mais informações sobre o mesmo, e averiguar da disponibilidade para participarem. A recolha da informação ocorreu entre o dia 8 de maio e 8 junho de 2019.

3.4 Análise estatística

A colheita dos dados foi feita usando o programa informático Google *Forms*® (versão 2019, Google LLC; Mountain View, CA, USA).

A análise estatística dos resultados foi realizada recorrendo ao programa informático Microsoft Office Excel® (versão 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) e IBM SPSS® Statistics (versão 26, International Business Machines; Armonk, NY, USA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As perguntas iniciais do questionário tinham como objetivo caracterizar a unidade hospitalar e respetivos Serviços Farmacêuticos e eram de resposta obrigatória.

4.1 Zona geográfica a que pertence o Hospital

Através da análise da Figura 4, as unidades hospitalares com mais participação foram da região Norte com 43%, Lisboa e Vale do Tejo 27%, região Centro com 15% e Alentejo com 9%. Com menor número de respostas, foram as unidades hospitalares das regiões autónomas e da região do Algarve. Contudo, é de salientar que obtivemos respostas de todas zonas geográficas e, sendo esta resposta obrigatória, obtiveram-se assim 58 respostas (ou seja 100% de respostas a esta pergunta).

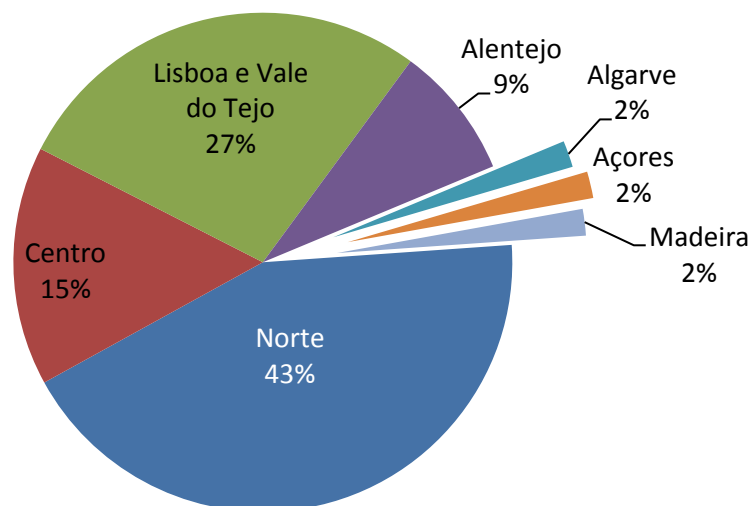


Figura 4: Zona geográfica a que pertence o hospital.

4.2 Classificação do hospital quanto ao regime de propriedade

De acordo com a Figura 5, a maior taxa de reposta proveio dos hospitais do setor público (60%), seguido dos hospitais do setor privado (28%). Obteve-se ainda dos hospitais em regime de parceria público-privada cinco respostas (10%) e uma reposta do hospital militar (2%). No total obteve-se uma taxa de reposta de 100%.

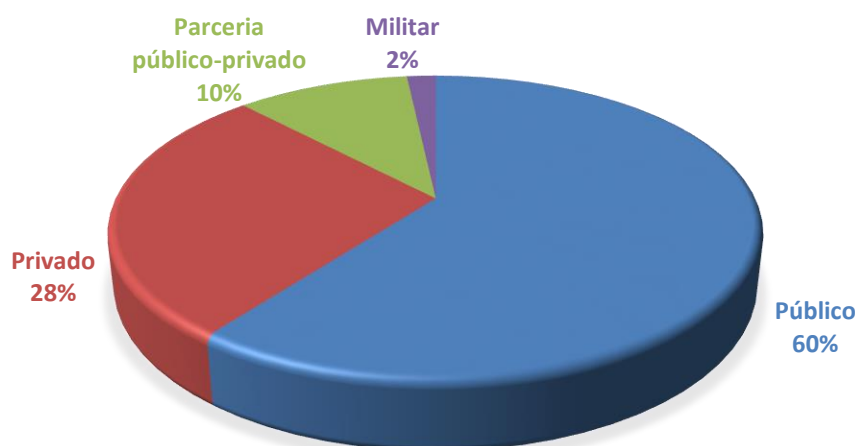


Figura 5: Classificação do hospital segundo o regime de propriedade.

4.3 Caracterização dos Serviços Farmacêuticos

De acordo com a Figura 6, em que se pretende determinar o número de farmacêuticos e técnicos superiores de farmácia que trabalham nos Serviços Farmacêuticos, o número de profissionais varia consoante a dimensão da unidade hospitalar, regime de propriedade e localização geográfica.

Na questão de quantos farmacêuticos trabalham nos Serviços Farmacêuticos, obtiveram-se 58 respostas (100%). Em relação ao número de técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica - ramo farmácia (TSDT) obtiveram-se 50 respostas (86,20%).

4.3.1 Número de Farmacêuticos nos Serviços Farmacêuticos

Em relação ao número de farmacêuticos, 8 hospitais afirmaram que têm a trabalhar um farmacêutico, seguido de 7 hospitais que referem que tem dois farmacêuticos na sua equipa, tal como indica a Figura 6. O número máximo de farmacêuticos é referido por um hospital com 61 farmacêuticos nos seus Serviços Farmacêuticos.

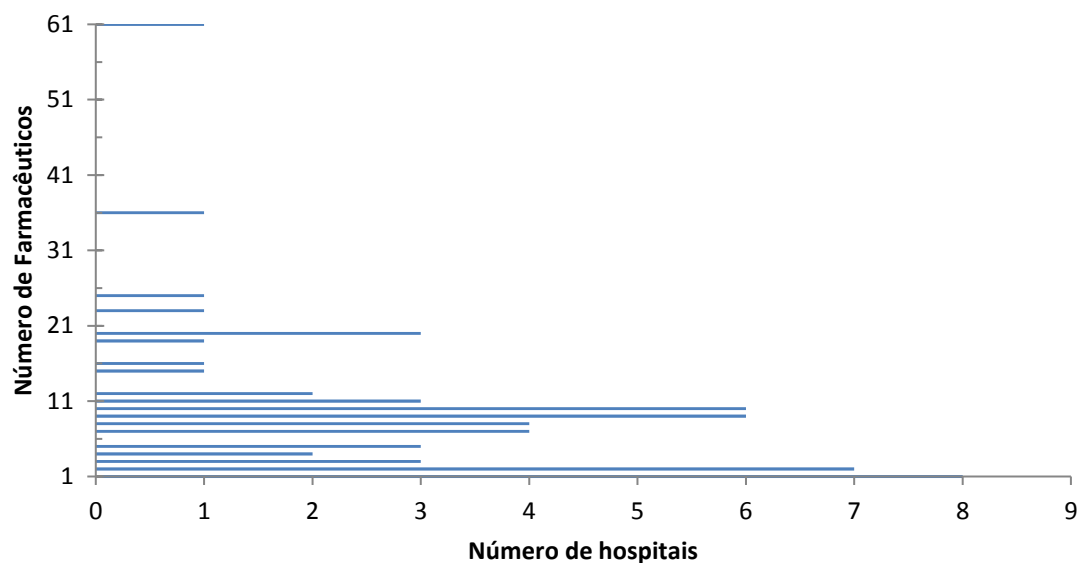


Figura 6: Número de farmacêuticos por hospital.

4.3.2 Número de TSDT – ramo farmácia

Em relação a estes profissionais, 8 hospitais referem ter nas suas equipas 12 TSDT, como mostrado na Figura 7. De referir que 3 hospitais indicam que não têm na sua equipa qualquer TSDT e, por outro lado, 8 unidades optaram por não indicar o número destes profissionais.

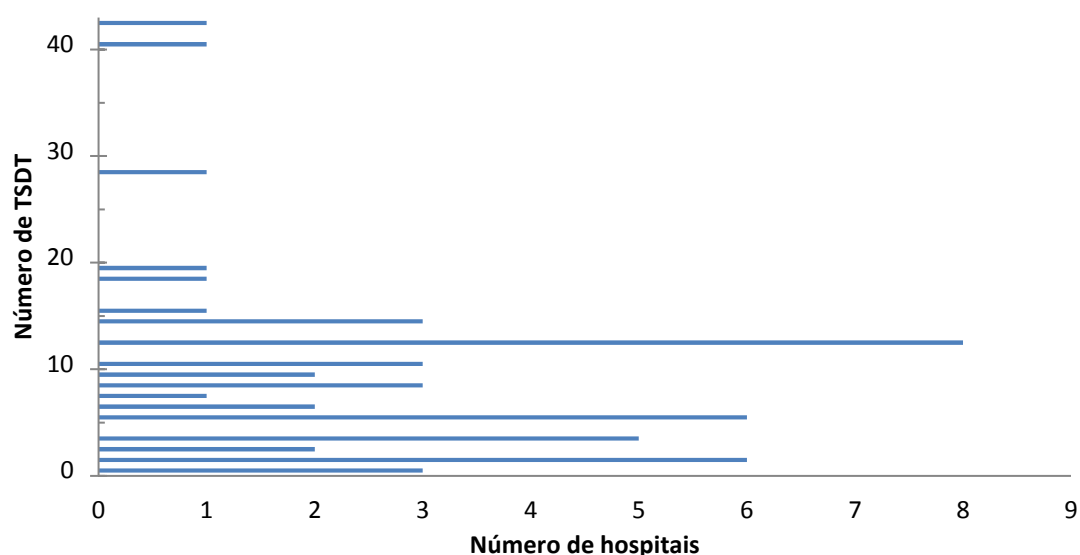


Figura 7: Número de TSDT- ramo farmácia por hospital.

Através de uma análise estatística descritiva verificou-se (Tabela VII) que a média dos farmacêuticos a trabalhar foi de 9,31 e dos técnicos 8,92. A moda foi de 1 para os farmacêuticos e 12 para os TSDT. O número de farmacêuticos totais é superior ao dos técnicos, provavelmente porque tiveram menos 8 respostas.

Tabela VII: Análise descritiva do número de Farmacêuticos e TSDT nos hospitais estudados.

	Farmacêuticos	TSDT
Número mínimo	1	0
Número máximo	61	42
Média	9,31	8,92
Mediana	8,0	7,5
Moda	1	12
Total	540	446

Também se pode verificar, para o número de farmacêuticos e TSDT nos hospitais estudados, que existe uma distribuição não normal, extremamente assimétrica, como se pode ver pelo teste de Shapiro-Wilk, $p < 0,01$ (Anexo II). Esta distribuição extremamente assimétrica também fica demonstrada na Figura 8, e deve-se ao fato de haver poucos hospitais que têm muitos profissionais e outros que têm muito poucos. São especialmente as unidades hospitalares privadas que apresentam o menor número de profissionais, em comparação com os hospitais públicos.

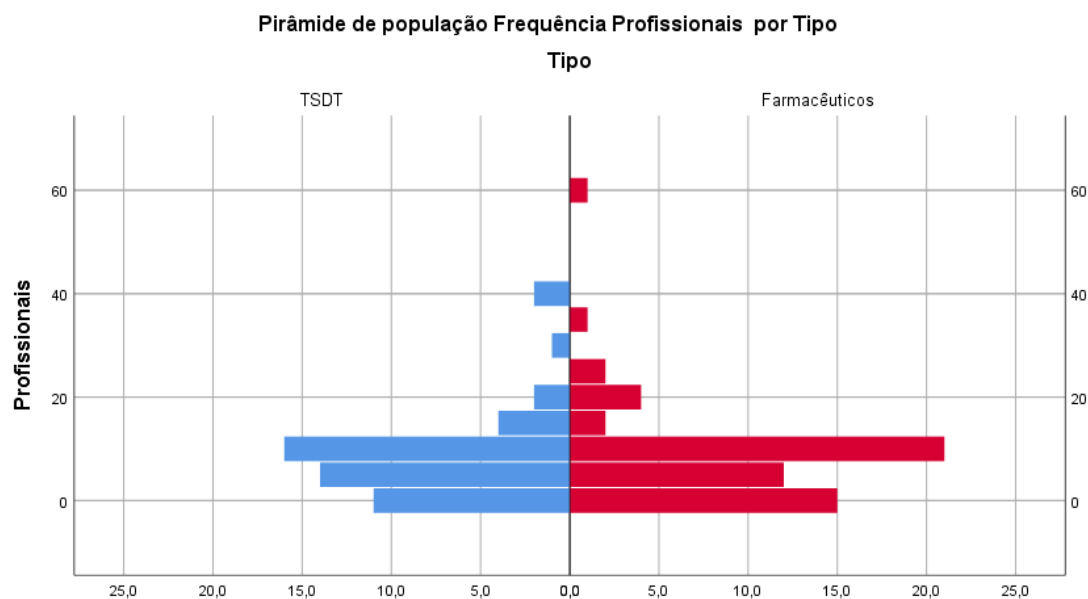


Figura 8: Frequência de profissionais (Farmacêuticos/TSDT) nos Serviços Farmacêuticos.

4.4 Preparação de medicamentos manipulados

Na seguinte questão de resposta obrigatória, responderam 58 hospitais (100%), sendo que 40 hospitais (69%) responderam que preparam medicamentos manipulados, e 18 (31%) responderam que não preparam medicamentos manipulados, tal como indica a Figura 9.

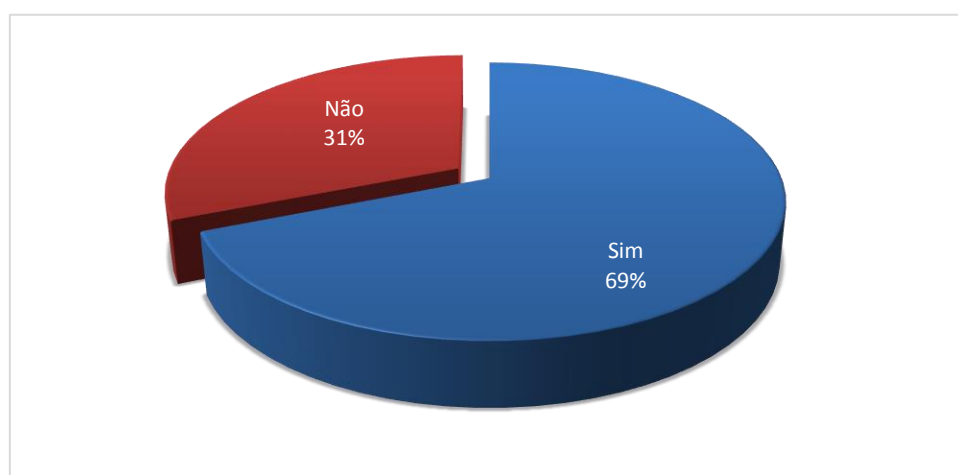


Figura 9: Preparação (sim/não) de medicamentos manipulados nos hospitais estudados.

A maioria dos hospitais que preparam medicamentos manipulados pertence ao setor público, e estão localizados sobretudo em cidades do litoral em hospitais com muitas especialidades e várias valências.

Dos hospitais que não preparam medicamentos manipulados, 9 hospitais (50%) são do sector privado, 8 do público (44%) e 1 militar (6%) (Figura 10). Os 8 hospitais públicos que não preparam medicamentos manipulados, estão na sua maioria localizados em cidades do interior.

Em relação aos hospitais privados, o que se verifica é que um determinado hospital de um grupo prepara os medicamentos manipulados e, em caso de necessidade, fornece a outros hospitais dentro do mesmo grupo.

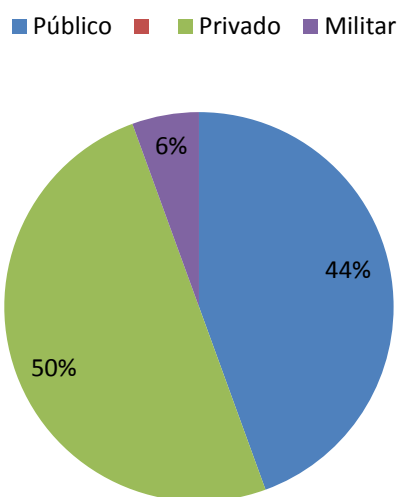


Figura 10: Hospitais que não preparam medicamentos manipulados em função do regime de propriedade.

4.5 Razões para não prepararem medicamentos manipulados

Todos os 18 hospitais que não preparam medicamentos manipulados responderam à questão e obteve-se uma taxa de resposta de 100%. A maioria dos serviços invocou mais do que uma razão para não prepararem medicamentos manipulados (Figura 11).

A falta de condições físicas e/ou técnicas e de recursos humanos são as principais razões para não prepararem medicamentos manipulados, e 14 dos hospitais enumeraram estas razões para não prepararem medicamentos manipulados (Figura

11). Os restantes hospitais não preparam medicamentos manipulados, porque não se justifica, devido ao número limitado de preparações solicitadas (responderam assim 3 hospitais), ou porque a preparação é centralizada num determinado hospital (razão invocada por 1 hospital).

Quando existe pouca solicitação de medicamentos manipulados, ou caso não existam disponíveis matérias-primas para a sua preparação, por vezes, o hospital adquire estes medicamentos no exterior, muitas vezes em farmácias comunitárias (11).

Para hospitais que responderam que não preparavam medicamentos manipulados o questionário terminou aqui.

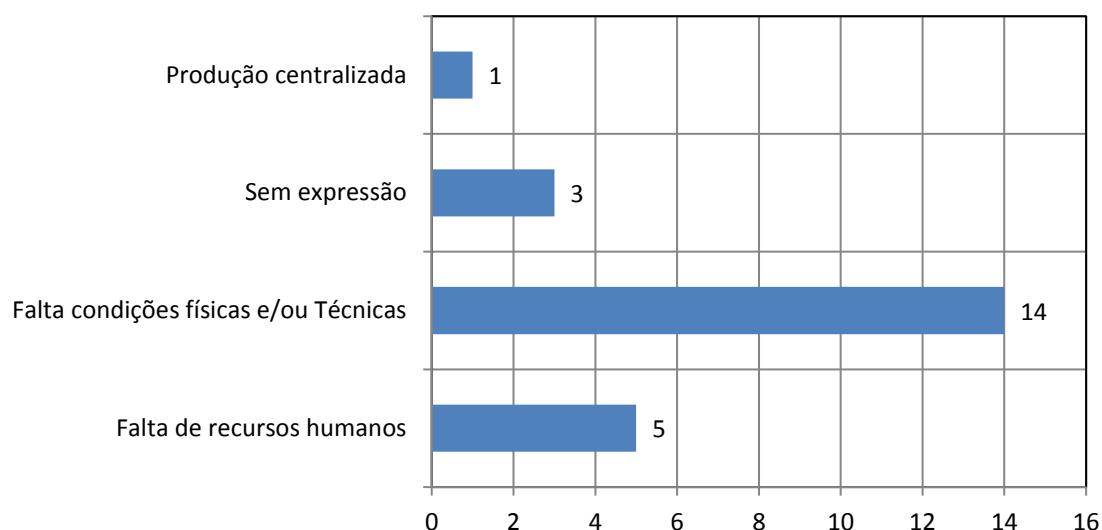


Figura 11: Razões para não prepararem medicamentos manipulados.

4.6 Número de profissionais apenas adstritos à área da manipulação

Na segunda parte do questionário, apenas era permitido resposta de hospitais que preparavam medicamentos manipulados. Responderam à questão “Número de profissionais apenas adstritos à área manipulação”, 40 hospitais, obtendo-se uma taxa de resposta de 100%.

De acordo com a Figura 12, 17 hospitais referem ter apenas 1 farmacêutico adstrito à farmacotecnia, seguido de 9 unidades que referem ter 2 farmacêuticos adstritos a esta área. Em relação ao número TSĐT, 3 hospitais referem que não têm nos seus quadros TSĐT adstritos a esta área, e por outro, lado 8 unidades hospitalares referem que têm apenas 1 TSĐT.

O número de profissionais, quer farmacêuticos quer TSDT varia consoante o tipo de estabelecimento hospitalar; e, por norma, são os hospitais públicos os que têm mais profissionais alocados à farmacotecnia.

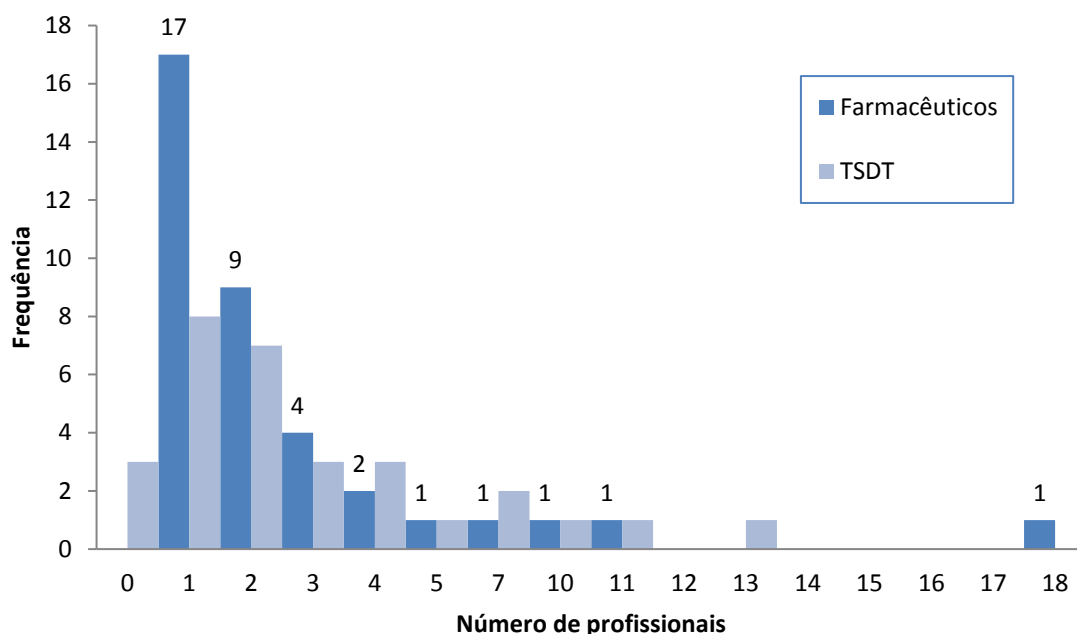


Figura 12: Número de profissionais alocados à farmacotecnia por hospital.

Os 3 hospitais com mais profissionais são unidades públicas, universitários, com elevado número de valências, mais bem estruturados e localizados no litoral. Na Figura 13 estão referidos os 3 hospitais com o maior número de profissionais alocados à farmacotecnia. É de salientar que o Hospital A possui mais 6 farmacêuticos do que TSDT e todos os estabelecimentos hospitalares têm mais farmacêuticos do que TSDT, o que é importante e natural que assim seja, pois, o farmacêutico é o profissional responsável pela validação da preparação e dispensa dos medicamentos manipulados.

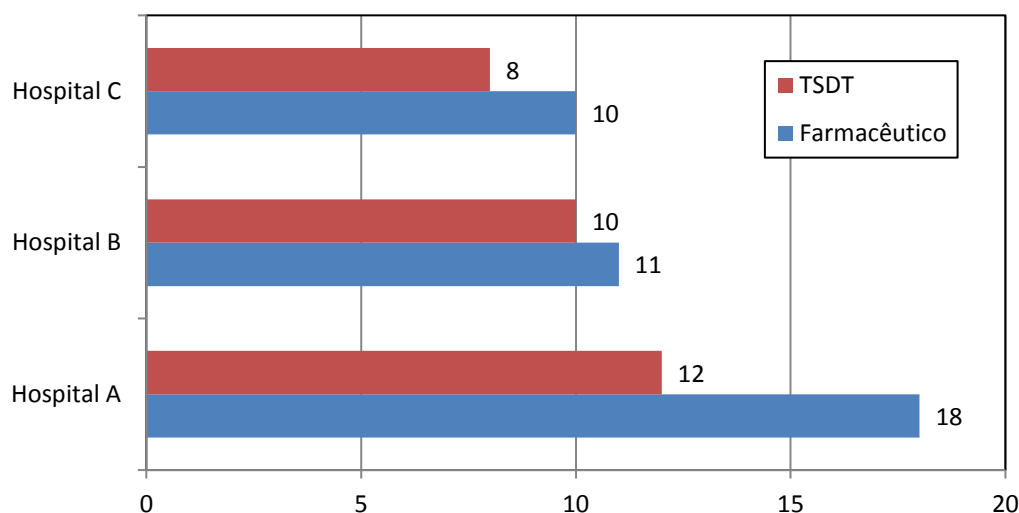


Figura 13: Hospitais com maior número de profissionais adstritos à área da manipulação.

4.7 Tipificação dos hospitais em relação ao número de medicamentos manipulados preparados

Esta questão apenas foi respondida por estabelecimentos hospitalares que preparam medicamentos manipulados, assim o número máximo de respostas foi obtido (40 respostas - 100%). Através da Figura 14, verifica-se que 46% dos hospitais responderam que prepararam mais de 1000 unidades no último ano (2018).

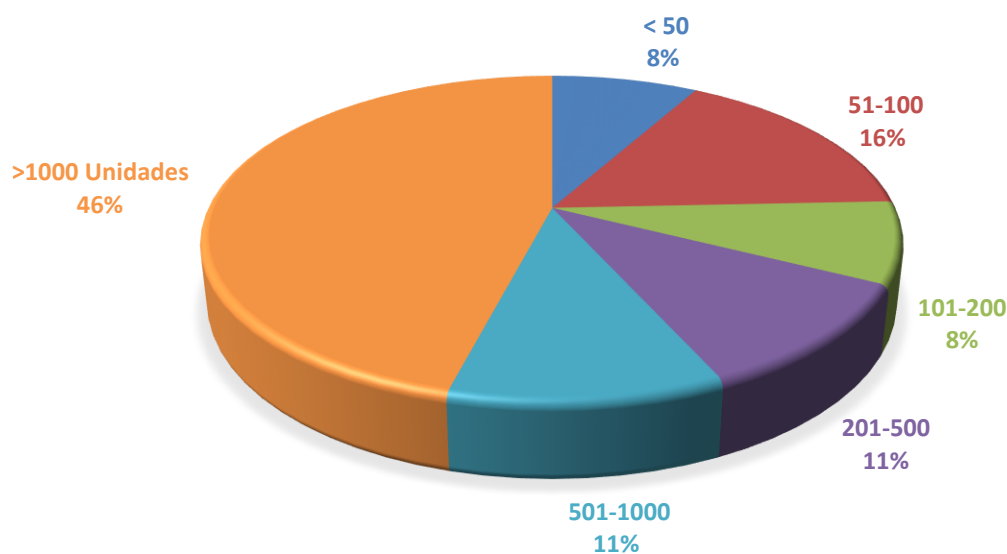


Figura 14: Tipificação dos hospitais em relação ao número de medicamentos manipulados preparados no ano transato (2018).

Estes hospitais pertencem em grande parte ao setor público, (88%), tal como demonstra a Figura 15 e em menor quantidade (12%) a hospitais em regime de parceria público-privado. De salientar que um determinado hospital (Hospital A), pertencente a um centro hospitalar universitário, respondeu que prepararam mais de 150 000 unidades em 2018 e assim se explica o elevado número de profissionais adstritos à farmacotecnia existente nesses Serviços Farmacêuticos.

É de referir que nenhum hospital privado prepara medicamentos manipulados em quantidades superiores a 1000 unidades/ano e isto pode ser devido, ao fato de existir alguma preparação centralizada, mas também porque estas unidades não têm as especialidades e valências de um grande hospital público.

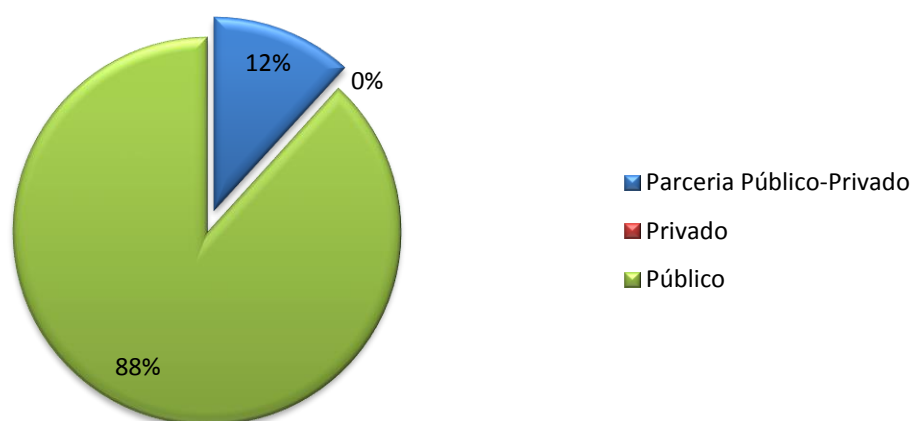


Figura 15: Hospitais com preparação de medicamentos manipulados em número superior a 1000 unidades/ano.

Além de serem mais estabelecimentos hospitalares públicos a prepararem maior quantidade de manipulados, também se verifica que é na região de Lisboa e Vale do Tejo que estes hospitais estão localizados, logo seguidos pela região Norte.

Por outro lado, hospitais mais pequenos, com menos especialidades, localizados, sobretudo, em zonas do interior, preparam medicamentos manipulados abaixo das 100 unidades por ano. Na região autónoma da Madeira existe uma preparação maior do que 1000 unidades de medicamentos manipulados produzidos em 2018, e isto deve-se ao fato de haver uma preparação centralizada nesse hospital. Pelo contrário, na região autónoma dos Açores obteve-se uma resposta de uma unidade hospitalar muito mais pequena, sendo referido que prepararam menos de 100 manipulados no ano em causa, (Figura 16).

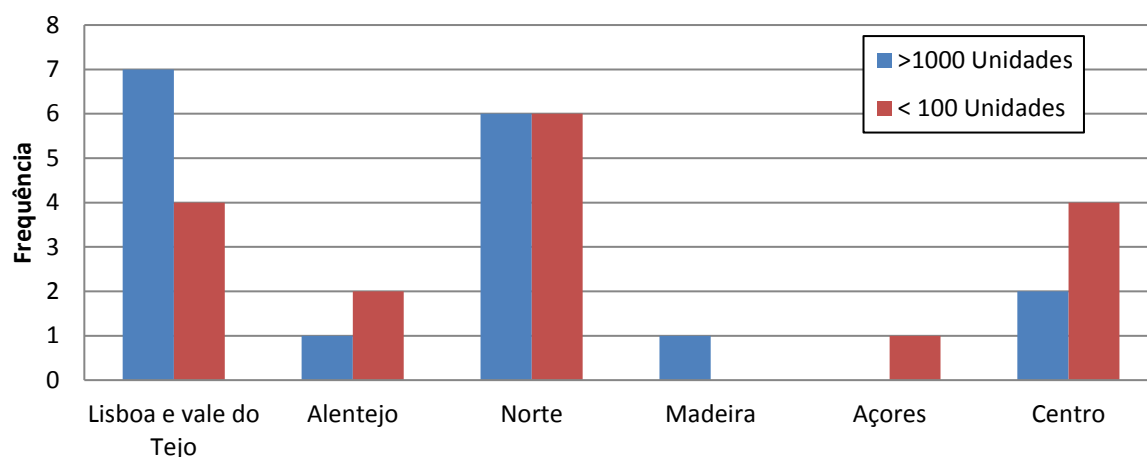


Figura 16: Hospitais com maior e menor preparação de medicamentos manipulados por região.

De acordo com a Tabela VIII existe uma relação entre o número de profissionais adstritos à manipulação com o número de manipulados produzidos. Os hospitais com maior produção de preparados, obviamente são unidades mais bem equipadas, quer em termos de condições físicas, mas também em termos de recursos humanos melhor qualificados e, por isso, quanto maior o número de profissionais, maior é a preparação de medicamentos manipulados. Os 3 hospitais com maior produção de preparados e mais profissionais adstritos à farmacotecnia pertencem ao setor público, e os 3 hospitais com menor produção de preparados (inferior a 50 unidades/ano) e menos profissionais pertencem ao setor privado.

Segundo o Manual da Farmácia Hospitalar, o número de profissionais pode variar muito com a quantidade de preparações executadas, devendo haver no mínimo para estas duas categorias profissionais 1 farmacêutico e 1 TSDT que podem ser em tempo parcial (47), situação esta, que não se verifica para o Hospital E, e Hospital F.

Tabela VIII: Relação entre o número de profissionais adstritos à farmacotecnia e o número de manipulados produzidos.

Hospital	Manipulados Produzidos/ano	Profissionais Farmacotecnia	
Hospital A*	> 1000	18 Farmacêuticos	12 TSDT de Farmácia
Hospital B*	> 1000	11 Farmacêuticos	10 TSDT de Farmácia
Hospital C*	> 1000	10 Farmacêuticos	8 TSDT de Farmácia
Hospital D**	<50	1 Farmacêutico	1 TSDT de Farmácia
Hospital E**	<50	2 Farmacêuticos	-
Hospital F**	<50	2 Farmacêuticos	-

*Hospital Público; Hospital Privado**

4.8 Tipo de medicamentos manipulados preparados

Nesta questão foram obtidas 39 repostas, do máximo de 40, pois só hospitais com preparação de medicamentos manipulados poderiam responder a esta questão, como demonstra a Figura 17.

As duas formas farmacêuticas mais preparadas pelos Serviços Farmacêuticos são as soluções orais (35 hospitais responderam positivamente) e suspensões (referido por 31 hospitais). Preparam ainda formulações semissólidas como pomadas, cremes, geles e pastas, mas também cápsulas e pós/granulados. Contudo, nenhum hospital prepara gomas para mascar, óvulos, supositórios ou comprimidos. De salientar que 20 hospitais referem preparar formulações obrigatoriamente estéreis, como colírios e soluções injetáveis.

A obtenção destes resultados era expectável, pois as formulações líquidas orais, são das formas farmacêuticas mais manipuladas, isto porque se destinam a grupos populacionais com especificidades próprias, como a pediatria e a geriatria, e isto porque existe uma necessidade de adaptação de dosagem e das formas farmacêuticas às carências destas populações específicas (48).

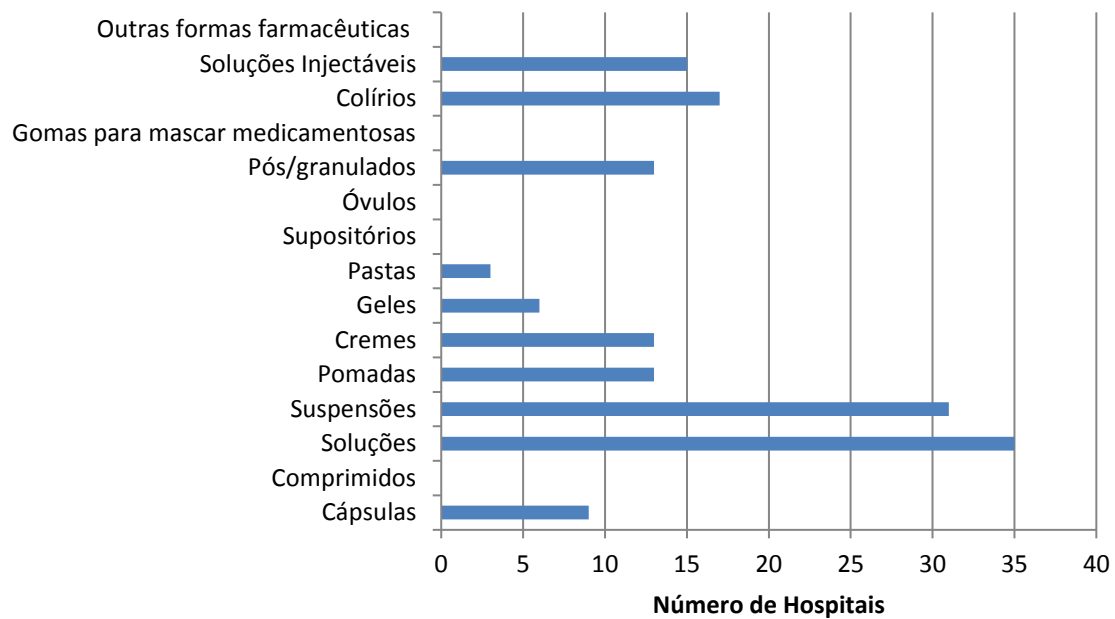


Figura 17: Formas farmacêuticas produzidas pelos Serviços Farmacêuticos dos hospitais estudados.

4.9 Especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados

Foi solicitado no questionário, aos Serviços Farmacêuticos para mencionarem as 5 especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados, e não sendo uma questão obrigatória, dos 40 estabelecimentos que preparam este tipo de medicamentos, responderam 39 (97,5%), como pode ser visto na Figura 18.

As 5 especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são assim a pediatria com 29 respostas (74,3%), seguida da área da oncologia com 22 respostas (56,4%), dermatologia, ginecologia/obstetrícia e oftalmologia com 12 respostas cada (30,76%). É de salientar que a especialidade de neonatologia obteve 11 respostas (28,2%) às quais se juntarmos as da pediatria, demonstram que existe uma grande necessidade em administrar medicamentos que apenas são disponibilizados pela indústria farmacêutica sob a forma de formas farmacêuticas ou dosagens destinadas a adultos, sendo nestas situações fundamental a preparação de medicamentos manipulados adaptados a estes grupos etários.

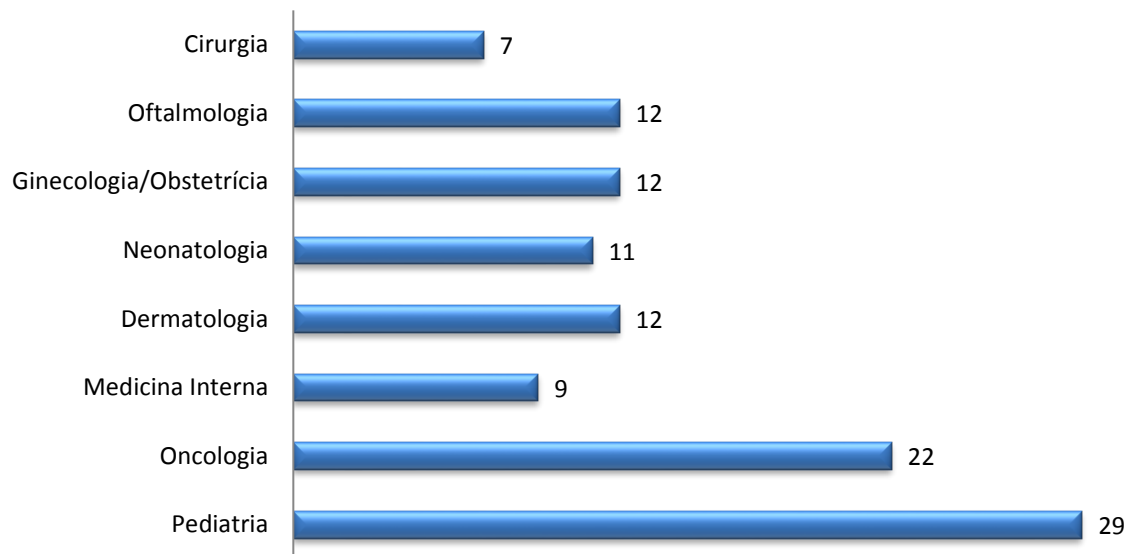


Figura 18: Especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados.

4.10 Atividades dos Serviços Farmacêuticos

Além da preparação de fórmulas magistrais e/ou preparados oficinais, os Serviços Farmacêuticos realizam outras atividades que envolvem também a manipulação do medicamento, como demonstrado na Figura 19. Com esta questão, pretendia-se saber quais são essas atividades e era solicitado para selecionarem todas as opções que se aplicavam. Obtiveram-se respostas de 40 hospitais.

A maioria dos Serviços Farmacêuticos respondeu mais do que uma opção, sendo a reembalagem de formas farmacêuticas sólidas com 38 respostas, e a preparação de manipulados (preparações oficinais e/ou magistrais) com 36 as atividades mais realizadas pelos serviços.

A reembalagem de medicamentos e rotulagem é uma atividade importante nos Serviços Farmacêuticos, pois permite dispor do medicamento na dose prescrita, de forma individualizada, reduzindo os erros de administração, e obtendo uma maior economia. Um dos Serviços Farmacêuticos refere que mensalmente procede à reembalagem de mais de 150 000 unidades de fórmulas sólidas orais.

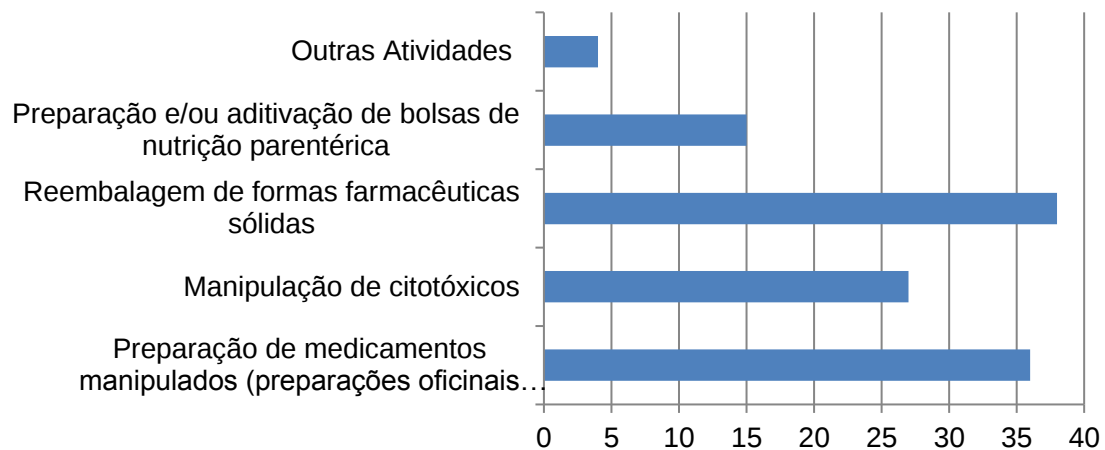


Figura 19: Atividades dos Serviços Farmacêuticos.

A manipulação de citotóxicos (responderam que preparavam 27 hospitais), e a preparação e/ou aditivação de bolsas de nutrição parentérica (responderam que preparavam 15 hospitais), atividades críticas pelas suas especificidades, sobretudo no controlo da qualidade, são atividades também realizadas nos Serviços Farmacêuticos.

De salientar que 4 hospitais públicos acrescentaram outras atividades realizadas: manipulação de medicamentos biológicos, manipulação de medicamentos para administração intravítrea, mistura de fármacos para administração contínua ao domicílio e mistura para analgesia para injeção epidural.

Como se pode constatar pela Figura 20, à exceção de “Outras Atividades”, todas são realizadas nos hospitais, independentemente do regime de propriedade, mas todas essas atividades são realizadas em muito maior número nos hospitais públicos. Isto pode dever-se ao fato de serem unidades com mais especialidades e valências e com mais recursos humanos, mas sobretudo porque devem assegurar atividades que os hospitais privados não querem ou não podem assegurar.

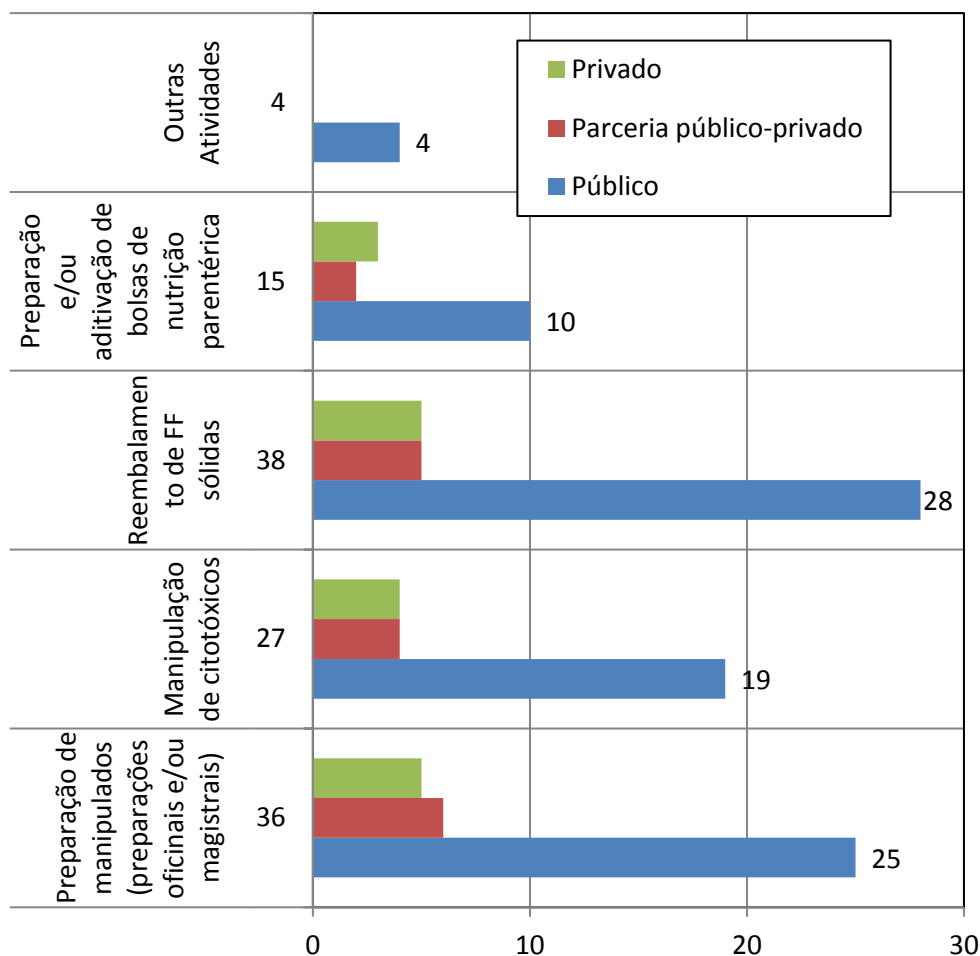


Figura 20: Atividades dos Serviços Farmacêuticos consoante o regime de propriedade do hospital.

4.11 Implementação de um sistema de gestão da qualidade

Devido à natureza e responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos é fundamental que toda a sua atividade seja supervisionada, por um sistema de gestão da qualidade (SGQ). Com base neste sistema, é possível planejar, executar, verificar, e desenvolver um processo de melhoria de forma contínua, focado no doente e nos profissionais de saúde.

Todos os Serviços Farmacêuticos que preparam manipulados responderam a esta questão, obtendo-se uma taxa de resposta de 100%. Destes 75% responderam que têm implementado um SGQ, e, por outro lado, 25% responderam que não têm implementado

um SGQ (Figura 21), sobretudo hospitais de pequena/média dimensão com preparações de medicamentos manipulados abaixo de 500 unidades/ano.

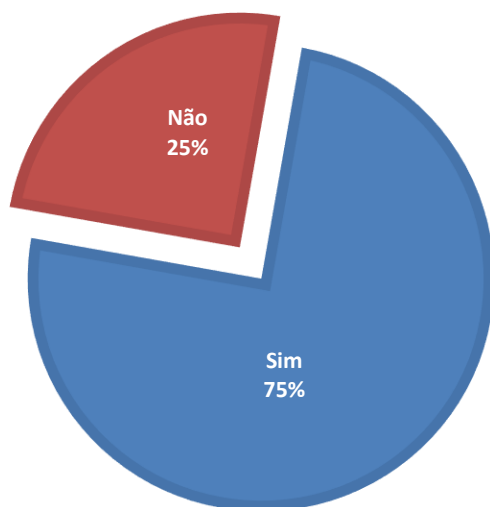


Figura 21: Hospitais com implementação de um sistema de gestão da qualidade (SGQ).

4.12 Sistema informático que permite tratar/arquivar documentação

Cada vez mais os serviços são dotados de recursos informáticos com vista a melhorar processos e economizar tempo. A esta questão também responderam os 40 hospitais que preparam medicamentos manipulados, obtendo-se (100%) de respostas. A maioria dos serviços (62%) possui um sistema informático que permite tratar/arquivar toda a documentação, mas 38% responderam que não possuem um sistema informático para tratar/arquivar documentação (Figura 22). O processo de manipulação deve ficar registado preferencialmente em suporte informático, e, caso não seja possível, em suporte de papel.

Atualmente, não se compreende como nem todos os Serviços Farmacêuticos possuem um sistema informático que permita o registo/arquivo de documentação importante para a sua atividade.



Figura 22: Sistema informático para tratar/arquivar documentação.

4.13 Ensaios de Controlo da Qualidade

Em relação a esta questão foram obtidas 39 respostas, apenas de estabelecimentos hospitalares que preparam medicamentos manipulados, o que corresponde a 97,5% de respostas.

Os ensaios de controlo da qualidade que mais se realizam, sempre que se justifiquem foram: a verificação das características organoléticas (38 respostas), determinação do pH (26 respostas), e verificação do volume final ou massa final (com 20 respostas), como pode ser visto na Figura 23.

De acordo com o exigido pela portaria nº 594/2004, a fim de garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, no mínimo, deve-se verificar as características organoléticas (38 respostas positivas), bem como, deve ser efetuada uma verificação final do volume ou massa final (mas apenas 20 unidades hospitalares o fazem). Após a realização do cruzamento de dados, verificamos que nem todos os serviços que preparam formas farmacêuticas obrigatoriamente estéreis, como colírios, e soluções injetáveis, realizam o ensaio da esterilidade (20 Serviços Farmacêuticos preparam formas farmacêuticas estéreis e apenas 12 realizam o ensaio da esterilidade, como pode ser visto na Figura 24).

Também o doseamento deve ser realizado para soluções injetáveis, e dos 8 hospitais que preparam injetáveis, nenhum menciona este ensaio como realizado nos Serviços Farmacêuticos. Provavelmente, esta omissão deve-se à falta de equipamentos adequados à sua determinação.

Os ensaios da dureza e friabilidade (porque nenhum hospital produz comprimidos) e da viscosidade (por falta de equipamentos adequados), não são mencionados por nenhum hospital. É de salientar, que nesta pergunta, era dada a possibilidade de acrescentarem opções de respostas, mas nenhum estabelecimento hospitalar o fez.

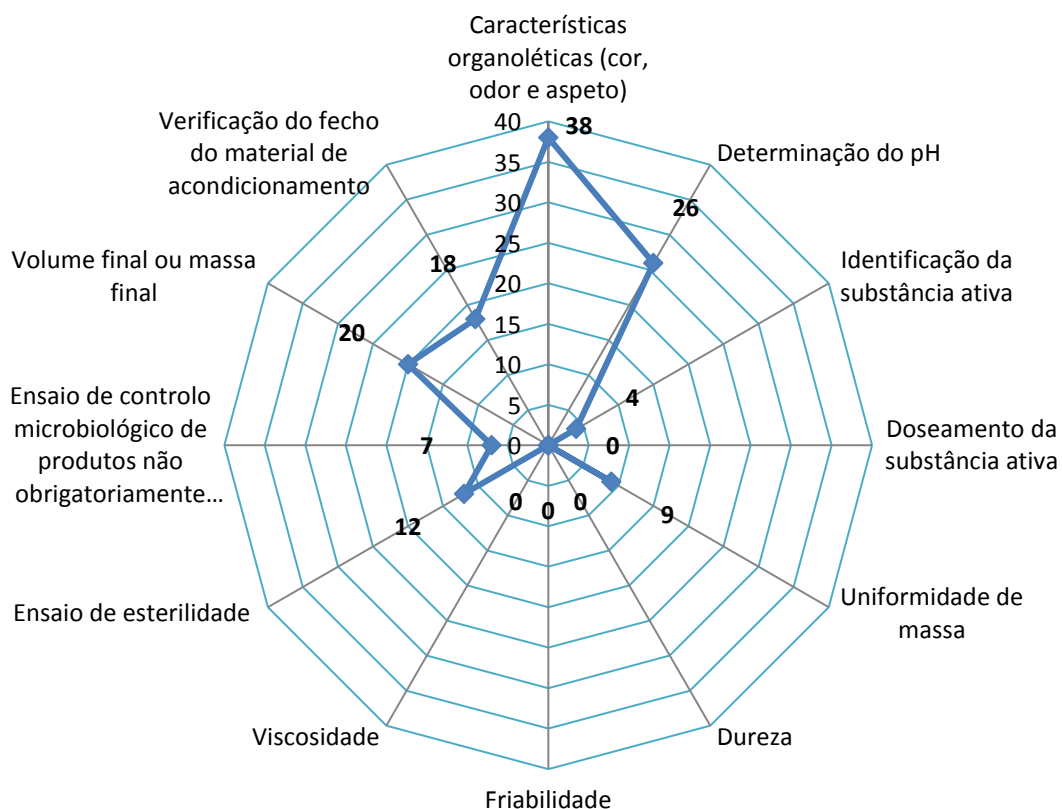


Figura 23: Ensaio de controlo da qualidade mais realizados pelos Serviços Farmacêuticos dos hospitais estudados.

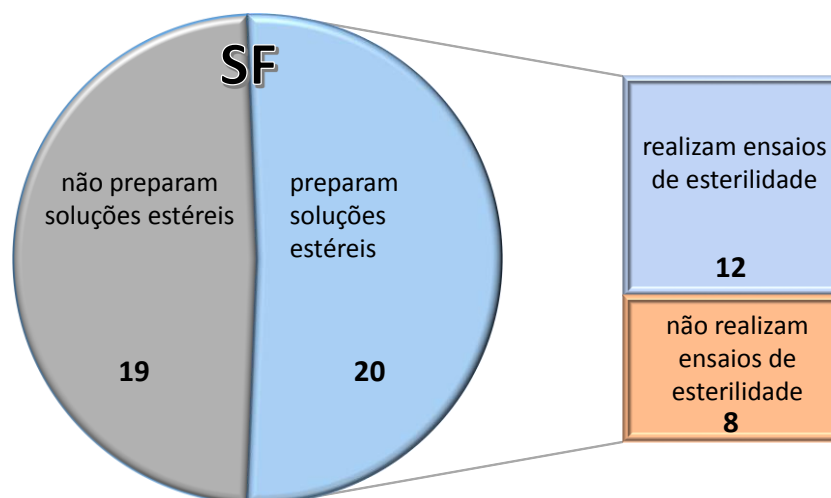


Figura 24: Serviços farmacêuticos (SF) que preparam soluções estéreis *versus* realização de ensaios de esterilidade.

4.14 Formação específica sobre preparações magistrais

Todos os Serviços Farmacêuticos que preparam manipulados responderam, obtendo-se 40 respostas (100% taxa de resposta). De acordo com a Figura 25, nem todos os profissionais envolvidos na área da manipulação realizam formações específicas sobre preparações magistrais (38% referem que só alguns profissionais realizam formações específica, 37% referem que todos profissionais realizam formação nesta área e 25% referem que não realizam qualquer formação específica).

Atendendo a que a formação contínua tem uma elevada importância na melhoria da produtividade, a aquisição ou renovação de conhecimentos técnicos ou científicos, por parte de todos os profissionais envolvidos na área da farmacotecnia, deve ser encorajada.

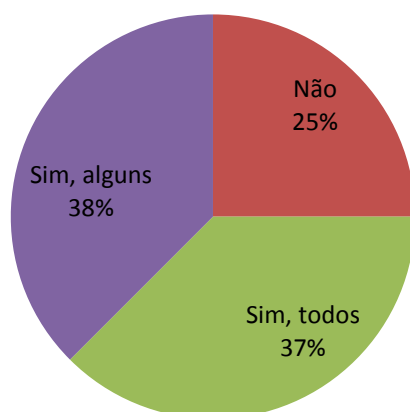


Figura 25: Realização de formações específicas dos profissionais da farmacotecnia.

Estas formações podem ser internas ou externas. Do universo de 40 estabelecimentos que realizam preparações de medicamentos manipulados, responderam a esta questão 33 hospitais (82,5% de taxa de resposta).

Os resultados indicam que 52% dos estabelecimentos hospitalares realizaram formações externas e 48% realizaram formações internas, como demonstra a Figura 26.

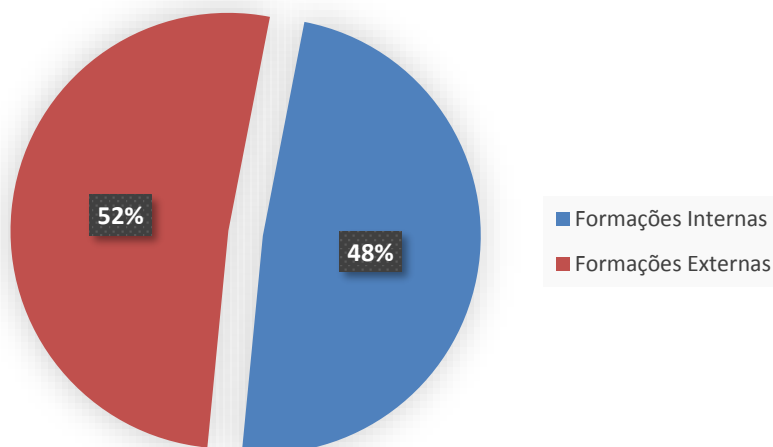


Figura 26: Principais tipos de ações de formação.

As principais ações de formação externas referidas são as obtidas pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) (54%) e pela Ordem dos Farmacêuticos (23%). Alguns hospitais referem parcerias com algumas Faculdades

de Farmácia (8%) e com outros hospitais (7%), como demonstra a Figura 27. Esta partilha de informação, tanto com as Faculdades como com outras instituições, é importante porque permite a troca de ideias, partilha de conhecimentos, e aproxima a academia à realidade dos farmacêuticos.

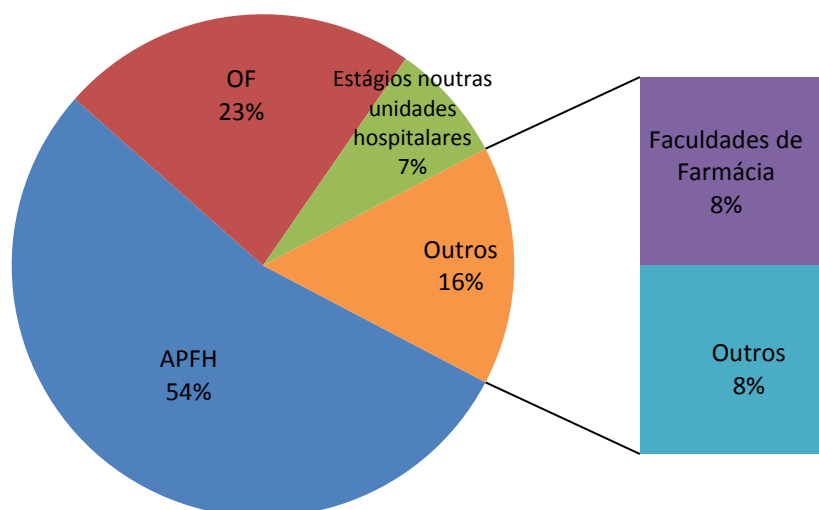


Figura 27: Origem das formações externas.

São mencionadas várias formações internas dirigidas aos profissionais envolvidos na área da farmacotecnia e dirigidas a uma atividade específica. São também referidas formações internas, tipo estágios, “*Learn by exemple*”, Leitura SOP's e leitura do manual interno sobre manipulação. Estas formações são realizadas por elementos da equipa dos Serviços Farmacêuticos mais experientes.

4.15 Protocolos sobre as metodologias utilizadas no controlo de qualidade

A esta questão responderam 39 hospitais do universo de 40 que preparam medicamentos manipulados, obtendo-se uma taxa de resposta de 97,5%. Destes, 69% responderam que têm protocolos elaborados sobre metodologias utilizadas no controlo da qualidade, enquanto 31% respondem que não possuem quaisquer protocolos (Figura 28).

Os serviços devem ser incentivados a elaborar protocolos de metodologias, procedimentos de forma assegurar as boas práticas na preparação de manipulados,

porque só assim se assegura, a preparação de medicamentos manipulados seguros, de qualidade e eficazes.

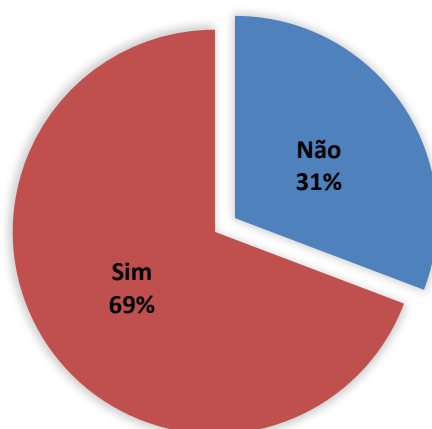


Figura 28: Existência de protocolos sobre as metodologias utilizadas no controlo da qualidade.

4.16 Protocolos utilizados nos estudos de estabilidade

Em relação aos protocolos utilizados nos estudos de estabilidade, responderam a esta questão 37 hospitais, do total de 40, obtendo-se uma taxa de respostas de 92,5%. Destes, 76% responderam que não possuem protocolos utilizados nos estudos de estabilidade, enquanto 24% responderem que possuem (Figura 29).

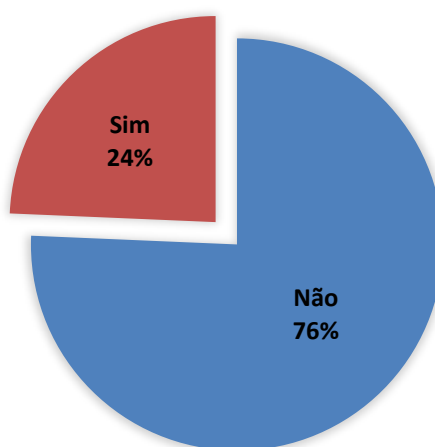


Figura 29: Protocolos sobre as metodologias utilizadas nos estudos de estabilidade.

4.17 Partilha de informações sobre condições de conservação e prazo de utilização.

É importante que sejam comunicadas as informações sobre as condições de conservação e prazos de utilização com os outros profissionais de saúde, especialmente após a abertura de determinadas embalagens de medicamentos. Todos os Serviços Farmacêuticos que preparam medicamentos manipulados responderam a esta questão, obtendo-se 100% de resposta. Destes 97% partilham essas informações com outros profissionais de saúde dentro do estabelecimento hospitalar, mas 3% não partilham essa informação (Figura 30).

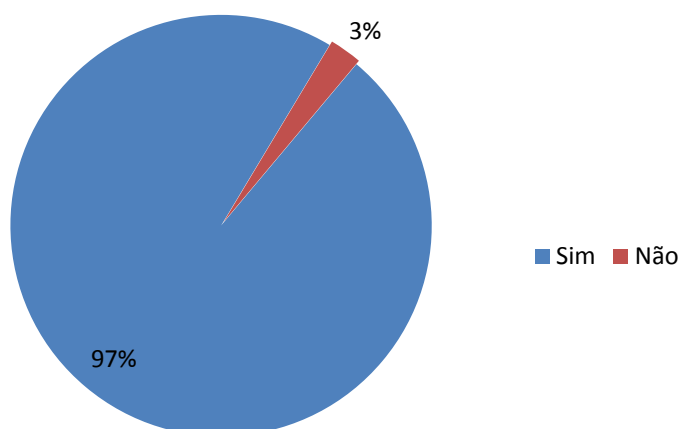


Figura 30: Resposta sobre partilha de informação com outros profissionais sobre as condições de conservação e o prazo de utilização.

Um trabalho desenvolvido no hospital de Braga, onde 13% dos medicamentos correspondiam a medicamentos multidoses, verificou-se que existia falta de informação sobre o momento da abertura dos medicamentos em utilização (49). Além disso, nem todos os medicamentos tinham a informação necessária, nomeadamente, estudos de estabilidade para auxiliar na elaboração de uma base de dados de estabilidade após a abertura do medicamento (49).

No presente trabalho, todos os Serviços Farmacêuticos que preparam medicamentos manipulados (no total de 40) responderam à questão, e obteve-se uma taxa de 100% de respostas (Figura 31). Destes, 85% afirmam terem implementado normas que garantam o prazo de utilização após a primeira abertura, no caso de medicamentos multidoses, enquanto 15% afirmam que não.

A implementação destas normas por todos os serviços é importante e deve ser reforçada de forma a assegurar a qualidade e a segurança do doente. Para os medicamentos multidoses, deve estar disponível nos serviços hospitalares uma lista com o respetivo prazo de utilização após a abertura inicial. Além disso, em cada embalagem deve constar uma etiqueta com a data de abertura, o prazo de utilização e no caso de a embalagem ser só para um doente, deve ser rotulada com o nome do mesmo.

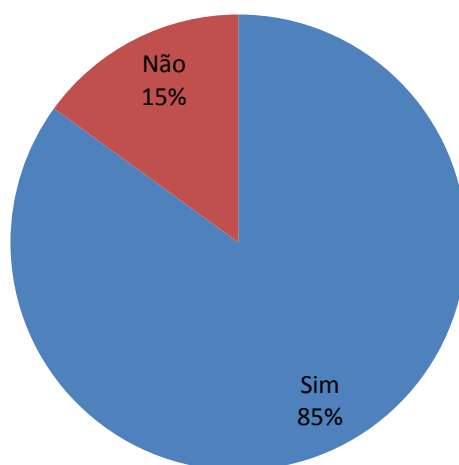


Figura 31: Normas que garantam o cumprimento do prazo de utilização após a primeira abertura.

4.18 Reembalagem é considerado manipulação?

Considera-se “manipulação de medicamentos a preparação de medicamentos, tanto para humano como veterinário, que envolvam as atividades de preparação, mistura, combinação, modificação, reembalagem ou re-rotulagem de substâncias ativas, medicamentos ou dispositivos de administração” (50).

Responderam a esta questão 39 hospitais, obtendo-se 97,5% taxa de resposta, (Figura 32). Destes 90% consideram que a reembalagem é uma operação de manipulação de medicamentos, enquanto 10% responderam que não é considerado como uma operação de manipulação.

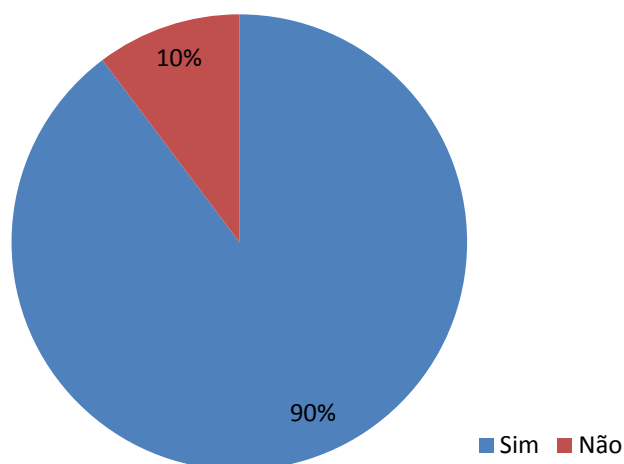


Figura 32: Reembalagem é considerado manipulação? Respostas (sim/não) dos SF.

4.19 Determinação do prazo de utilização e condições de armazenamento dos medicamentos manipulados

Tal como referido anteriormente a atribuição do prazo de utilização e das condições de armazenamento deve ter em conta diversos aspetos, nomeadamente a forma farmacêutica, o tipo de fármaco, os excipientes presentes na preparação, e o tipo de embalagem (27, 40).

Caso não existam dados relativos à estabilidade de um medicamento manipulado, é importante cumprir algumas regras utilizadas para a atribuição de prazos de utilização e, para isso, recorre-se a alguma bibliografia específica, geralmente o Formulário Galénico Português. Essa informação também pode ser obtida com base noutras referências bibliográficas, estudos de estabilidade, etc.

Todos os estabelecimentos hospitalares que preparam manipulados responderam a essa questão.

Para determinar o prazo de utilização e condições de armazenamento em 35 hospitais, a maioria dos serviços recorrem ao Formulário Galénico Português e às recomendações da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). De referir, 2 hospitais que determinam o prazo de utilização e as respetivas condições de armazenamento com base nos ensaios de estabilidade realizados nos respetivos Serviços Farmacêuticos (Figura 33). Estes ensaios, provavelmente foram situações pontuais, realizados em projetos específicos e em parceria com instituições de ensino ou investigação com Universidades.

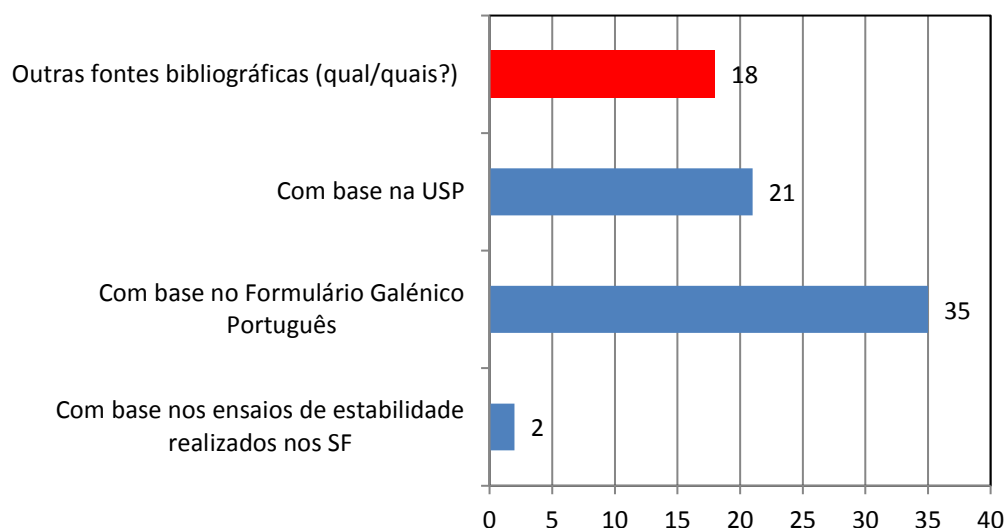


Figura 33: Referências bibliográficas para determinar o prazo utilização e as condições de armazenamento.

Outras fontes bibliográficas, como artigos científicos (28%), publicações da Sociedade Espanhola de Farmacêuticos Hospitalares - (SEFH) (17%), ou da Faculdade de Farmácia de Lisboa (17%), foram mencionados por 18 hospitais (Figura 34).

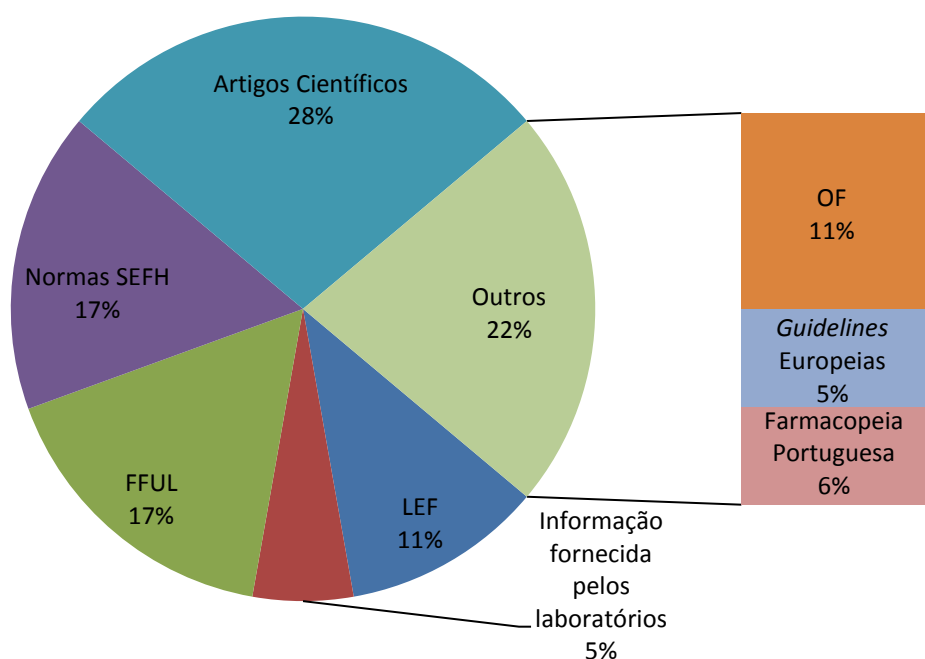


Figura 34: Utilização de outras referências bibliográficas.

4.20 Ensaio de Estabilidade

Na última parte do questionário era perguntado se os Serviços Farmacêuticos realizavam ensaios de estabilidade para os medicamentos manipulados. Todos os 40 hospitais responderam que não realizavam ensaios de estabilidade (Figura 35). Sendo assim, o questionário terminava nesta questão, ficando por responder as últimas 4 perguntas do questionário. O resultado desta pergunta era expetável, pois, os Serviços Farmacêuticos não têm recursos humanos treinados, nem equipamentos necessários à realização destes ensaios. Sempre que um medicamento é manipulado, ou existe informação muito bem detalhada sobre a estabilidade do produto final, o que nem sempre acontece, ou há o risco de existir um problema que pode colocar em causa, a segurança do doente e a efetividade terapêutica.

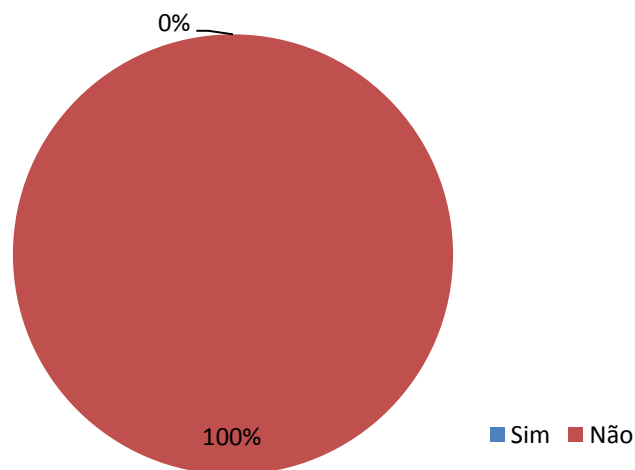


Figura 35: Estabelecimentos hospitalares que realizam ensaios de estabilidade para os medicamentos manipulados.

5 PERSPETIVA DE DOIS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES EUROPEUS

De forma a conhecer um pouco a realidade a nível europeu, foram contactados por correio eletrónico 12 Serviços Farmacêuticos hospitalares Europeus (Anexo III) dos quais 2 eram da Suíça, 3 da França, 5 da Espanha e 2 da Bélgica.

Do questionário enviado aos Serviços Farmacêuticos portugueses foram selecionadas apenas 8 perguntas que incidiam sobre a manipulação e estabilidade, e foram enviadas aos respetivos Serviços Farmacêuticos Europeus. Estas perguntas tinham como objetivos principais averiguar se produziam manipulados, em que quantidades, se realizavam ensaios de estabilidade, e quais os métodos e aparelhos utilizados.

Responderam 2 hospitais, o Centro Hospitalar Universitário de Nice-França e o Centro Hospitalar Universitário de Genebra-Suíça.

5.1 Centro Hospitalar Universitário de Nice

O Centro Hospitalar Universitário de Nice é uma instituição pública de referência, constituído por 8 unidades hospitalares, que realiza mais de 426 mil consultas por ano, 3395 nascimentos por ano e 23252 procedimentos cirúrgicos (51).

5.2 Hospital Universitário de Genebra

O Hospital Universitário de Genebra é constituído por 8 hospitais de Genebra, 2 clínicas e 30 centros de saúde no cantão de Genebra e representa o primeiro hospital universitário da Suíça. É reconhecido nacional e internacionalmente em várias áreas, nomeadamente na área cardiovascular, oncologia, neurociências, doenças hepato-pancreáticas, etc. (52). É reconhecido também como centro nacional de referência para o transplante hepático infantil, bem como para o vírus influenza e infeções virais emergentes. É ainda líder em imagem médica, sendo o único hospital na Suíça de diagnóstico de alta segurança (nível 4).

5.3 Número de Profissionais nos Serviços Farmacêuticos

Nestes dois países não existe a categoria profissional de TSDT, e a nível hospitalar existe a categoria de “*préparateurs en pharmacie hospitalière*”, que é o profissional que, sob as responsabilidades e controlo efetivo de um farmacêutico, prepara, aprovisiona e entrega medicamentos e dispositivos médicos e contribui para operações de esterilização. Para exercer, é necessário obter um certificado profissional, após um curso preferencialmente de base científica, de 2 anos (53). Existe ainda uma outra categoria, “*aides- préparateurs en pharmacie hospitalière*”, que assegura sobre o controlo dos “*préparateurs*”, tarefas como a manutenção de atividades relacionadas com o serviço e participam na receção e controlo do material de aprovisionamento (54).

No Centro Universitário de Nice, trabalham nos Serviços Farmacêuticos, 32 farmacêuticos e 56 “*préparateurs en pharmacie hospitalière*”. No Centro Universitário de Genebra trabalham nos Serviços Farmacêuticos 26 farmacêuticos, mas não referem o número de profissionais com a categoria “*préparateurs en pharmacie hospitalière*” (Tabela IX). O número de farmacêuticos a trabalhar é muito semelhante a um Centro Hospitalar Universitário em Portugal.

Tabela IX: Número de profissionais nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Nice em França e no Centro Hospitalar Universitário de Genebra na Suíça.

	CHU Nice	CHU Genebra
Farmacêuticos	32	26
"Préparateurs en pharmacie hospitalière"	56	-

5.4 Medicamentos Manipulados

Os responsáveis pelo serviço de farmacotecnia dos estabelecimentos hospitalares estudados confirmaram que preparam medicamentos manipulados. No caso do Hospital de Nice, o número de medicamentos manipulados ultrapassa os 33 mil/ano.

Tabela X: Número de medicamentos manipulados produzidos no hospital de Nice em 2018.

	Preparações magistrais	Preparações hospitalares
Medicamentos manipulados produzidos	8178 Unidades	24992 Unidades

Segundo a Farmacopeia Helvética distinguem-se dois tipos de fabrico de medicamentos: preparações individuais/magistrais e fabrico de medicamentos em lote, produzidos em grandes quantidades com uma dose padrão (55).

Em relação ao número de manipulados produzidos no hospital de Genebra, o responsável refere que preparam anualmente 333273 unidades de medicamentos manipulados (Figura 36).

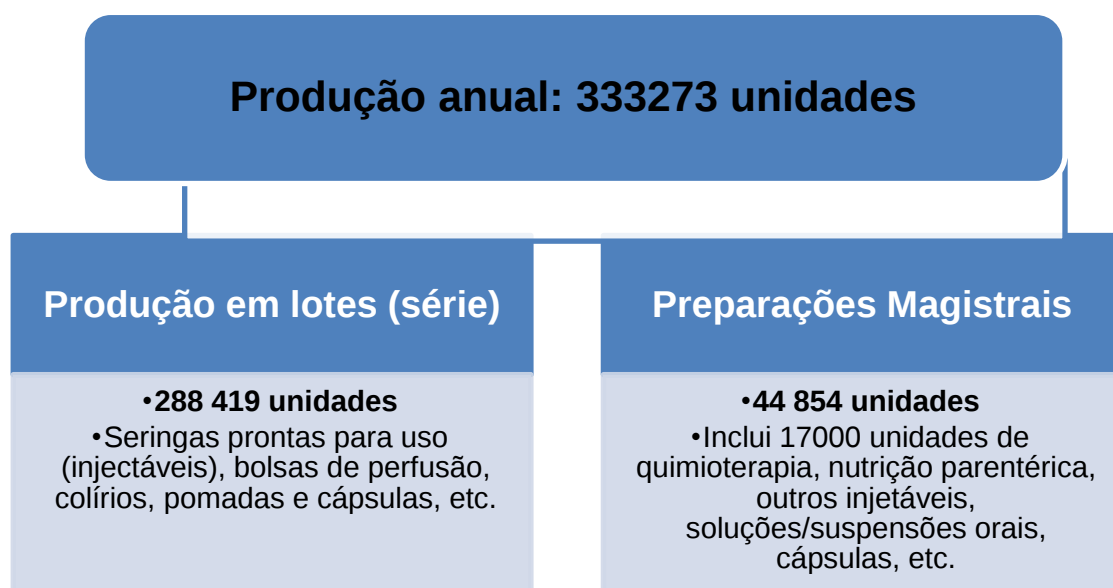


Figura 36: Número de medicamentos manipulados produzidos em 2018 no hospital CHU de Genebra.

No hospital de Nice são 7 os profissionais afetos área da manipulação, 4 farmacêuticos e 3 “*préparateurs en pharmacie hospitalière*”. No CHU de Genebra, nesta área trabalham 4 farmacêuticos, 11 “*préparateurs en pharmacie hospitalière*” e 4 “*aides-préparateurs en pharmacie hospitalière*” (Figura 37).

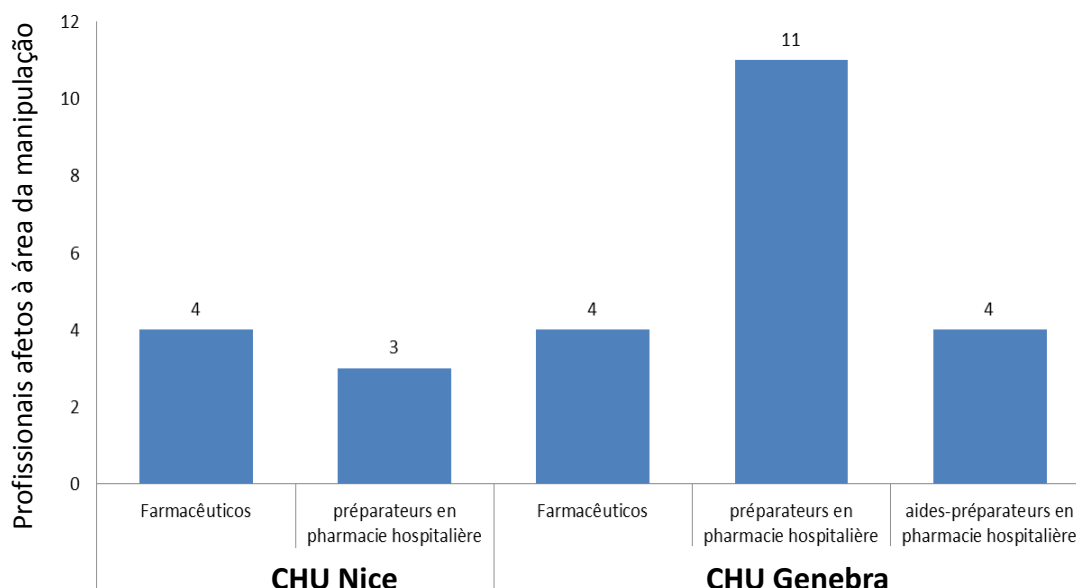


Figura 37: Profissionais afetos à área da manipulação nos hospitais referidos.

5.5 Principais Formas Farmacêuticas produzidas

As principais formas farmacêuticas produzidas pelos Serviços Farmacêuticos no CHU de Nice e CHU de Genebra são as mencionadas na Tabela XI.

Tabela XI: Principais Formas Farmacêuticas produzidas.

CHU NICE	CHU GENEBRA
Cápsulas	Bolsas de perfusão
Soluções/suspensões orais	Soluções/suspensões orais
Soluções, pomadas, cremes - para via externa	Cápsulas
Soluções/suspensões auriculares	Soluções/suspensões auriculares
Soluções injetáveis	Soluções injetáveis

5.6 Especialidades médicas que mais prescrevem manipulados

As principais especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são as descritas na Tabela XII, sendo que a pediatria e alergologia são referidas pelos 2 hospitais.

Tabela XII: Especialidades médicas que prescrevem mais manipulados nos Serviços Farmacêuticos de Nice e Genebra.

CHU NICE	CHU GENEVRA
Pediatria	Alergologia
Alergologia	Oncologia
	Hematologia
	Neonatologia
	Pediatria

5.7 Ensaios de Controlo da Qualidade

Os ensaios de controlo da qualidade referidos pelo CHU de Nice são a determinação das características organoléticas, o volume final, a uniformidade de massa, o doseamento analítico e a determinação do pH. Exceto o doseamento analítico, todos os outros ensaios são também referidos pelos Serviços Farmacêuticos portugueses.

O CHU de Genebra refere que utiliza o método por gravimetria com auxílio do programa informático (CATO®) de forma a controlar e guiar o preparador aquando da manipulação de citostáticos. Em relação a outro tipo de produtos a preparação depende, mas caso sejam preparações magistrais refere que utilizam um duplo controlo. No caso de produção em lotes, referem que realizam um controlo analítico físico-químico e testes de esterilidade.

5.8 Ensaio de Estabilidade

O CHU de Nice responde que não realiza ensaios de estabilidade. Por outro lado, o CHU de Genebra refere que existe um laboratório próprio de controlo da qualidade e segundo as normas ICH realiza ensaios de estabilidade em tempo real. É também referido que têm à sua disposição equipamentos como a eletroforese capilar acoplada a UV e HPLC-UV. Refere também que não realizam estudos de envelhecimento acelerado.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho representa um importante contributo para caraterizar a preparação de medicamentos manipulados em contexto hospitalar, mas é sobretudo, um trabalho único sobre a estabilidade destes mesmos medicamentos em Portugal. Até à data não existiu nenhum estudo sobre a realização de ensaios de estabilidade em medicamentos manipulados nos Serviços Farmacêuticos hospitalares.

A maioria dos hospitais em Portugal preparam medicamentos manipulados, especialmente sob formas farmacêuticas líquidas orais. Preparam também, embora em menor quantidade, preparações semissólidas, cápsulas, soluções injetáveis e colírios.

Nem todos os Serviços Farmacêuticos têm recursos, económicos, físicos, ou mesmo humanos necessários para realizar os ensaios de controlo de qualidade mais adequados às formulações preparadas. Por isso, era fundamental a elaboração de normas com ensaios obrigatórios de controlo da qualidade para todos os medicamentos manipulados. Seria assim imperioso, equipar os Serviços Farmacêuticos com equipamentos mais adequados, para permitir realizar todos os ensaios necessários (por exemplo de identificação, de doseamento, de viscosidade etc.).

Será também necessário dotar as equipas farmacêuticas especialmente da área da farmacotecnia, de mais informação e experiência, através de formações internas ou externas, estabelecendo parcerias com Universidades ou Institutos de Investigação, empresas ligadas à área da Saúde ou com outras unidades hospitalares.

A partilha de informações com outros profissionais de saúde, incluindo médicos e enfermeiros, sobre a estabilidade, os prazos de utilização e as condições de armazenamento dos medicamentos manipulados deve ser uma prática diária.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. 1996.
2. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Pinto JF, Fernandes AIHD. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 1ª ed 2001.
3. Infarmed. Apresentação e Missão do Infarmed [consultado em 25/09/2019]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
4. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. Arquivos de Medicina. 2008;22:75-84.
5. Barbosa CM. Manipulação clínica. Dispensa clínica de medicamentos manipulados. [consultado em 11/07/2019]; Disponível em: <https://repositorio.aberto.up.pt/handle/10216/812392009>.
6. Conselho de Ministros . Decreto-Lei n. º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República 2004.
7. Huynh-Ba K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development: regulations, methodologies, and best practices: Springer Science & Business Media; 2008.
8. Vigneron J. Stability Studies: A Scientific Mission of the Hospital Pharmacist. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy 2017. p. 143.
9. Santé Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé: Bonnes Pratiques de Préparation:AFSSAPS; 2007.
10. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2011;69(4):221-31.
11. Pacheco AFG. Estudo da produção atual de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses: experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária, hospitalar e investigação: Universidade da Beira Interior; 2013.
12. Reis de Carvalho MJ. Extemporaneously compounded oral medicines in European hospital pharmacies: UCL (University College London); 2013.
- 13 Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). Missão ICH.[consultado em 06/05/2019]; Disponível em: <http://www.ich.org/about/mission.html>.
14. Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).História ICH.[consultado em 21/07/2019]; Disponível em: <http://www.ich.org/about/history.html>.
15. Antunes DJM. Estudos de Estabilidade de Formas Farmacêuticas:HPLC e Controlo Microbiológico: Técnico de Lisboa; 2015.

16. Elder D. Stability testing. *European Pharmaceutical Review*. 2018;52-4.
17. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação [consultado em 20/07/2019]; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_de_preparacao_individualizada_de_medicao_9446071805b0edc3c64d3f.pdf.
18. Allen LV. Dosage form design and development. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(11):2102-11.
19. Guideline ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products, 4 (2003).
20. Rios R. Estudos de estabilidade de medicamentos manipulados [Seminário realizado no âmbito do mestrado em Tecnologia Farmacêutica]. Catálogo coletivo das Bibliotecas da Universidade do Porto: Universidade do Porto; 2015.
21. United States Pharmacopeia. Stability Considerations in Dispensing Practice [consultado em 15/08/2018]; Disponível em: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1191.html#usp29nf24s0_c1191.
22. Mirco JR, Marcia Santos da. Estudo de Estabilidade de Medicamentos. *Revista Académica Oswaldo Cruz* [Internet]. 2015 05 de maio 2018; 2(7).
23. Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial. Lisboa: Infarmed, 2008.
24. Marques RL. Estabilidade dos medicamentos manipulados: Universidade de Coimbra; 2014.
25. Wanczinski BJS, Dayeni Siti Wolf, Thais Grandes. Estabilidade de medicamentos. *Revista Uningá*. 2017;12(1).
26. Sant'Anna TdB. A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento- estudo de caso (Dietilcarbamazina 50 mg). 2013.
27. Allen LV. Compounding, stability and beyond-use dates. *Secundum Artem—Current and Practical Compounding Information for the Pharmacist*. 2003;7(3).
28. Oliveira M. Polimeros [consultado em 12/09/2019]; Disponível em: <http://www.ima.ufrj.br/wp-content/uploads/2013/11/30-10.15-Pol%C3%ADmeros-o-que-s%C3%A3o.pdf>.
29. Markens U, ASIA-PACIFIC RH. Conducting stability studies-recent changes to climatic zone IV. *Life Sci Tech Bull*. 2009;13:1-4.
30. Guideline ICH Q1F: Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV, (2006).
31. Silva Kerd, Alves Lds, Soares M, Passos R, Faria A, Rolim-Neto PJ. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada*. 2009;30(2):129-35.
32. Carvalho F, Moreno S. Estudos de Estabilidade e prazos de validade de produtos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos [consultado em 26 de maio de 2019]; Disponível:

https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.101_estudos_de_estabilidade_e_prazos_de_validade_de_produtos_farmaceuticos_novos_farmacos_antiepilepticos_e_anticonvulsivantes_15802110335a12f052bf551.pdf.

33. Guideline ICH Q1B: Stability testing: photostability testing of new drug substances and products, 4 (1996).
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Estudo de Fotoestabilidade [consultado em 06/07/2019]; Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/353599/fotoestabilidade.pdf/bbed55ae-7671-4401-a0f6-741360cf22e9>.
35. Agência Europeia do Medicamento CPMP/QWP/848/96. Note For Guidance on Process Validation, (2001).
36. Souza RC, Raminelli J. Aplicação do modelo linear na avaliação de dados de estabilidade de medicamento. Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas. 2013;34(1):57-66.
37. Leite EG. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
38. Guideline ICH Q 1 E: Evaluation for stability data (2003).
39. Infarmed. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. 2004.
40. Pombal R, Barata P, Oliveira R. Estabilidade dos medicamentos manipulados [consultado em 14/06/2019]; Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3007/3/330-341.pdf>.
41. Infarmed. Medicamentos Manipulados [consultado em 20/07/2019]; Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>.
42. Vigneron J, D'Huart E, Demoré B. Stability studies in oncology: A marketing tool for pharmaceutical companies, a scientific mission for hospital pharmacists. European Journal of Oncology Pharmacy. 2019;2(2):e12.
43. Walker SE, Charbonneau LF, Law S. Stability of Bortezomib 2.5 mg/mL in Vials and Syringes Stored at 4°C and Room Temperature (23°C). 2014. 2014;67(2).
44. Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. International Journal of Pharmaceutics. 2012;436(1):282-90.
45. Sociedade Europeia de Farmácia Oncológica (ESOP). Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service [consultado em 22/08/2019]; Disponível em: <https://www.esop.li/downloads/QuapoS%206.pdf>.
46. Sautou V, Brossard D, Chedru-Legros V, Crauste-Manciet S. Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. Part. 2013;1:9-16.
47. Serviços Farmacêuticos Hospitalares, Portugal. Manual da farmácia hospitalar 2005.

48. Diário da República. Despacho n.º 18694/2010 [consultado em 12/09/2019]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/2283127>.
49. Plácido A, Faria B, Marcos I, Fortunato R. Desenvolvimento de uma base de dados sobre estabilidade de medicamentos/produtos farmacêuticos após abertura [consultado em 10/08/2019]. Disponível em: <http://repositorio.hospitaldebraga.pt/bitstream/10400.23/742/1/DESENVOLVIMENTO%20DE%20UMA%20BASE%20DE%20DADOS%20SOBRE%20ESTABILIDADE%20DE%20MEDICAMENTOS%20E%20PRODUTOS%20FARMAC%3%8AUTICOS%20AP%3%93S%20ABERTURA.pdf>
50. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre manipulação de medicamentos 2018 [consultado em 12/07/2019]; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf.
51. Centro Hospitalar Universitário de Nice. Apresentação e Missão do CHU Nice [consultado em 20/08/2019]; Disponível em: <https://www.chu-nice.fr/chu/nous-connaitre/le-chu-de-nice-en-bref>.
52. Hospital Universitário de Genebra. [consultado em 20/08/2019]; Disponível em: <https://www.hug-ge.ch/faits-et-chiffres>.
53. Préparateur(trice) en pharmacie hospitalière [consultado em 25/09/2019]. Disponível em: <http://www.metiers-fonctionpubliquehospitaliere.sante.gouv.fr/spip.php?page=fiche-metier&idmet=15>
54. Aides- préparateurs en pharmacie hospitalière [consultado em 25/09/2019]; Disponível em: <http://infosdroits.fr/aide-de-pharmacie-dans-la-fonction-publique-hospitaliere-statuts-avancement-salaire/>
55. Vaudois CHU. Production pharmaceutique [consultado em 15/09/2019];Disponível em: <https://www.chuv.ch/fr/pharmacie/pha-home/prestations/production/>.

8 ANEXOS

Anexo I

Questionário eletrónico enviado aos Serviços Farmacêuticos Portugueses via Google Forms®.

The screenshot shows a Google Form interface. At the top, the title bar reads 'Questionário no âmbito do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica'. Below this, the form title is 'Questionário no âmbito da dissertação do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto'. The form is divided into sections, with 'Secção 1 de 4' indicated. The content of the first section includes a paragraph about the importance of drug stability, a paragraph about the characterization of industrialized drugs, a paragraph about the manipulation of drugs, and a paragraph about the confidentiality of the data. The form also includes a consent statement and a closing note.

← Questionário no âmbito do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica

PERGUNTAS RESPOSTAS 58 Total de pontos: 0

Secção 1 de 4

Questionário no âmbito da dissertação do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

A estabilidade de um medicamento é um atributo crítico da sua qualidade e desempenha um papel fundamental no processo do seu desenvolvimento. É com base na sua estabilidade que vão ser definidas as condições para a preparação, o armazenamento, o tipo de material de acondicionamento e estipulado um prazo de validade.

A caracterização da estabilidade dos medicamentos ditos "industrializados" está muito bem regulamentada, sendo realizados diversos ensaios para a sua determinação e esses resultados têm que ser apresentados às autoridades competentes.

Mas, em relação aos medicamentos manipulados (e aqui consideramos medicamentos manipulados, os medicamentos obtidos através de fórmula magistral, preparado oficial, mas também medicamentos industriais sujeitos a modificações ou reembalamento) não é obrigatório a realização destes ensaios de estabilidade, e atendendo às suas particularidades, os prazos de utilização são mais curtos.

Por isso, como aluno do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e no âmbito da elaboração do meu trabalho final do Mestrado sob a orientação do Professor Doutor Paulo Costa e Professor Doutor Domingos Ferreira decidi realizar um estudo que tem como objetivo identificar que tipos de manipulados são produzidos em farmácia hospitalar, como são assumidos o prazo de utilização e condições de armazenamento, se realizam ensaios de estabilidade desses medicamentos, e em caso afirmativo, que tipos de ensaios são realizados.

Toda esta informação será tratada com confidencialidade e os dados fornecidos serão utilizados apenas para fins académicos. Ao preencher este questionário está a dar o seu consentimento em como aceita participar neste estudo.

Por isso, convido-o (a) a preencher este questionário de resposta simples e rápida.

*Solicito o email profissional, de forma a evitar duplas respostas. Obrigado

Secção 2 de 4

Caracterização do hospital

Descrição (opcional)

1. A que zona geográfica pertence o hospital: *

(Selecione apenas uma opção)

- ☐ Norte
- ☐ Centro
- ☐ Lisboa e vale do Tejo
- ☐ Alentejo
- ☐ Algarve
- ☐ Açores
- ☐ Madeira

2. Classifique o hospital quanto ao regime de propriedade: *

(Selecione apenas uma opção)

- ☐ Privado
- ☐ Público
- ☐ Parceria público-privado
- ☐ Militar
- ☐ Prisional

3. Quantos farmacêuticos trabalham nos serviços farmacêuticos? E técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica- Farmácia (TSDT)? *

Texto de resposta curta

4. Produzem medicamentos manipulados? *

(Selecione apenas uma opção)

- ☐ Sim
- ☐ Não

5. Se na questão anterior respondeu “não” indique a razão:

Texto de resposta longa

Se respondeu “não” o seu questionário está terminado. Clicar em "Enviar Formulário". Obrigado

☐ Enviar formulário

Voltar para a seção 2 Ir para a seção 3 (Produção de manipulados)

Seção 3 de 4

Produção de manipulados

Descrição (opcional)

6. Quantos farmacêuticos estão adstritos à área de manipulação? E TSDT?

Texto de resposta curta

7.Qual o número de manipulados produzidos no último ano?

(selecione apenas uma opção)

- ☐ <50
- ☐ 51-100
- ☐ 101-200
- ☐ 201-500
- ☐ 501-1000
- ☐ >1000 Unidades
- ☐ Outra opção...

8. Que formas farmacêuticas produzem habitualmente?

(selecione todas as opções que se aplicam)

- ☐ Cápsulas
- ☐ Comprimidos
- ☐ Suspensões
- ☐ Soluções
- ☐ Cremes
- ☐ Geles
- ☐ Pastas
- ☐ Supositórios
- ☐ Pomadas
- ☐ Pós/granulados
- ☐ Gomas para mascar medicamentosas
- ☐ Colírios
- ☐ Soluções Injectáveis
- ☐ Óvulos
- ☐ Outra opção...

9. Mencione 5 especialidades médicas que mais prescrevem medicamentos manipulados?

(da maior para a menor)

Texto de resposta longa

9. Os serviços farmacêuticos preparam:

(selecione todas as opções que se aplicam)

- ☐ Preparação de medicamentos manipulados (preparações oficinais e/ou magistrais)
- ☐ Manipulação de citotóxicos
- ☐ Reembalamento de formas farmacêuticas sólidas
- ☐ Preparação e/ou aditivação de bolsas de nutrição parentérica
- ☐ Outra opção...

10. Têm implementado um sistema de gestão da qualidade?

- ☐ Sim
- ☐ Não

11. Possui sistema informático que permite tratar/arquivar toda a documentação?

☐ Sim

☐ Não

12. Dos seguintes ensaios de controlo da qualidade qual/quais são realizados sempre que se justifique?

☐ Características organoléticas (cor, odor aspecto)

☐ Determinação do pH

☐ Identificação da substância ativa

☐ Uniformidade de massa

☐ Dureza

☐ Friabilidade

☐ Viscosidade

☐ Ensaio de esterilidade

☐ Ensaio de controlo microbiológico de produtos não obrigatoriamente estéreis

☐ Volume final ou massa final

☐ Verificação do fecho do material de acondicionamento

☐ Outra opção...

13.Os profissionais envolvidos na área da manipulação fazem formação específica sobre PREPARAÇÃO MAGISTRAL de medicamentos?

- ☐ Sim, todos
- ☐ Sim, alguns
- ☐ Não
- ☐ Outra opção...

14.Se na questão anterior respondeu SIM indique as principais ações de formação e se foram internas ou externas:

Texto de resposta longa

15. Têm protocolos elaborados sobre as metodologias utilizadas no controlo de qualidade?

- ☐ Sim
- ☐ Não

16. Têm protocolos elaborados sobre as metodologias utilizadas nos estudos de estabilidade?

- ☐ Sim
- ☐ Não

17. A informação sobre condições de conservação e prazo de utilização é partilhada com outros profissionais de saúde dentro do hospital?

☐ Sim

☐ Não

18. No caso de medicamentos multidoses (incluindo os medicamentos comercializados), tem implementado normas que garantam o cumprimento do prazo de utilização após a primeira abertura?

☐ Sim

☐ Não

19. No processo de reembalamento do medicamento considera que estão a realizar uma manipulação farmacêutica?

☐ Sim

☐ Não

20. Como determina o prazo de utilização e as condições de armazenamento dos medicamentos produzidos nos serviços farmacêuticos?

(selecione todas as opções que se aplicam)

- ☐ Com base nos ensaios de estabilidade realizados nos SF
- ☐ Com base no Formulário Galénico Português
- ☐ Com base na USP
- ☐ Outra opção...

21. Realiza ensaios de estabilidade para os medicamentos manipulados?

(Se respondeu "não" o seu questionário está terminado. Submeta o questionário. Obrigado)

- ☐ Sim
- ☐ Não

Após a secção 3 Continuar para a secção seguinte ▼

Ensaios de estabilidade

Descrição (opcional)

22. O estudo de estabilidade é realizado:

- ☐ Tempo real
- ☐ Tempo acelerado

23. Os profissionais envolvidos na área da manipulação fazem formação específica sobre ensaios de estabilidade?

- ☐ Sim, todos
- ☐ Sim, alguns
- ☐ Não

24. Se sim indique as principais ações de formação e se foram internas ou externas:

Texto de resposta longa

24. Em relação à questão anterior, gostaria de fazer alguns comentários?

Texto de resposta longa

Anexos II

Resultados estatísticos obtidos pelo IBM SPSS® e Ms Excel®.

Descriptives		Statistic	Std. Error
	Mean	9,31	1,295
	Lower Bound	6,72	
	Upper Bound	11,90	
	5% Trimmed Mean	8,00	
	Median	8,00	
	Variance	97,270	
	Std. Deviation	9,863	
	Minimum	1	
	Maximum	61	
	Range	60	
	Interquartile Range	9	
	Skewness	3,030	,314
	Kurtosis	13,025	,618

Coluna1	
Média	9,310345
Erro-padrão	1,29502
Mediana	8
Moda	1
Desvio-padrão	9,862577
Variância da amostra	97,27042
Curtose	13,02505
Assimetria	3,030123
Intervalo	60
Mínimo	1
Máximo	61
Soma	540
Contagem	58
Nível de confiança(95,0%)	2,593232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Farmaceuticos	,225	58	,000	,710	58	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives

	Statistic	Std. Error
Mean	8,92	1,246
Lower Bound	6,42	
Upper Bound	11,42	
5% Trimmed Mean	7,78	
Median	7,50	
Variance	77,626	
Std. Deviation	8,811	
Minimum	0	
Maximum	42	
Range	42	
Interquartile Range	9	
Skewness	2,131	,337
Kurtosis	5,762	,662

Coluna1

Média	8,92
Erro-padrão	1,246003
Mediana	7,5
Moda	12
Desvio-padrão	8,810569
Variância da amostra	77,62612
Curtose	5,76199
Assimetria	2,131193
Intervalo	42
Mínimo	0
Máximo	42
Soma	446
Contagem	50
Nível de confiança(95,0%)	2,503936

Anexo III

Email e Questionário enviado aos Serviços Farmacêuticos de Nice e Genebra

Bonjour,

En tant qu'élève de master technologie pharmaceutique de la faculté de pharmacie de l'université de Porto, et dans le cadre de l'élaboration de mon projet de fin d'études, j'ai décidé de réaliser une étude ayant pour but d'identifier les différents types de préparations produites en pharmacie hospitalière, et de comprendre comment sont respectés les délais d'utilisation et les conditions de conservation. Je souhaiterais également savoir si vous réalisez des tests de stabilité de ces médicaments, et si c'est le cas, je voudrais savoir lesquels.

Toutes ces informations seront bien entendu traitées en toute confidentialité et les données collectées seront utilisées uniquement à des fins académiques.

Si j'ai votre consentement à participer à cette étude, je vous invite à bien vouloir remplir le questionnaire.

Je vous remercie d'avoir pris le temps de m'aider dans ce projet.
Cordialement.

Jose Maduro

Pharmacien

Questionnaire

- Combien de pharmaciens travaillent en services pharmaceutiques ? Et combien de techniciens supérieurs en diagnostic et thérapeutique-pharmacie (TSDT)?
- Produisez-vous des médicaments magistraux ?
- Combien de pharmaciens sont affectés au pôle préparation ? Et combien de TSDT ?
- Combien de médicaments manipulés ont été produits cette dernière année ?
- Quelles formes pharmaceutiques produisez-vous habituellement ?
- Citez les 5 spécialités médicales prescrivant le plus de médicaments magistraux.
- Pendant les contrôles qualités, quels sont les tests systématiquement réalisés ?
- Réalisez-vous des essais de stabilité sur les médicaments manipulés ? Si oui, comment réalisez vous ces essais (méthodes et appareils les plus utilisés)?

Estudo sobre a preparação e estabilidade de medicamentos manipulados nos serviços farmacêuticos hospitalares

José Carlos Maduro

Faculdade de Farmácia

