

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**O Farmacêutico na Formulação Individualizada: Panorama atual e Perspetivas futuras**

**Pedro Nuno Sarmento Marta**

Monografia orientada pela Professora Doutora Helena Margarida de Oliveira Marques Ribeiro, Professora Catedrática

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2025**



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**O Farmacêutico na Formulação Individualizada: Panorama atual e Perspetivas futuras**

**Pedro Nuno Sarmento Marta**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Helena Margarida de Oliveira Marques Ribeiro, Professora Catedrática

**2025**

## **Agradecimentos**

Quero inicialmente agradecer à minha professora e orientadora, Helena Ribeiro, uma professora que olha para os seus alunos e que os consegue ler e conhecer tão bem mesmo sem eles dizerem muito. Sem ela, nunca teria concretizado uma tese que me deu um imenso gosto de desenvolver.

Em segundo lugar, agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa que, nos últimos 5 anos me deu tantas dores de cabeça e que me fez desafiar, questionar e duvidar dia após dia. Apesar de, às vezes, ter pensado que só me estavas a testar a paciência, sei que, no fim, querias que chegasse mais forte do que nunca para poder enfrentar qualquer obstáculo que a vida profissional me pudesse colocar à frente.

Agradecer a todas as estruturas que fiz parte e que, sem elas não saberia que consigo fazer ainda mais do que julgava que conseguia fazer.

À minha família, por me ter ouvido sempre a lamentar-me por tudo o que tinha para fazer e por ter sempre apoiado em todas as minhas decisões.

Aos meus pais e à minha irmã por me terem ouvido noites a fio em reuniões, por terem aturado a minha má disposição, por vezes, quando algum trabalho estava a ser mais difícil e por terem sempre insistido para ir dormir quando esse trabalho teimava em não terminar. E por terem permitido que eu fizesse este bonito curso que tanto me completa.

E, por fim, ao meu melhor amigo e irmão de coração, Gonçalo Abreu, por ter visto o meu melhor e o meu pior e, mesmo assim, ter sempre estado aqui e me ter dado a força que precisava para avançar todos os dias, mesmo quando começava a duvidar se era isto mesmo que eu queria ou precisava.

## **Declaração de cumprimento do Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa**

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

Os desenvolvimentos científicos e tecnológicos dos últimos séculos levaram à transição das antigas práticas domésticas dos boticários para a produção industrial de medicamentos, marcando o início da indústria farmacêutica. Esta mudança provocou uma progressiva uniformização da terapêutica, afastando-se da abordagem individualizada que anteriormente caracterizava a medicina e a farmácia. Atualmente, grande parte das intervenções farmacológicas baseia-se em *guidelines*, uniformizando as abordagens clínicas e nem sempre ajustadas às características específicas de cada utente.

Deste modo, surge a medicina personalizada como resposta a esta limitação, procurando adaptar a terapêutica às necessidades clínicas, fisiológicas e psicossociais do indivíduo. Neste contexto, destaca-se a formulação individualizada, prática em constante evolução que visa oferecer soluções terapêuticas ajustadas às particularidades de cada doente. Esta abordagem tem especial relevância em áreas como a pediatria, geriatria, dermatologia, oncologia e medicina veterinária, onde frequentemente não existem alternativas industriais adequadas.

A nível global, observam-se diferenças significativas ao nível da regulamentação aplicável à formulação individualizada, sendo essencial analisar essas abordagens como fonte de inspiração e como ponto de partida para a definição de estratégias nacionais mais robustas e adaptadas aos tempos atuais, como a adoção de tecnologias inovadoras como a Inteligência Artificial e a Impressão 3D, que prometem transformar profundamente a prática da formulação individualizada.

Nesta perspetiva, esta monografia analisa, de forma integrada, os principais aspetos da formulação individualizada, explorando o seu enquadramento regulamentar, técnico-científico e socioeconómico em diferentes países, os seus benefícios na adesão à terapêutica, os riscos associados, o impacto ambiental e o papel central do farmacêutico em todo o processo, promovendo uma prática mais segura, eficaz, responsável e sustentável.

**Palavras-chave:** Formulação Individualizada, Medicamento Manipulado, Medicina Personalizada, Farmacêutico, Ambiente

## **Abstract**

Scientific and technological developments over the past centuries have led to the transition from the traditional domestic practices of apothecaries to the industrial production of medicines, marking the beginning of the pharmaceutical industry. This shift has resulted in a progressive standardization of therapeutics, moving away from the individualized approach that previously characterized medicine and pharmacy. Currently, most pharmacological interventions are based on clinical guidelines, which standardize therapeutic strategies and are not always tailored to the specific characteristics of each patient.

In this context, personalized medicine emerges as a response to these limitations, aiming to adapt treatment to the clinical, physiological, and psychosocial needs of the individual. Within this framework, compounded individualized formulations stand out as a continuously evolving practice that seeks to provide therapeutic solutions tailored to each patient's unique profile. This approach is particularly relevant in fields such as paediatrics, geriatrics, dermatology, oncology, and veterinary medicine, where industrial alternatives are often unavailable or inadequate.

Globally, there are significant differences in the regulatory frameworks governing individualized formulations. Analysing these international approaches is essential, both as a source of inspiration and as a starting point for the development of more robust national strategies adapted to current times. This includes the adoption of innovative technologies such as Artificial Intelligence and 3D Printing, which hold great promise for transforming the future of personalized medicine.

From this perspective, the present monograph offers an integrated analysis of the main aspects of individualized formulation, exploring its regulatory, technical-scientific, and socioeconomic dimensions across different countries, its benefits in promoting therapeutic adherence, associated risks, environmental impact, and the central role of the pharmacist throughout the process, promoting a safer, more effective, responsible, and sustainable practice.

**Keywords:** Drug Compounding, Compounded Drug, Personalized Medicine, Pharmacist, Environment

## Abreviaturas

**AAP:** *American Academy of Pediatrics*

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**APha:** American Pharmaceutical Association

**AUC:** *Area Under Curve* (Área Sob a Curva)

**AVC:** Acidente Vascular Cerebral

**BPF:** Boas Práticas de Fabrico

**BRA:** Bactérias Resistentes aos Antibióticos

**CIMPI:** Centro de Informação do Medicamento de Preparação Individualizada do Laboratório de Estudos Farmacêuticos

**CNN:** *Convolutional Neural Network* (Redes Neurais Convolucionais)

**DCI:** Designação Comum Internacional

**DL:** Deep Learning

**DQSA:** Drug Quality and Security Act

**EBP:** *Extrusion-based printing*

**EMA:** European Medicines Agency

**ESCOMP:** *European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence*

**EUA:** Estados Unidos da América

**FDA:** Food and Drug Administration

**FDAMA:** Food and Drug Administration Modernization Act

**FDCA:** Food, Drug and Cosmetic Act

**FI:** Folheto Informativo

**FMEA:** Failure Modes and effects analysis

**FMECA:** Failure Mode Effect and Criticality Analysis

**GRA:** Genes Resistentes aos Antibióticos

**IA:** Inteligência Artificial

**INFARMED:** Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**IBP:** *Inkjet-based printing*

**LBP:** *Laser-based printing*

**ML:** Machine Learning

**MMR:** Medidas de Minimização de Risc

**MPA:** Metilprednisolona

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**PCDPD:** *Patient centric pharmaceutical drug product design*

**PCCD:** *Patient-centric compounding design*

**PGR:** Plano de Gestão de Risco

**PUPY:** Per User Per Year (Por utilizador por ano)

**PVP:** Preço de Venda ao Público

**RAM:** Reações Adversas ao Medicamento

**RCM:** Resumo das Características do Medicamento

**ROC:** *Receiver Operating Characteristics*

**SA:** Substância Ativa

**SNF:** Sistema Nacional de Farmacovigilância

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**3DP:** *3D Printing* (Impressão 3D)

# Índice

Índice de Figuras.....	12
Índice de Tabelas .....	14
Conceitos/Definições.....	15
1. Introdução .....	17
1.1. Contexto histórico .....	17
1.2. Medicina Personalizada .....	19
1.2.1. Farmacogenómica.....	20
1.3. A Formulação Individualizada .....	22
1.4. Objetivo da Monografia .....	24
2. Formulação Individualizada Global.....	25
2.1. Brasil.....	25
2.1.1. Enquadramento Regulamentar.....	25
2.1.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico .....	26
2.2. Estados Unidos da América .....	29
2.2.1. Enquadramento Regulamentar.....	29
2.2.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico .....	33
2.3. Portugal .....	37
2.3.1. Enquadramento Regulamentar.....	37
2.3.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico .....	39
3. Eficácia Clínica da Formulação Individualizada.....	43
3.1. Adesão à Terapêutica .....	43
3.2. Avaliação de Risco .....	47
3.2.1. Riscos da Formulação Individualizada .....	52
3.2.2. Medidas de Minimização de Risco .....	53
4. Impacto Ambiental da Formulação Individualizada .....	57
5. Inovação tecnológica na Formulação Individualizada.....	62
5.1. Inteligência Artificial .....	62
5.2. Impressão 3D .....	66

5.3. Complementaridade entre a Inteligência Artificial e a Impressão 3D .....	69
6. Conclusão e Perspetivas Futuras .....	71
7. Referências Bibliográficas .....	73

## Índice de Figuras

Figura 1 – “ Old Physic Garden of the Society of Apothecaries em Chelsea”, 1750 (engraved by T.W. Lascelles) – o laboratório a céu aberto para Boticários Mestres e os seus aprendizes (Retirado de (10)).....	18
Figura 2 - Efeito dos 10 medicamentos mais vendidos nos EUA. Azul: doente que apresentou melhorias após a toma; Vermelho: doente que não apresentou melhorias após a toma (Retirado de (16)).....	20
Figura 3 - Abordagem terapêutica de "tentativa-erro" e Medicina Personalizada (Retirado de (21)) .....	21
Figura 4 - Esquema proposto para a implementação da farmacogenómica na prática (Retirado de (25)) .....	22
Figura 5 - Áreas com mais preparação de Medicamentos Manipulados em Portugal (Fonte: CIMPI).....	24
Figura 6 - Número de Farmácias de Manipulação (CNPJ) (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag).....	26
Figura 7 - Números de farmácias de manipulação por idade média – Longevidade (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag).....	27
Figura 8 - Crescimento (%) Anual da Empregabilidade nas farmácias de manipulação – por região (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag) .....	27
Figura 9 - Faturação total das farmácias de manipulação (R\$ mil milhões) (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag).....	28
Figura 10 - Análise do preço de venda dos Medicamentos Manipulados em São Paulo entre o dia 20 e 25 de novembro de 2002 (Retirado de (31)) .....	28
Figura 11 - Áreas de maior relevância de atuação para a farmácia de manipulação (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag).....	29
Figura 12 - Dados demográficos de utilizadores de medicamentos manipulados nos EUA entre 2012-2013 (Retirado de (42)) .....	33
Figura 13 - Distribuição de utentes de medicamentos manipulados por idade e género (Retirado de (42)).....	34
Figura 14 - Os 10 Medicamentos Manipulados mais produzidos, nos EUA, por Idade e Género (2013) (Retirado de (42)).....	35
Figura 15 - Custo dos medicamentos e utilização entre os utentes nos anos de 2012-2013 (Retirado de (42)).....	36
Figura 16 - Despesas, em milhões (\$) em Medicamentos Manipulados de 2006 - 2015, nos EUA (Retirado de (40)).....	36

Figura 17 - Número de dispensas em 2500 farmácias portuguesas e PVP médio por dispensa (Fonte: CIMPI).....	42
Figura 18 - As cinco dimensões da adesão à terapêutica, segundo a OMS (Retirado de (48)) .....	44
Figura 19 - Correlação entre erros de medicação, reações adversas preveníveis e geralmente não preveníveis e erros interceptados (Retirado de (61)).....	48
Figura 20 - Classificação dos diferentes tipos de erros de medicação (Retirado de (61)).....	48
Figura 21 - Processo de Patient-centric compounding design (PCCD) (Retirado de (50)).....	57
Figura 22 - Representação da interdependência entre os humanos e os sistemas naturais, associados ao conceito de One Health (Retirado de (75)).....	58
Figura 23 - Rota dos produtos farmacêuticos ao entrar no meio ambiente (Retirado de (76)) .....	58
Figura 24 - Fontes de antibióticos nos sistemas de aterros e os mecanismos associados à RA. ARGs: Genes de Resistência aos Antibióticos (Retirado de (86)).....	60
Figura 25 – Estrutura hierárquica da Inteligência Artificial (Retirado de (89)).....	63
Figura 26 - Exemplo de uma rede de larga escala que aceita entradas de vários tipos (Retirado de (90)) .....	63
Figura 27 - As CNNs podem ser treinadas no campo da imagiologia médica (Retirado de (90)) .....	64
Figura 28 - Diferentes aplicações biomédicas das CNNs (Retirado de (90)) .....	64
Figura 29 - O uso da IA como forma de integração de dados biomédicos multi-omicos no tratamento do cancro (Retirado de (92)).....	65
Figura 30 - Curva ROC em relação à sensibilidade e especificidade da classificação dicotómica da patologia entre os dermatologistas (A) e a CNN (B) (Retirado de (93)) .....	66
Figura 31 - Machine Learning aplicada à predição de perfis de libertação de fármacos de medicamentos 3DP (Retirado de (100)) .....	70
Figura 32 - Ciclo virtuoso da medicina personalizada (Retirado de (101)).....	70

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distinções principais entre farmácias de manipulação 503(A) e 503(B) (Retirado e adaptado de (40)).....	31
Tabela 2 – Principais Medicamentos Manipulados por área clínica (Fonte: CIMPI) .....	39
Tabela 3 – Principais Medicamentos Manipulados Formas Farmacêuticas Estéreis (Fonte: CIMPI).....	41
Tabela 4 – Principais Medicamentos Manipulados em resposta a Medicamentos Indisponíveis (Fonte: CIMPI).....	42
Tabela 5 - Taxonomia ABC da Adesão à Terapêutica (Retirado de (47)).....	43
Tabela 6- Frequência da distribuição dos erros de Medicação (Retirado e traduzido de (63)) .....	49
Tabela 7 - Problemas reportados pelos inquiridos, por medicamento manipulado e severidade das consequências (Retirado e traduzido de (67)) .....	51
Tabela 8 - Medidas de Minimização de Risco, segundo a GVP Module XVI.B.2 (Retirado e adaptado de: (71)).....	53
Tabela 9 - MMR dos erros de medicação, propostas pela EMA (Retirado e adaptado de: (72)) .....	55
Tabela 10 - Resumo dos principais métodos de impressão 3D (Retirado e traduzido de (96)) .....	67
Tabela 11 - Alguns exemplos da prática de Impressão 3D em hospitais e farmácias no mundo (Retirado e traduzido de (98)).....	69

## Conceitos/Definições

**Reação Adversa ao Medicamento:** Uma reação nociva e não intencional a um medicamento (1).

**Farmacocinética:** Estuda o comportamento da substância ativa e/ou dos seus metabolitos no organismo, e abrange o estudo da absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção destas substâncias (1).

**Farmacodinâmica:** Estuda os efeitos ou ações moleculares, bioquímicos e fisiológicos de um medicamento (2).

**Forma Farmacêutica:** Estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado (1).

**Medicamento:** Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (1).

**Medicamento Manipulado:** Qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico (3).

**Fórmula Magistral:** Medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina (3).

**Preparado Oficial:** Qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço (3).

**Boas Práticas de Fabrico:** A componente da garantia de qualidade que assegura que os medicamentos são produzidos, importados e controlados de forma consistente, de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista (1).

**Substância Ativa:** Qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizada no seu fabrico, se torna um princípio

ativo desse medicamento, destinado a exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico (1).

**Denominação Comum:** Designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde para substâncias ativas de medicamentos (DCI), de acordo com regras definidas e que não pode ser objeto de registo de marca ou de nome, ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância ativa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal ou definidos periodicamente pelo INFARMED, I.P (1).

**Sensibilidade:** Probabilidade de um teste laboratorial ser positivo se o utente tiver a doença (4).

**Especificidade:** Probabilidade de um teste laboratorial ser negativo se o doente não tiver a doença (4).

# 1. Introdução

## 1.1. Contexto histórico

Dioscórides, (DC 40 – 90), um cirurgião grego e escritor notável, escreve “*De matéria medica*” em 5 livros, que descreviam detalhadamente a aparência exterior de diversos componentes desde as ervas, minerais a animais. O seu objetivo era permitir aos médicos de escolher a planta correta, baseado nas suas propriedades farmacológicas, que se encontravam listadas na sua coleção de livros (5). *De materia medica* é geralmente considerada como sendo a primeira farmacopeia já existente (6).

O nome “Farmacopeia” deriva do grego e significa “produção de medicamentos” e, no século XVI, surgem diversas, que continham prescrições médicas e foram preparadas para boticários e médicos em grandes cidades da Europa, incluindo Nuremberga, Londres, Edimburgo e Dublin” (7).

No fim da Idade Média, os primeiros farmacêuticos eram designados de boticários. Consta-se que este termo foi registado pela primeira vez no século XIII, que se confundiam diversas vezes com os comerciantes de especiarias (8).

Os primeiros medicamentos, tiveram origem em extratos de plantas que se demonstravam benéficas para a saúde humana. Quando eram usados de forma individual, os boticários designavam de “simples” e quando combinados num medicamento composto, podendo conter ingredientes animais e minerais, chamavam-lhes de “Galenicals” (5).

A colheita e preparação desses medicamentos eram maioritariamente práticas domésticas, realizadas em família, apesar de existir uma pequena vertente comercial, tornando os remédios pouco fidedignos e considerados inferiores (5).

Mais tarde, com o renascimento grego, os médicos procuraram mudar o rumo dos medicamentos. Para tal, procuraram recuperar a *materia medica*, de Dioscórides, usado como veículo da botânica medicinal, entre muitas outras obras (5).

Em meados do século XV, em Portugal, D. Afonso V promulgou uma carta que determinou a separação das profissões médica e farmacêutica, proibindo os médicos e cirurgiões de preparar medicamentos para venda e qualquer outra pessoa de vender medicamentos compostos ao público em localidades onde houvesse um boticário (9).

Em Inglaterra, em 1704, a *House of Lords* declarou que os boticários poderiam tanto prescrever como dispensar medicamentos, dando legitimidade à profissão e divergindo os boticários da profissão médica (10).

Cem anos depois, essa decisão foi oficialmente assinada no *The Apothecaries' Act* em 1815, que garantiu aos boticários licença para praticar e regular a medicina. Assim, os boticários começaram a ocupar posições sociais elevadas e os requisitos educativos para a sua formação começaram a ficar mais rigorosos (10).

O Ensino Farmacêutico nasce quando a *Worshipful Company of Apothecaries*, uma sociedade inglesa que presta apoio tanto a médicos como farmacêuticos, garantiu que a profissão se profissionalizava, iniciando um procedimento de mestre – aprendiz para a propagação dos conhecimentos farmacêuticos. Aos 12 anos, os rapazes poderiam começar a ser acompanhados por um mestre que, durante 7 anos, acompanhava os seus aprendizes e os treinava na sua profissão (Figura 1), ensinando-os a compor preparações da farmacopeia, reconhecer fármacos e saber como usá-los e dispensar corretamente (10).

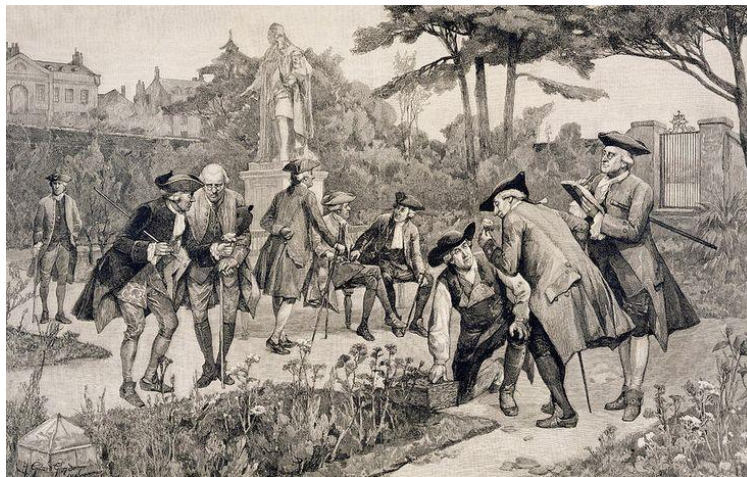


Figura 1 – “Old Physic Garden of the Society of Apothecaries em Chelsea”, 1750 (engraved by T.W. Lascelles) – o laboratório a céu aberto para Boticários Mestres e os seus aprendizes (Retirado de (10))

No início do século XIX, os químicos recorreram aos seus conhecimentos de métodos de extração e isolamento de componentes com atividade terapêutica presentes nas plantas para produzir medicamentos (11).

Nessa altura, algumas empresas começaram a levantar questões sobre como é que mais pessoas pudessem ter acesso a medicamentos, sempre assegurando a homogeneidade dos efeitos terapêuticos e de reações adversas. Assim nascem as primeiras “farmácias” que começaram a produzir medicamentos em larga escala e sob padrões uniformes (12).

Na década de 1880, com a descoberta dos efeitos terapêuticos dos corantes e de outros químicos orgânicos, empresas alemãs e suíças como a Ciba, Bayer, Sandoz e Hoechst iniciaram a sua produção de medicamentos com base em corantes sintéticos no século XIX (13).

Nesta sequência cronológica, crescem duas grandes categorias no mundo. A primeira era constituída pelos Estados Unidos da América (EUA) e o Reino Unido que produziam medicamentos por via da extração e da purificação de produtos naturais, derivados de origem humana e de plantas (12). A segunda, composta pela Alemanha e a Suíça que sintetizam substâncias para utilizar na produção de medicamentos (12).

Deste modo, na Primeira Guerra Mundial, as empresas alemãs dominavam a indústria, produzindo cerca de 80% de toda a produção farmacêutica mundial (13).

Com a descoberta da Penicilina, por Alexander Fleming, em 1928, os EUA e a Inglaterra intervieram de modo que este antibiótico fosse produzido em larga escala. Tal aconteceu em 1942 e representou uma oportunidade única para os EUA terem um avanço científico significativo relativamente aos restantes (12).

Mais tarde, durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), o uso dos antibióticos (penicilina, sulfonamidas e estreptomicina), opioides (morfina e heroína) e estimulantes do sistema nervoso central (metanfetaminas e cocaína) aumentou significativamente. Na mesma altura, desenvolveu-se um sistema de farmacovigilância rudimentar e a necessidade de se avaliar a toxicidade do medicamento antes de ser comercializado, dando-se assim um crescimento da Indústria Farmacêutica (14), abandonando-se o princípio da preparação individual dos medicamentos e adotando-se estratégias de produção de larga escala.

## **1.2. Medicina Personalizada**

Ao longo dos anos, os avanços científicos que se fizeram sentir no campo da Medicina e das Ciências Farmacêuticas tornaram a Medicina Personalizada numa realidade e esta tem vindo a assumir um papel diferencial na instituição terapêutica do doente. Esta área considera que desde que os indivíduos possuam diferenças e características únicas a nível molecular, fisiológico, exposição ao ambiente e comportamento, necessitarão de intervenções clínicas que se adequarão às suas diferenças e características únicas (15).

Todos os dias, milhões de pessoas tomam medicamentos que não as irá ajudar a alcançar uma solução para a sua condição (16). Nos Estados Unidos, os 10 medicamentos mais dispensados mostram efetividade entre 1 em 25 e 1 em 4 das pessoas que os tomam (Figura 2).

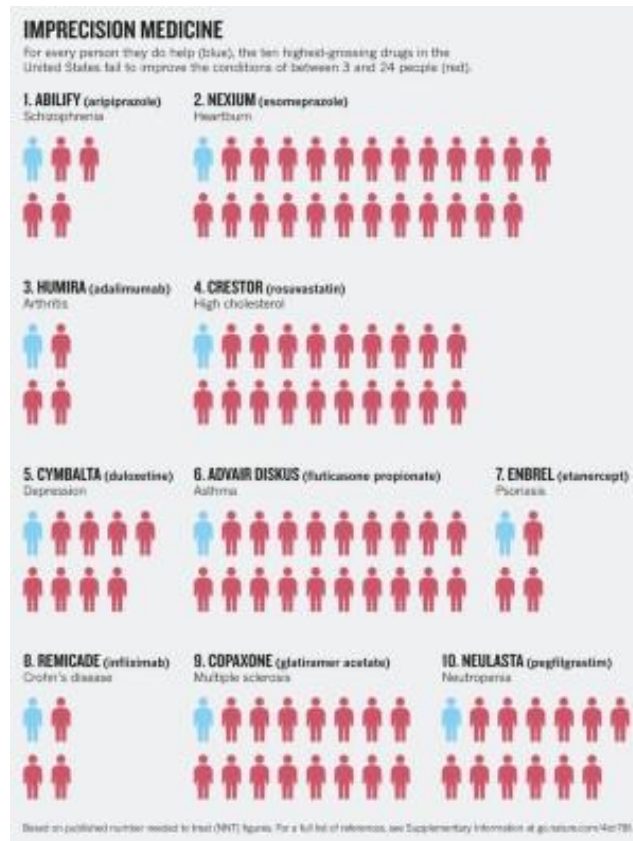


Figura 2 - Efeito dos 10 medicamentos mais vendidos nos EUA. Azul: doente que apresentou melhorias após a toma; Vermelho: doente que não apresentou melhorias após a toma (Retirado de (16))

Na maioria dos casos, a prescrição médica passa por instituir uma terapêutica farmacológica baseada na patologia. Caso esta se demonstre ineficaz, é adotada uma alternativa terapêutica na incerteza desta poder vir a resultar. Esta abordagem de “tentativa-erro” resulta na toxicidade medicamentosa e ao aumento das reações adversas ao medicamento (17).

Desta forma, torna-se premente olhar para o doente de forma individual, garantindo que a pessoa certa tome o medicamento certo na dose certa no tempo certo, aumentando a qualidade de vida do doente e a reduzir os custos do tratamento.

### 1.2.1. Farmacogenómica

Os avanços relevantes na Farmacogenómica nos últimos 10 anos levaram à conclusão de que o genoma tem um impacto significativo na farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, podendo levar a uma diminuição da eficácia do tratamento ou dar origem a reações adversas ao medicamento (RAM) com consequências catastróficas para os doentes (18).

As RAM são uma das principais causas da retirada dos medicamentos do mercado, levando a prejuízos de valores avultados para a Indústria Farmacêutica na ordem dos \$2,558 milhões,

aferidos por um estudo desenvolvido pela *Tufts Center for the Study of Drug Development*, em 2014 (19).

Na perspetiva dos doentes, para além do impacto positivo no que à eficácia e segurança terapêutica diz respeito, a Formulação Individualizada também apresenta um impacto económico potencialmente positivo. Atualmente, a escolha terapêutica pode vir a passar por diversas tentativas em que nenhuma delas poderá apresentar qualquer efetividade, obrigando o doente a suportar custos excessivos pela quantidade elevada de medicamentos que teve de adquirir.

Para além disso, em Portugal, quanto mais medicamentos forem adquiridos pelos doentes, mais custos terão de ser suportados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) através participações dos mesmos, tornando-se insustentável para o Estado Social. É, portanto, emergente a adoção de abordagens inovadoras no pensamento clínico e de alternativas terapêuticas que visam uma maior segurança e conforto económico tanto para os doentes, quanto para o País.

Estudos acerca da individualidade genética dos doentes removem a abordagem tradicional de “tentativa erro” na prescrição, levando a uma terapêutica mais segura, eficaz e custo-efetiva (20), adotando uma abordagem individual no tratamento (Figura 3) (21).

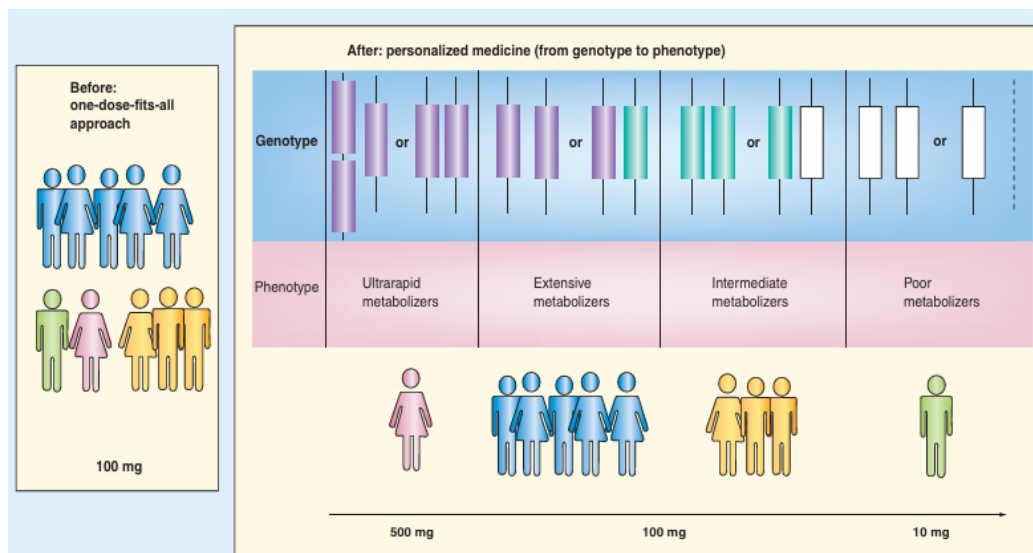


Figura 3 - Abordagem terapêutica de "tentativa-erro" e Medicina Personalizada (Retirado de (21))

Em 1990, o *US National Center for Human Genome Research* (agora designado *National Human Genome Research Institute*, NHGRI) reuniu esforços dos EUA e de parceiros internacionais para lançar o *Human Genome Project* (HGP) que visava sequenciar todos os 3 mil milhões pares de bases do genoma humano (22) e que previa, entre outros aspetos, avanços na sequenciação do genoma completo do cancro, na personalização de terapias e

libertação de fármacos que, de outra forma seriam inúteis, através da identificação de alguns indivíduos com respostas adversas (23).

Na prática clínica, a Farmacogenómica tem vindo a ser implementada e a ter um crescimento desde 2004. Na pediatria, é expectável o aumento da sequenciação do exoma e do genoma para testes de diagnóstico que, por sua vez, permitirão detetar e analisar os genes que podem ter influência na resposta à medicação, os farmacogenes, que codificam para enzimas metabólicas de fármacos, transportadores, alvos terapêuticos ou proteínas do sistema imunitário (24).

Diversos *stakeholders* encontram-se empenhados em desenvolver um processo de implementação da prática da farmacogenómica em meio hospitalar (Figura 4) (25).

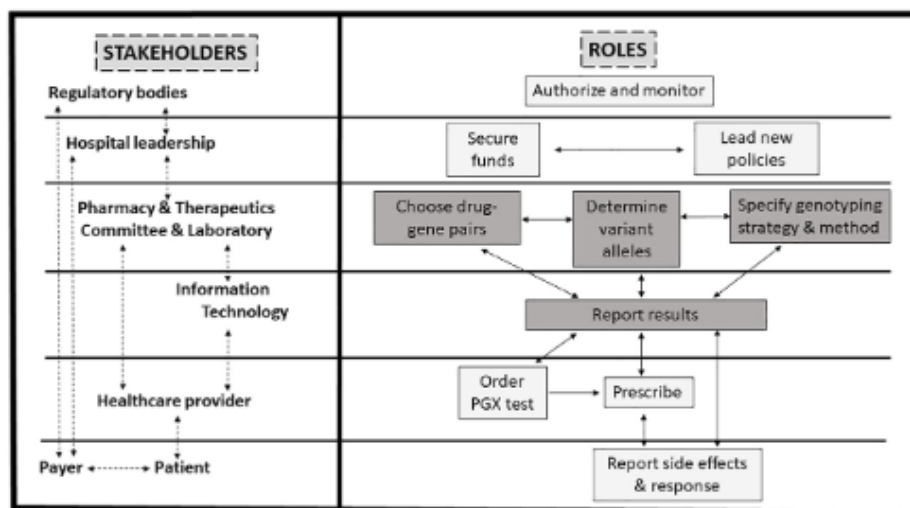


Figura 4 - Esquema proposto para a implementação da farmacogenómica na prática (Retirado de (25))

O esquema propõe a inclusão de entidades reguladoras do medicamento que autorizam ou requerem testes específicos de farmacogenómica. Após essa autorização, a administração do hospital apoia o projeto, garantindo seguro económico e de infraestruturas enquanto a Comissão de Farmácia e Terapêutica lidera o processo em colaboração com o laboratório do hospital, que realiza os testes genéticos solicitados pelo hospital, e o departamento de tecnologias de informação que, por sua vez, reporta e integra os resultados nos registos eletrónicos do hospital. O profissional de saúde trata de solicitar os testes genéticos, de realizar as decisões terapêuticas e educar a comunidade. Por fim, o utente recebe os tratamentos e trata de dar a sua opinião dos resultados da terapêutica e de comunicar com as entidades seguradoras que podem, ou não, comparticipar os testes genéticos (25).

### 1.3. A Formulação Individualizada

Para que um medicamento (Especialidade Farmacêutica) seja comercializado, deverá ser submetido um requerimento de Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.) dirigido ao

Ministro da Saúde. Este é avaliado e a sua comercialização é aprovada ou revogada pelo INFARMED, segundo consta no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

Entre outros elementos, devem constar no documento submetido a forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias ativas e excipientes, de acordo com o Decreto-Lei n.º 72/91 Estatuto do Medicamento, pelo que, apenas a forma farmacêutica e dose indicadas poderão vir a ter autorização para serem comercializadas. Isto representa uma das limitações a possíveis soluções terapêuticas que podem vir a ser instituídas num doente com um dado quadro clínico.

Exemplificando, fatores não modificáveis, como a idade, têm um papel crucial na escolha do medicamento mais apropriado para o doente. Concretamente, uma criança de 5 anos não tem o reflexo fisiológico de deglutição bem desenvolvido, pelo que um medicamento comercializado exclusivamente sob a forma de comprimido em doses inapropriadas para o peso da criança não se torna a escolha terapêutica mais adequada (26).

Deste modo, é essencial que o Farmacêutico tenha o conhecimento técnico-científico aprofundado que o torne capaz de explorar alternativas na formulação para que as mesmas vão ao encontro das necessidades clínicas específicas dos doentes.

Para além de representar uma solução à individualidade dos utentes, a Formulação Individualizada tem um papel bastante relevante na resposta à escassez de medicamentos. Em caso de rutura de *stock*, descontinuação de certos medicamentos ou à inexistência de uma forma farmacêutica específica, poderá recorrer-se à Formulação Individualizada, de forma a assegurar o tratamento e a garantir a segurança do doente (27).

Em Portugal, as áreas que mais prescrevem preparações de Medicamentos Manipulados (Figura 5) são a Dermatologia, a Medicina Veterinária e a Pediatria.

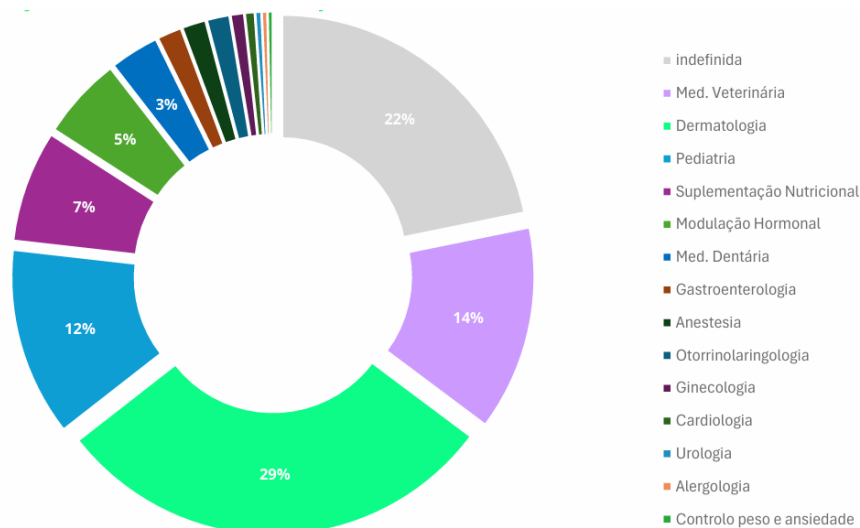


Figura 5 - Áreas com mais preparação de Medicamentos Manipulados em Portugal (Fonte: CIMPI)

Estes exemplos demonstram como a formulação individualizada continua a ser uma ferramenta indispensável na prática clínica atualmente, especialmente quando a terapêutica convencional falha em responder às necessidades clínicas individuais do utente.

#### 1.4. Objetivo da Monografia

Atualmente confrontamo-nos com questões que limitam a ascendência deste ramo tão importante para o Farmacêutico, que está tão presente na sua história.

Neste contexto, reconhecendo o potencial que a Formulação Individualizada pode ter no Setor da Saúde, a presente dissertação analisa o Papel do Farmacêutico nesta área que tanto o caracteriza. Será feito um escrutínio do contexto atual da Formulação Individualizada a nível regulamentar, técnico-científico, socioeconómico e ambiental.

Por forma a contextualizar, iniciar-se-á com uma abordagem ao panorama atual da formulação individualizada global, selecionaram-se alguns países com realidades distintas (Brasil, EUA e Portugal), realizando-se uma análise regulamentar e socioeconómica.

Portugal foi um dos países selecionados por ser o país de origem da presente monografia e, desta forma, torna-se pertinente a sua abordagem. O Brasil foi outro país selecionado por ter uma componente bastante vincada na área da manipulação de medicamentos, mas, em contrapartida, possuir lacunas regulamentares. E, por fim, os Estados Unidos da América (EUA), por terem uma componente regulamentar forte e uma história na área dos medicamentos manipulados bastante rica e um mercado de medicamentos manipulados em constante crescimento.

Como todos os medicamentos estão sujeitos tanto a benefícios como a riscos, segue-se uma análise da gestão de risco da Formulação Individualizada com ênfase no benefício/risco, erros de medicação, registo das reações adversas ao medicamento, entre outros. Dada a relevância e urgência do tema, será explorado o Impacto Ambiental dos medicamentos preparados individualmente (Formulação Individualizada) e exploradas soluções que possam minimizá-lo, tornando-a segura tanto para os seres humanos quanto para todo o ecossistema. Por fim, com os avanços tecnológicos e científicos nos últimos anos, será feita uma abordagem às tecnologias inovadoras que podem servir de complemento, na procura da melhor solução terapêutica para o doente.

É com a perspectiva de futuro e inovação que a presente tese se desenvolve, contribuindo para a valorização da Formulação Individualizada e do papel que o Farmacêutico exerce desde a sua gênese.

## **2. Formulação Individualizada Global**

### **2.1. Brasil**

#### *2.1.1. Enquadramento Regulamentar*

No Brasil, a autoridade responsável pelo registo de medicamentos no país é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tendo publicado em 19 de abril de 2000, a primeira regulamentação para esta área.

Face a lacunas na regulamentação de medicamentos manipulados no país, de forma a garantir a manipulação no setor farmacêutico, assegurando práticas de alta qualidade na produção e dispensa, foi criada, em 1986, Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag), demonstrando o reconhecimento desta área enquanto soluções terapêuticas individualizadas a cada doente.

Em 1998, foi criada a Política Nacional de Medicamentos tendo como propósito regulamentar o uso dos medicamentos, garantindo a segurança, eficácia e qualidade dos mesmos, a promoção do uso racional e o acesso da população aos considerados essenciais (28). Ao consultar o documento, constata-se a inexistência de um capítulo dedicado aos Medicamentos Manipulados ou, pelo menos, de uma citação explícita.

Diversos mecanismos foram implementados na regulamentação, de forma a tentar colmatar as falhas existentes no acesso a medicamentos essenciais, mas ainda existem algumas lacunas que obrigam o país a evoluir no sentido de suprir as exigências sociais, nomeadamente, na área da manipulação de medicamentos (29).

No Brasil, os Medicamentos Manipulados podem ser produzidos em farmácias magistrais, ou de manipulação, que são autorizadas a manipular medicamentos, inclusive os que contêm psicotrópicos e estupefacientes, cuja atividade requer autorização especial de funcionamento expedido pelo órgão competente do Ministério da Saúde (28).

### 2.1.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico

Num estudo realizado entre 2019 e 2023 pela Anfarmag, dados revelam que os números de farmácias de manipulação aumentaram em aproximadamente 9,7% (Figura 6) destacando-se o norte e o nordeste do país (30).

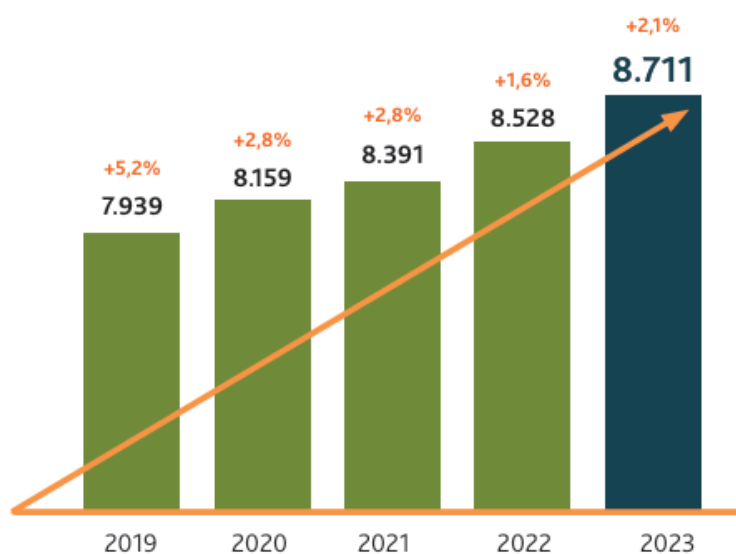


Figura 6 - Número de Farmácias de Manipulação (CNPJ) (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag)

No entanto, o aumento do número de farmácias magistrais não corresponde a 100% das farmácias contabilizadas na contagem. Nesta contagem estão também incluídos os estabelecimentos que encerraram e, portanto, para além de quantificar o crescimento de farmácias de manipulação, é também importante avaliar a longevidade destes estabelecimentos por idade média. Dados recolhidos do Instituto Brasileiro de Planejamento e Tributação (IBPT) em 2024, indicam que 35,7% destes negócios perduram por mais de 20 anos (Figura 7).

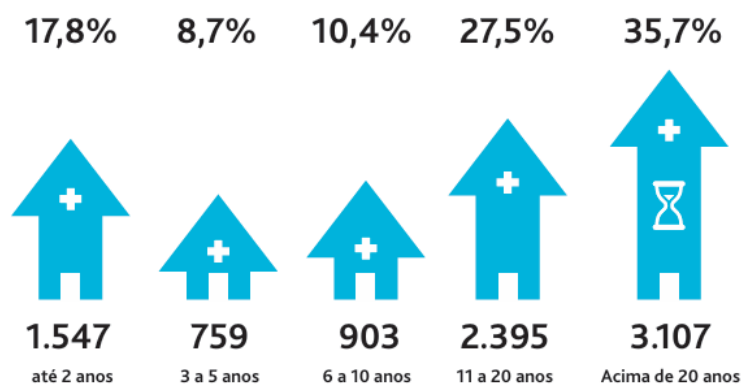


Figura 7 - Números de farmácias de manipulação por idade média – Longevidade (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag)

Estes dados refletem a elevada viabilidade económica dos estabelecimentos de farmácias de manipulação. É de destacar também que entre 2019 e 2023 se deu a pandemia por SARS-CoV 2 e os dados apresentados demonstram-se bastante positivos, mesmo perante este cenário.

Além disso, as Farmácias de Manipulação são uma forte fonte de empregabilidade, tendo aumentado o número de postos de trabalho no setor em 15,4%, em 5 anos (Figura 8).

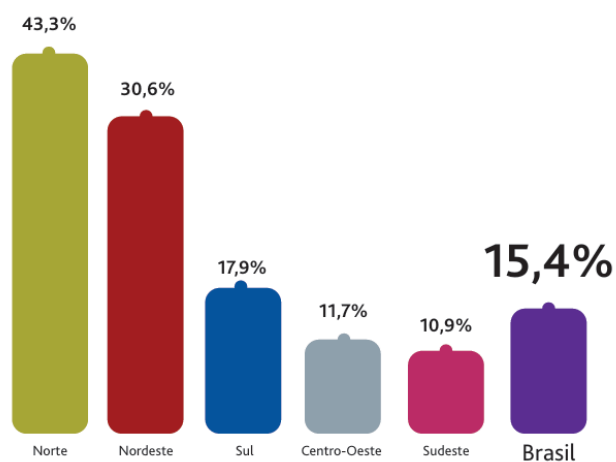


Figura 8 - Crescimento (%) Anual da Empregabilidade nas farmácias de manipulação – por região (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag)

Do ponto de vista económico, segundo dados da Anfarmag, entre 2019 e 2023, as farmácias que possuem um serviço de manipulação de medicamentos registaram um aumento de faturação de 17,1% (totalizando cerca de R\$ 11,3 mil milhões em 2023, correspondendo a um valor superior ao crescimento do PIB do Brasil), como consta na Figura 9 (30).

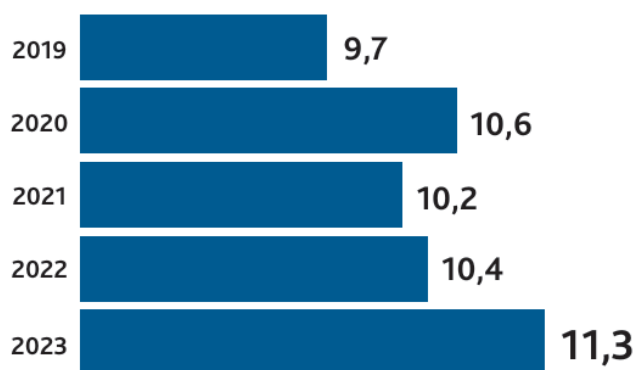


Figura 9 - Faturação total das farmácias de manipulação (R\$ mil milhões) (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag)

Os dados apresentados revelam um impacto bastante positivo das farmácias magistrais no desenvolvimento socioeconómico do país e, ainda assim, carecem de reconhecimento regulamentar, revelando uma limitação que pode levantar barreiras ao desenvolvimento do setor da manipulação no país.

Num estudo realizado em São Paulo, foi monitorizado o preço do Medicamento Manipulado de Cápsulas de Omeprazol entre os dias 20 e 25 de novembro de 2002 (31) e obtiveram-se os seguintes resultados.

	Análise do Preço de Venda			
	Manipulado	Remédio de Marca	Genérico	Similar
Preço Médio	R\$ 13,33	R\$ 63,25	R\$ 25,04	R\$ 25,71
Preço Mínimo	R\$ 10,00	R\$ 53,00	R\$ 18,90	R\$ 17,25
Preço Máximo	R\$ 18,70	R\$ 65,96	R\$ 30,00	R\$ 33,00

Figura 10 - Análise do preço de venda dos Medicamentos Manipulados em São Paulo entre o dia 20 e 25 de novembro de 2002 (Retirado de (31))

Na Figura 10, encontram-se os valores recolhidos no intervalo de tempo referido e conclui-se que o PVP do medicamento manipulado é significativamente inferior ao PVP dos medicamentos de marca, garantindo um maior acesso ao medicamento por parte dos utentes.

A falta de regulamentação no país representa um desafio que o Brasil enfrenta na área da Formulação Individualizada, que pode resultar na ocorrência de diversos problemas de segurança dos medicamentos manipulados, visto que estes não têm a obrigação legal de cumprir normas de BPF nem de distribuição.

Em 2022, realizou-se um estudo que avaliou a adoção dos medicamentos manipulados enquanto estratégia para mitigar as lacunas terapêuticas existentes no Brasil. Este estudo teve várias fases, começando pela priorização do fornecimento de medicamentos essenciais que estariam indisponíveis no SUS e que poderiam ser manipulados. De seguida, fez-se a

avaliação da viabilidade da produção destes medicamentos através da manipulação magistral, dividindo-se em viabilidade teórica e viabilidade de produção magistral (29).

Por fim, as substâncias que se mostraram viáveis passaram a uma próxima fase, em que foi feito um custo estimado da sua produção magistral, chegando-se à conclusão de que a produção das apresentações consideradas viáveis apresenta um custo médio de aproximadamente \$7.65 por frasco, representando um investimento anual de US\$ 74,75 por ano por pessoa (29).

É importante destacar que, neste estudo, cerca de 49 em 53 (~92,5%) dos medicamentos viáveis para serem desenvolvidos através da manipulação são indicados para uso pediátrico (29).

Em contrapartida, a Anfarmag revela que o setor da pediatria é dos setores com menos relevância de atuação para a farmácia de manipulação, com 2% (Figura 11)

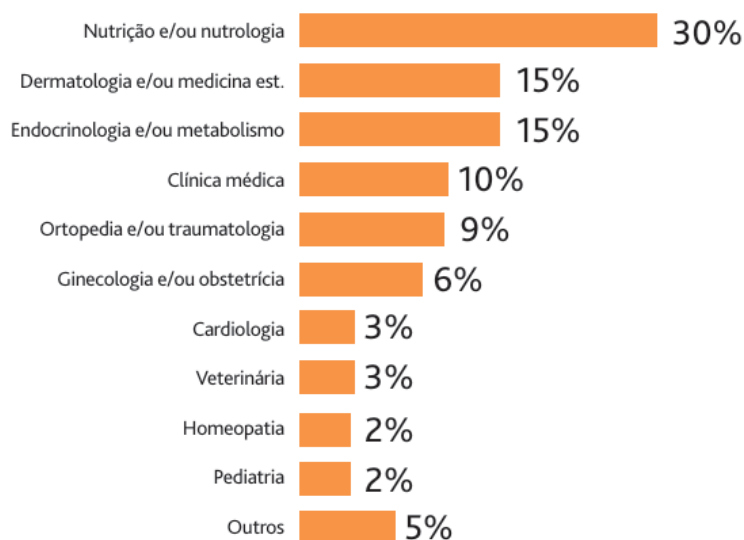


Figura 11 - Áreas de maior relevância de atuação para a farmácia de manipulação (Retirado de Panorama Setorial 2024, Anfarmag)

Desta forma, estes valores demonstram uma lacuna evidente nas opções farmacoterapêuticas existentes em pediatria, em que poucos prescritores optam pelos medicamentos magistrais enquanto soluções terapêuticas, apesar de haver muitas opções de medicamentos que poderiam ser produzidos por esta via.

## 2.2. Estados Unidos da América

### 2.2.1. Enquadramento Regulamentar

Nos EUA é a *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FDCA) que garante a proteção da saúde pública de produtos adulterados. É também este conjunto de leis que autoriza a *U.S Food and*

*Drug Administration* (FDA) supervisionar e regular a produção, comercialização e distribuição de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos nos EUA (32).

A FDA define *Drug Compounding* como uma prática na qual um farmacêutico, um médico ou, uma pessoa sob a supervisão de um farmacêutico, combina, mistura ou altera ingredientes de um fármaco para criar um medicamento adaptado às necessidades de um doente individual.

No fim do Século XX, as farmácias de manipulação, que produziam em baixa escala e apenas em resposta a prescrições individuais, começaram a aumentar o volume de produção em resposta à indústria de infusão domiciliária, que começou a evoluir no início da década de 1980, e ao interesse financeiro dos hospitais em terceirizar a manipulação de medicamentos estéreis (33). Como consequência, houve um aumento preocupante de estabelecimentos com licenças de farmácia de retalho envolvidos no fabrico e distribuição de novos fármacos não aprovados para uso humano, contornando as leis dispostas da FDCA (34). Em resposta, em 1997, foi aprovado o *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA) (35).

Entre 2001 e 2013 foram registados 19 surtos ligados às preparações manipuladas estéreis produzidas na farmácia (P-CSP) entre eles a distribuição nacional do injetável contaminado de acetato de metilprednisolona (MPA) sem conservantes, em 2012, que resultou em 753 casos de meningite fúngica, outras infeções e AVC, culminando em, pelo menos 64 mortes ao longo de 20 estados (36).

Face a estas complicações, considerou-se a manipulação uma parte crucial da prática farmacêutica e reforçaram-se as supervisões federais dos estabelecimentos que se ocupavam da manipulação de medicamentos (37).

Nesta sequência, em 2013, foi acrescentada à FDCA a *Drug Quality and Security Act* (DQSA), que teve duas grandes alterações (38).

Uma das alterações é a remoção da proibição da publicidade de produtos manipulados da Secção 503A, considerada inconstitucional pelo Tribunal Supremo, em 2002. Esta secção regula as farmácias de manipulação que, após esta adenda, passam a ser supervisionadas apenas pelo estado onde estão licenciadas.

Outra das grandes alterações é a adição da secção 503B ao FDCA, em que um farmacêutico “*compounder*” pode voluntariamente inscrever-se anualmente com a FDA como uma “*outsourcing facilities*” a quem lhes é permitida a preparação de medicamentos manipulados em grandes quantidades sem haver necessidade da apresentação de uma prescrição individual prévia. Para tal, terão de cumprir com as BPF em vigor, serem supervisionados e fiscalizados pela FDA (39).

Para além disso, segundo esta adenda, as *outsourcing facilities* possuem ainda mais direitos e deveres, entre eles (38):

- Não necessitam de ser farmácias licenciadas;
- Podem manipular sob a supervisão de um farmacêutico ou médico;
- Podem ou não obter uma prescrição específica de um paciente;
- Podem usar apenas fármacos de uma lista de ingredientes;
- Não estão autorizadas a manipular produtos já comercializados, a menos que estejam em escassez;
- Devem submeter-se a inspeções da FDA regularmente segundo a *risk-based Schedule*;
- Devem submeter à FDA, informação de produtos manipulados na fábrica a cada 6 meses;
- Devem reportar eventos adversos relacionados aos produtos à FDA;
- Devem pagar à FDA, uma taxa anual de \$15,000 multiplicados pelo fator de ajuste da inflação, um pequeno fator de ajuste do negócio (FDCA, Section 379-62)

Caso um farmacêutico de manipulação opte por não se registar enquanto *outsourcing facility* e não são *compounders* tradicionais sob a legislação da secção 503A, são sujeitos aos mesmos requisitos de fabricantes convencionais sob legislação da FDCA (38).

Assim, estas alterações criaram uma distinção entre dois tipos de estabelecimentos que realizam o ato de *Drug Compounding*, com as características descritas na Tabela 1.

*Tabela 1 - Distinções principais entre farmácias de manipulação 503(A) e 503(B) (Retirado e adaptado de (40))*

<b>Distinções</b>	<b>Instalação 503(A)– Farmácia de manipulação local</b>	<b>Instalação (503B) – Instalações de terceiros</b>
<b>Requisitos para manipulação</b>	Deve ter uma prescrição válida para um paciente específico e identificado, e a prescrição deve ser específica para esse paciente	Pode fornecer medicamentos manipulados não específicos para um paciente
<b>Distribuição</b>	Só pode distribuir para outras entidades de propriedade/controladas por essa farmácia e que estejam localizadas num raio de 1 milha	Sem restrições de envio
<b>Administração</b>	Só pode ser administrado nas suas instalações	Na maioria dos casos, pode ser enviado a granel para clínica ou médico para administração no local

<b>Limitações</b>	Fornecimento máximo de 30 dias para um paciente	Pode produzir grandes lotes com ou sem prescrições para pacientes individuais identificados
<b>Pode compor a partir de um medicamento a granel da Categoria 1</b>	Sim	Sim
<b>Manipulação antecipada</b>	Sim, em quantidades limitadas com base na expectativa de que um farmacêutico ou médico licenciado receberá prescrições específicas para o paciente	Sim, em quantidades ilimitadas
<b>Órgão regulador</b>	<i>State board of pharmacy</i>	FDA
<b>Deve registar-se na FDA</b>	Não	Sim
<b>Vantagens</b>	Mais económico para os utentes	Potencialmente mais eficiente em termos de tempo para os utentes, pois podem obter quantidades maiores de medicamentos; mais fácil para os médicos obter um fornecimento a granel
<b>Desvantagens</b>	Pode envolver múltiplas visitas à farmácia e ao consultório médico para os utentes; difícil obter pequenas quantidades de medicamentos para uma clínica média	Normalmente só aceitam encomendas grandes, que podem exceder o necessário para uma clínica; pode não ser facilmente acessível para algumas clínicas
<b>Exigência de conformidade com as BPF</b>	Não	Sim
<b>Condições insalubres</b>	Não permitidas	Não permitidas
<b>Publicidade enganosa</b>	Não permitida	Não permitida
<b>Relato de efeitos adversos</b>	Não	Sim
<b>Produção de um medicamento que é essencialmente uma cópia de um</b>	Não permitida	Não permitida

<b>medicamento aprovado</b>		
---------------------------------	--	--

### 2.2.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico

Segundo dados da *American Pharmaceutical Association* (APhA), os EUA registam uma diminuição progressiva na manipulação ao longo do século XX, em que, na década de 1930, cerca de 75% das prescrições necessitavam de algum tipo de manipulação. Em 1950, estes valores reduziram para 25%, menos de 5% em 1960 e, finalmente, para 1% na década de 1970 (41).

Com o objetivo de determinar o número de solicitações de medicamentos manipulados por PUPY e o custo dos ingredientes dessas prescrições nos EUA, realizou-se um estudo em 2013, onde se definiram 2 tipos de utentes (42):

- **Utentes de prescrições médicas:** Membros elegíveis do estudo que tiveram pelo menos 1 prescrição médica entre dia 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2013.
- **Utentes de medicamentos manipulados:** Membros elegíveis do estudo e que eram utentes de prescrições médicas em que pelo menos 1 dos medicamentos prescritos era manipulado.

Nesse mesmo estudo, estimaram-se, nesse mesmo ano, cerca de, aproximadamente, 2,1% de utentes de medicamentos manipulados (Figura 12).

	2012	2013	Change
<b>Eligible members</b>	22,314,101	22,745,508	431,407 (1.9%)
<b>Prescription medication users</b>	14,960,649	15,110,518	149,869 (1.0%)
Prevalence of prescription medication users (%)	67.0	66.4	-0.9
Average age, years (SD)	36.9 (20.7)	36.8 (20.6)	-0.1 yr
Female	11,508,347	11,713,474	1.8%
Percent female	51.6	51.5	-0.2
<b>Compound users</b>	245,285	323,501	78,216 (31.9%)
Prevalence of compound users (%)	1.1	1.4	27.3
Average age, years (SD)	41.8 (21.3)	42.3 (21.1)	0.5 yr
Female	162,471	212,590	30.8%
Percent female	66.2	65.7	-0.8

*SD = standard deviation.*

Figura 12 - Dados demográficos de utilizadores de medicamentos manipulados nos EUA entre 2012-2013 (Retirado de (42))

Estes valores são bastante pequenos e podem ser justificados pelo receio que os profissionais de saúde prescritores poderiam ter pelo incidente do surto da meningite já referido. No entanto, apesar dos acontecimentos terem sido recentes, observou-se, comparativamente a 2012 um aumento de 31,9% de utentes de medicamentos manipulados, demonstrando que as alterações feitas à regulamentação aquando do surto possam ter feito com que a confiança dos profissionais nos medicamentos manipulados aumentasse.

Também se realizou uma distribuição dos utentes de medicamentos manipulados por idade e género e concluiu-se que, geralmente, o género feminino, na idade entre os 50-59 anos (~26%) são os grupos que mais usufruem de prescrições de medicamentos manipulados. Na idade dos 0-10 anos é que se verificou uma inversão, relativamente aos restantes grupos, verificando-se haver mais indivíduos do género masculino a usufruir de medicamentos manipulados (Figura 13).

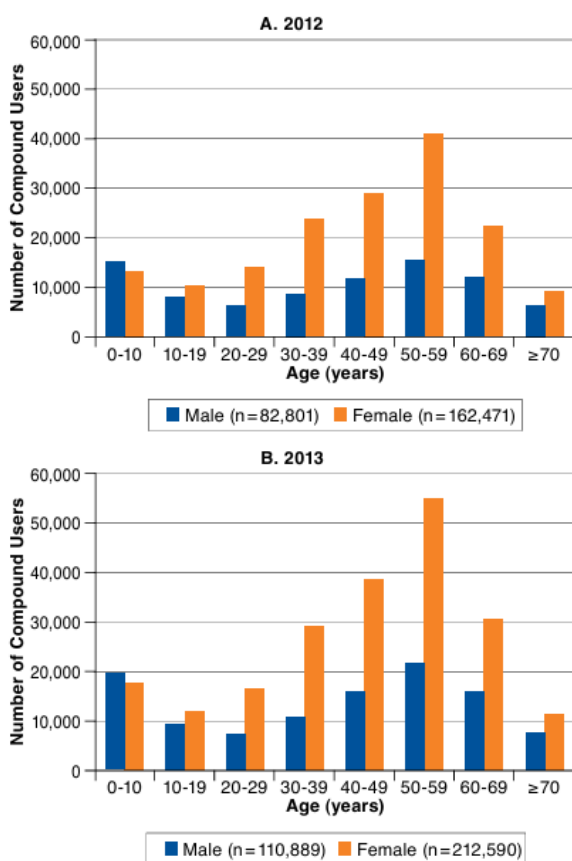


Figura 13 - Distribuição de utentes de medicamentos manipulados por idade e género (Retirado de (42))

Foram também estimados os 10 Medicamentos Manipulados mais produzidos por idade e por género (Figura 14).

Rank	< 10 Years		10-19 Years		20-29 Years		30-39 Years	
	F	M	F	M	F	M	F	M
1	Omeprazole	Omeprazole	Baclofen	Baclofen	Baclofen	Baclofen	Gabapentin	Gabapentin
2	Lansoprazole	Lansoprazole	Cyclobenzaprine HCl	Cyclobenzaprine HCl	Gabapentin	Cyclobenzaprine HCl	Progesterone	Baclofen
3	Enalapril maleate	Enalapril maleate	Gabapentin	Lidocaine HCl viscous	Cyclobenzaprine HCl	Gabapentin	Baclofen	Cyclobenzaprine HCl
4	Nystatin	Oseltamivir	Lidocaine HCl viscous	Methylcobalamin	Ketamine HCl	Ketamine HCl	Cyclobenzaprine HCl	Ketamine HCl
5	Oseltamivir	Hydrocortisone	Diclofenac sodium	Salicylic acid	Diclofenac sodium	Diclofenac sodium	Ketamine HCl	Diclofenac sodium
6	Hydrocortisone	Nystatin	Salicylic acid	Gabapentin	Progesterone	Lidocaine	Diclofenac sodium	Lidocaine
7	Zinc oxide	Zinc oxide	Lidocaine	Diclofenac sodium	Lidocaine	Lidocaine HCl viscous	Lidocaine	Bupivacaine HCl
8	Ursodiol	Baclofen	Hydrocortisone	Omeprazole	Bupivacaine HCl	Flurbiprofen	Bupivacaine HCl	Flurbiprofen
9	Atenolol	Spirolactone	Ketamine HCl	Lidocaine	Flurbiprofen	Bupivacaine HCl	Flurbiprofen	Lidocaine HCl
10	Baclofen	Triamcinolone acetonide	Bupivacaine HCl	Ketamine HCl	Lidocaine HCl	Lidocaine HCl	Testosterone	Testosterone
Rank	40-49 Years		50-59 Years		60-69 Years		≥ 70 Years	
	F	M	F	M	F	M	F	M
1	Progesterone	Baclofen	Progesterone	Gabapentin	Progesterone	Gabapentin	Gabapentin	Gabapentin
2	Gabapentin	Gabapentin	Estradiol	Baclofen	Estradiol	Baclofen	Baclofen	Baclofen
3	Baclofen	Cyclobenzaprine HCl	Testosterone	Cyclobenzaprine HCl	Gabapentin	Cyclobenzaprine HCl	Cyclobenzaprine HCl	Cyclobenzaprine HCl
4	Cyclobenzaprine HCl	Ketamine HCl	Gabapentin	Testosterone	Baclofen	Testosterone	Diclofenac sodium	Diclofenac sodium
5	Testosterone	Diclofenac sodium	Baclofen	Ketamine HCl	Testosterone	Ketamine HCl	Ketamine HCl	Ketamine HCl
6	Estradiol	Testosterone	Cyclobenzaprine HCl	Diclofenac sodium	Cyclobenzaprine HCl	Diclofenac sodium	Lidocaine	Testosterone
7	Ketamine HCl	Lidocaine	Estriol	Lidocaine	Diclofenac sodium	Lidocaine	Bupivacaine HCl	Lidocaine
8	Diclofenac sodium	Bupivacaine HCl	Diclofenac sodium	Bupivacaine HCl	Ketamine HCl	Bupivacaine HCl	Progesterone	Bupivacaine HCl
9	Lidocaine	Flurbiprofen	Ketamine HCl	Flurbiprofen	Estriol	Flurbiprofen	Lidocaine HCl	Lidocaine HCl
10	Bupivacaine HCl	Lidocaine HCl	Lidocaine	Lidocaine HCl	Lidocaine	Lidocaine HCl	Estradiol	Triamcinolone acetonide

F=female; HCl=hydrochloride; M= male.

Figura 14 - Os 10 Medicamentos Manipulados mais produzidos, nos EUA, por Idade e Género (2013) (Retirado de (42))

Os medicamentos manipulados mais produzidos para crianças foram essencialmente inibidores da bomba de protões (omeprazol e lansoprazol), antihipertensores (enalapril, atenolol, espironolactona) e dermatológicos (nistatina, hidrocortisona, óxido de zinco e triamcinolona) (42). Em idades superiores, verifica-se o surgimento de medicamentos como baclofeno, gabapentina, lidocaína, diclofenac sódico, cetamina, entre outros.

Em 2013, o número de prescrições de medicamentos manipulados teve um aumento de 34,2%, comparativamente a 2012 (42). Apesar de ser um balanço positivo, este aumento encontra-se acompanhado do aumento dos custos.

Neste sentido, como se pode observar na na Figura 15 que, em 2013, o custo médio para prescrições de medicamentos manipulados foi de \$710,36, representando um aumento de 130,3% em apenas um ano.

	2012	2013	Change
<b>All prescriptions</b>	7,083,961	9,677,954	36.6%
<b>Ingredient cost</b>			
Mean (\$)	163.42	209.76	28.4%
Median (\$)	32.57	27.86	-14.5%
SD	1,340.64	38,715.93	
Compounded prescriptions	486,886	653,360	34.2%
<b>Ingredient cost</b>			
Mean (\$)	308.49	710.36	130.3%
Median (\$)	61.00	94.49	54.9%
SD	1,220.27	3,076.07	
PUPY utilization	1.98	2.02	2.0%
Compounded prescriptions as percentage of prescription claims	6.9	6.8	-1.8
Compounded prescriptions as percentage of ingredient cost	13.0	22.9	76.2
Noncompounded prescriptions	6,597,075	9,024,593	36.8%
<b>Ingredient cost</b>			
Mean (\$)	148.75	160.20	7.7%
Median (\$)	29.63	24.39	-17.7%
SD	1,351.35	40,575.40	

*PUPY = per user per year; SD = standard deviation.*

Figura 15 - Custo dos medicamentos e utilização entre os utentes nos anos de 2012-2013 (Retirado de (42))

Em 2006, foi implementado o *Medicare Part D*, um programa nacional de seguro social que, em 2015, cobria cerca de 46 milhões de adultos mais velhos e 9 milhões de adultos mais novos com deficiências definitivas. Este seguro garante a cobertura para utentes internados em hospitais, médicos, utentes de ambulatório, serviços preventivos, cuidados pós-agudizações e prescrições de medicamentos para utentes de ambulatório (43).

Em 2023, foi publicado no *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* dados relativamente aos gastos do *Medicare D* em medicamentos manipulados (Figura 16) (40).

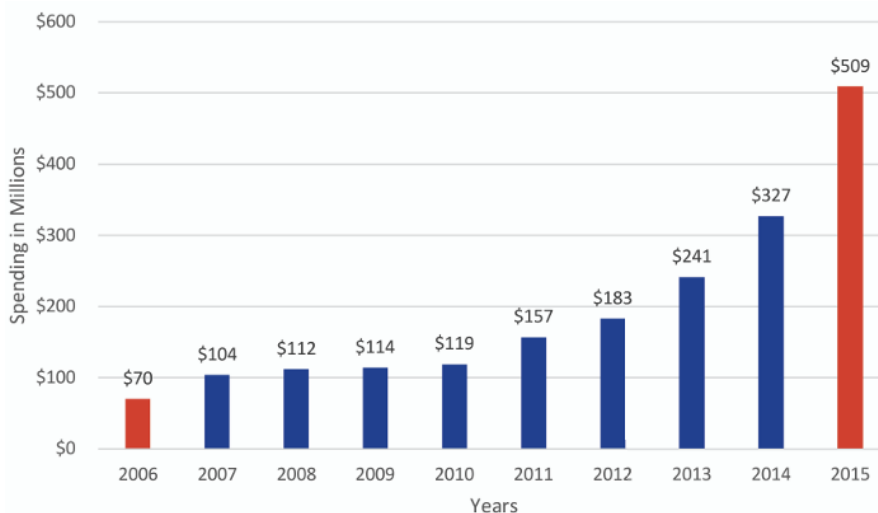


Figura 16 - Despesas, em milhões (\$) em Medicamentos Manipulados de 2006 - 2015, nos EUA (Retirado de (40))

Como se pode observar, entre 2006 e 2015 houve um crescimento de \$439 mil milhões, representando um aumento de 625% de aumento de despesas em medicamentos

manipulados nos EUA, representando um crescimento bastante elevado, o que significa que a confiança nas terapêuticas individualizadas estão a ser ainda mais ponderadas e que há um crescimento na confiança por parte dos profissionais de saúde (40).

## **2.3. Portugal**

### *2.3.1. Enquadramento Regulamentar*

Em Portugal, a entidade responsável pela regulamentação dos Medicamentos desde a sua prescrição até à sua dispensa é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

O INFARMED, através do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, regula a prescrição e a preparação dos Medicamentos Manipulados, que possuem regulamentação própria.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, Medicamento Manipulado define-se como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

Adicionalmente, segundo o mesmo documento, define-se “fórmula magistral” como o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina. Já o “preparado oficial” é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.

Segundo consta no Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, ao prescrever uma fórmula magistral, o médico deve certificar-se da sua segurança e eficácia, verificando, designadamente, a possibilidade de existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente e, as dúvidas relativamente às condições de prescrição, formulação e interpretação de uma receita médica devem ser esclarecidas diretamente entre o farmacêutico e o médico prescritor.

O Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, com a redação dada pela Lei n.º 74/2023, de 18 de dezembro, Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, considera a preparação de controlo de fórmulas magistrais estéreis e não estéreis, execução e controlo de preparados oficiais, preparação de misturas intravenosas e preparação individualizada da medicação como ato próprio da profissão farmacêutica, demonstrando a responsabilização deste profissional pelo medicamento, no qual este é especialista.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, são responsabilidades do farmacêutico:

- Ao preparar um medicamento manipulado, deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as BPF a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas por portaria do Ministro da Saúde.
- Verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente.
- O descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com a finalidade de as incorporar em medicamento manipulados, sendo um ato de exceção, só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos:
  - Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
  - Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
  - Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas.

Adicionalmente, as fórmulas magistrais e os preparados oficinais destinados aos doentes assistidos pela farmácia ou serviço farmacêutico, conforme os casos, podem ser objeto de preparação antecipada, desde que constem de lista a aprovar pelo INFARMED, assumam a forma de preparação multidoso e sejam distribuídos em múltiplas embalagens para dose única.

Relativamente às substâncias, só podem ser utilizadas na preparação de um medicamento manipulado matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial e desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito (3).

Os Despachos n.º 29/95, de 17 de Agosto, n.º 4829-A/99, 5 de Março e n.º 5245-A/99, 11 de Março que definem a lista de substâncias permitidas e proibidas no fabrico de manipulados.

Em 1970, foi emitida a Portaria n.º 35/70, de 14 de janeiro que aprova, o Regimento Geral dos Preços dos Medicamentos e Manipulações, para se calcular o PVP dos medicamentos manipulados.

O PVP é calculado pelos preços das substâncias utilizadas, segundo a tabela do regimento mencionado e pelos honorários das manipulações, igualmente segundo a tabela do mesmo regimento.

Relativamente à comparticipação, segundo o Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro, o SNS pode comparticipar os medicamentos manipulados que cumpram uma das seguintes condições:

- a) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância activa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

No entanto, apenas mediante a aprovação de uma lista de medicamentos manipulados é que são efetivamente comparticipados em 30% pelo Estado, segundo o mesmo Despacho.

### 2.3.2. Panorama Atual e Impacto Socioeconómico

Em Portugal, não se conhece uma estimativa quantitativa de farmácias que produzam medicamentos manipulados.

Nas Tabelas Tabela 2 e Tabela 3 encontra-se a lista dos medicamentos manipulados mais produzidos em Portugal.

Tabela 2 – Principais Medicamentos Manipulados por área clínica (Fonte: CIMPI)

Área Clínica	Condição	Medicamento Manipulado
Dermatologia	Tricologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução Capilar Minoxidil e Finasterida</li> <li>• Solução Capilar Minoxidil, Propionato De Clobetasol, Tretinoína</li> <li>• Solução Capilar Finasterida</li> <li>• Solução Capilar Minoxidil</li> <li>• Cápsulas Finasterida e Minoxidil</li> <li>• Cápsulas Biotina, Dutasterida, Minoxidil</li> </ul>
	Escabiose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas de Ivermectina</li> <li>• Pomadas de Enxofre</li> <li>• Creme Permetrina</li> <li>• Creme Benzoato de Benzilo</li> <li>• Creme Enxofre</li> </ul>
	Rosácea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme Cetoconazol, Eritromicina, Metronidazol</li> <li>• Creme Oximetazolina</li> <li>• Creme Metronidazol</li> <li>• Creme Brimonidina, Oximetazolina, Ácido Tranexâmico</li> <li>• Creme-gel Eritromicina, Metronidazol, Zinco</li> </ul>

	<b>Melasma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas Ácido Tranexâmico</li> <li>• Creme Hidrocortisona, Hidroquinona, Vit. C, Vit. E, Ácido Kójico, Ácido Retinóico</li> <li>• Creme Fluocinolona, Hidroquinona, Ácido Retinóico</li> <li>• Creme Ácido Azeláico, Ácido Glicólico, Ácido Kójico, Ácido Retinóico, Ácido Tranexâmico</li> <li>• Creme Hidroquinona, Indometacina, Vit. C, Ácido Ascórbico, Ácido Fítico, Ácido Kójico, Ácido Retinóico</li> </ul>
	<b>Vitiligo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme Kelina</li> <li>• Creme-gel Pimenta Negra</li> </ul>
	<b>Peeling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme / Gel Ácido Tricloroacético</li> <li>• Solução Ácido Salicílico</li> </ul>
	<b>Psoríase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verniz Propionato de Clobetasol</li> <li>• Pomada Propionato de Clobetasol, Ácido Salicílico</li> </ul>
	<b>Acne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme Dapsona</li> <li>• Creme-gel Camomila, Ácido Azeláico</li> </ul>
	<b>Aplicação Ungueal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução ungueal Anfotericina</li> <li>• Creme Amorolfina</li> <li>• Solução ungueal Tretinoína</li> <li>• Verniz Ácido Láctico</li> <li>• Verniz Ureia, Fluconazol</li> </ul>
	<b>Podologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pó Composto Ácido Bórico, Subnitrato de Bismuto, Ácido Salicílico, Mentol</li> <li>• Pó Composto Ácido Bórico, Ácido Tânico, Óxido Zinco</li> </ul>
	<b>Outros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme Colesterol, Sinvastatina</li> <li>• Pomada Ácido Salicílico</li> <li>• Pomada Ureia, Ácido Salicílico</li> <li>• Pomada Ureia</li> <li>• Creme Ureia</li> </ul>
<b>Pediatria</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução   Suspensão Oral de Cloridrato de Propranolol</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Nitrofurantoína</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Ácido Ursodesoxicólico</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Metronidazol</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Clindamicina</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Trimetoprim</li> <li>• Solução   Suspensão Oraís de Espironolactona</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Griseofulvina</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Ácido Fólico</li> <li>• Solução   Suspensão Oral de Oxibutinina</li> </ul>
<b>Anti-envelhecimento</b>	<b>Modulação Hormonal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme / Gel transdérmico Testosterona</li> <li>• Creme / Gel transdérmico Progesterona</li> <li>• Creme / Gel transdérmico Estradiol, Testosterona</li> <li>• Creme / Gel transdérmico Estradiol, Estriol, Progesterona, Testosterona</li> <li>• Solução Nasal/Sublingual Oxitocina</li> </ul>

	<b>Suplementação Nutricional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas/Solução Oral Vitamina D3, Vitamina K2</li> <li>• Cápsulas/Solução Oral Vitamina A, Vitamina D3, Vitamina E, Vitamina K2</li> <li>• Cápsulas/Solução Oral Metilcobalamina, Metilfolato</li> <li>• Cápsulas Melatonina</li> </ul>
	<b>Suplementação de Iodo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluto de Lugol</li> <li>• Solução/ Suspensão Iodeto de Potássio</li> </ul>
	<b>Ginecologia/Urologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Óvulos Ácido Bórico</li> <li>• Óvulos anfotericina, (flucitosina)</li> <li>• Óvulos bicarbonato</li> <li>• Gel Ácido Bórico</li> <li>• Creme Sildenafil, Arginina</li> <li>• Creme Propionato de Clobetasol, Verapamilo</li> </ul>
<b>Diversas</b>	<b>Otorrinolaringologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução alcoólica de ácido bórico à saturação</li> <li>• Solução aquosa de ácido acético</li> </ul>
	<b>Iontoforese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução iodeto de potássio</li> <li>• Solução cloreto de cálcio</li> <li>• Solução ácido acético</li> </ul>
	<b>Mastocitose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas cromoglicato de sódio</li> <li>• Solução / suspensão oral cromoglicato de sódio</li> </ul>
	<b>Esofagite Eosinofílica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensão viscosa   gel budesonido</li> </ul>
	<b>Anestesia   Analgesia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme Lidocaína, Prilocaína, Tetracaína</li> <li>• Creme-gel Benzocaína, Epinefrina, Lidocaína</li> <li>• Creme-gel Epinefrina, Lidocaína, Prilocaína, Tetracaína</li> <li>• Creme Benzocaína, Lidocaina, Tetracaina</li> <li>• Creme/Gel/Pomada Capsaicina</li> <li>• Creme Cânfora, Fenol</li> <li>• Creme Amitriptilina, Cetoprofeno, Salicilato De Metilo, Cânfora, Mentol, Lidocaína</li> </ul>
	<b>Medicina Dentária   Oncologia   Dermatologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel Oral   Oleogel Miconazol</li> <li>• Colutório De Lidocaína, Nistatina</li> <li>• Oleogel Acetonido de Triancinolona</li> <li>• Colutório Dexametasona</li> <li>• Solução Aquosa Bicarbonato de sódio</li> <li>• Solução Para Aftas - Parafina Líquida, Água Oxigenada</li> </ul>
	<b>Antissépticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tintura de iodo</li> <li>• Solução alcoólica eosina</li> <li>• Solução permanganato de potássio</li> <li>• Solução hipoclorito de sódio</li> </ul>

Tabela 3 – Principais Medicamentos Manipulados Formas Farmacêuticas Estéreis (Fonte: CIMPI)

<b>Formas Farmacêuticas Estéreis</b>		<b>Medicamento Manipulado</b>
<b>Citotóxicos</b>	<b>Uso Humano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme/gel/solução capilar tacrolimus</li> <li>• Creme sirolimus</li> <li>• Creme/pomada 5-FU</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel metotrexato</li> <li>• Comprimidos sirolimus</li> </ul>
	<b>Uso Veterinário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas/solução oral trilostano</li> <li>• Colírio ciclosporina</li> <li>• Suspensão oral toceranib</li> <li>• Suspensão oral ciclosporina</li> <li>• Cápsulas/solução oral ciclofosfamida</li> <li>• Cápsulas/solução oral micofenolato de mofetilo</li> <li>• Colírio/pomada oftálmica tacrolimus</li> </ul>
<b>Psicotrópicos</b>	<b>Uso Humano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas/suspensão oral dimesilato de lisdexanfetamina</li> <li>• Suspensão oral metilfenidato</li> </ul>

Em resposta à escassez de medicamentos no mercado, os medicamentos manipulados apresentam-se como uma alternativa aos medicamentos que se encontram em rutura prolongada, aos descontinuados, desde que alguns utentes possam necessitar deles. Alguns exemplos constam na Tabela 4.

Tabela 4 – Principais Medicamentos Manipulados em resposta a Medicamentos Indisponíveis (Fonte: CIMPI)

Tipo de Rutura	Medicamento Manipulado
<b>Ruturas prolongadas (atualmente resolvidas conforme informação in INFOMED)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas e solução oral Cloreto de Potássio</li> <li>• Papéis e suspensão oral Sucralfato</li> <li>• Suspensão oral Telmisartan Vet</li> <li>• Cápsulas Cloridrato de Propranolol</li> <li>• Creme vaginal Estriol</li> </ul>
<b>Não comercializados descontinuados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cápsulas eritromicina</li> <li>• Creme e pomada Betametasona + Clotrimazol + Gentamicina</li> </ul>

Tem-se registado um lento crescimento do mercado dos medicamentos manipulados em Portugal, com cerca de um aumento ligeiro de 22.000 dispensas (~11%) de 2022-2024, como se pode observar na Figura 17.

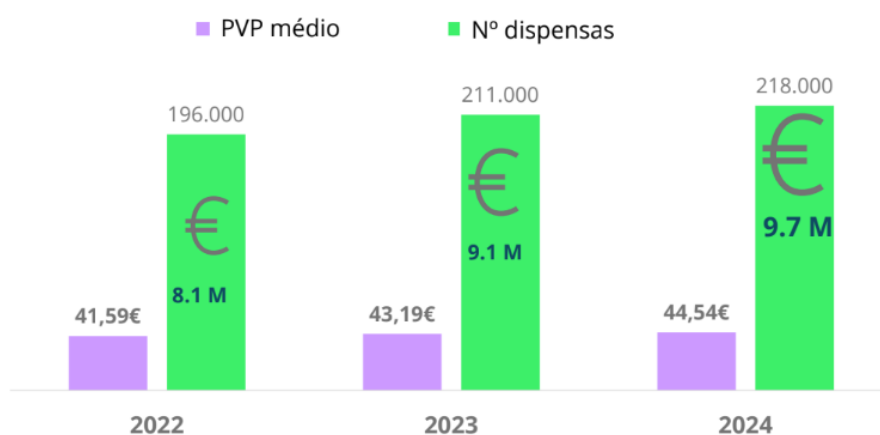


Figura 17 - Número de dispensas em 2500 farmácias portuguesas e PVP médio por dispensa (Fonte: CIMPI)

O crescimento lento do mercado dos medicamentos manipulados em Portugal significa um aumento igualmente lento na faturação, que registou um aumento de €1,6 milhões (~20%).

Relativamente aos medicamentos manipulados comparticipados, em 2024, estes apresentavam 23 mil unidades dispensadas por um PVP médio de €34,78, totalizando €0,8 milhões.

### 3. Eficácia Clínica da Formulação Individualizada

#### 3.1. Adesão à Terapêutica

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a Adesão à Terapêutica como a taxa em que o comportamento de um indivíduo se define relativamente ao uso da medicação, consumo de uma dieta saudável e mudança do estilo de vida correspondente às instruções acordadas entre o profissional e o paciente (44).

A falta de Adesão à Terapêutica é um problema na prática clínica e estima-se que cerca de 20 - 50% dos doentes não seguem um plano terapêutico de forma adequada (45).

Apenas na Europa, registam-se valores anuais de 200.000 mortes prematuras e estimam-se custos de 125 mil milhões de Euros por ano em hospitalizações evitáveis, cuidados de emergência e consultas de ambulatório (46).

Atualmente, a *European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence* (ESPACOMP) adota a taxonomia ABC para sistematizar a Adesão à Terapêutica composta por 7 grupos (47) e que se encontram na Tabela 5.

Tabela 5 - Taxonomia ABC da Adesão à Terapêutica (Retirado de (47))

<b>Termo</b>	<b>Definição</b>
Adesão à medicação	O processo pelo qual a pessoa toma os medicamentos tal como prescritos.
Iniciação	O processo começa com a iniciação do tratamento, quando a pessoa toma a primeira dose de um medicamento prescrito.
Implementação	O processo continua com a implementação do regime terapêutico, definido como o grau de concordância entre a posologia que a pessoa utiliza e a prescrita, desde o início até à última dose tomada.
Persistência	Persistência e o período entre o início e a última dose, que precede imediatamente a descontinuação.

Descontinuação	A descontinuação marca o fim do tratamento, quando a próxima dose a ser tomada é omitida e não são tomadas mais doses posteriormente.
Gestão da adesão à medicação	É o processo de monitorização e apoio à pessoa na adesão à medicação prestado pelo sistema de saúde, prestadores de cuidados, à própria pessoa e a rede de suporte social.
Ciências relacionadas com a adesão	Este conceito inclui as áreas disciplinares que procuram compreender as causas ou consequências da diferença entre a medicação prescrita e a efetivamente tomada pela pessoa. A complexidade desta área, bem como a sua riqueza, resulta da evidência de operar na fronteira de várias disciplinas, incluindo medicina, farmácia, enfermagem, ciências do comportamento, sociologia, bioestatística, farmacometria, economia da saúde, entre outras.

A OMS organizou em cinco grandes grupos as dimensões que afetam a adesão à terapêutica (Figura 18) (48):

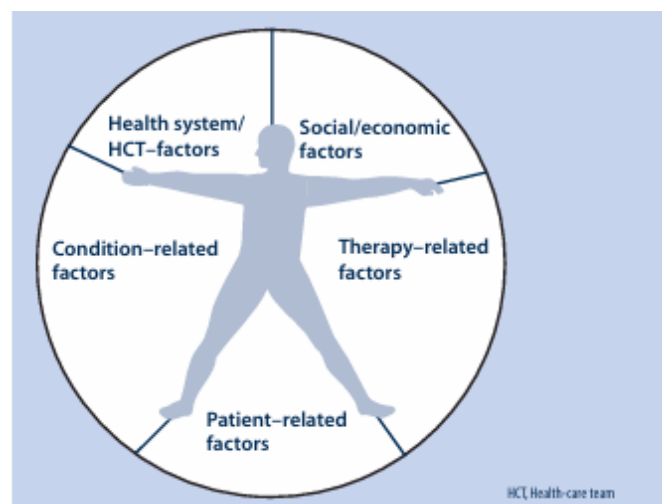


Figura 18 - As cinco dimensões da adesão à terapêutica, segundo a OMS (Retirado de (48))

- **Fatores sociais e económicos:** Alguns fatores reportados foram baixo estatuto socioeconómico, pobreza, iliteracia, baixo nível de educação, desemprego, falta de rede de apoio social, condições de habitação instáveis, custos elevados de transporte, custos elevados de medicação. Um estudo realizado por Albaz na Arábia Saudita concluiu que variáveis organizacionais (tempo dispensado com o médico, continuidade dos cuidados pelo médico, forma de comunicação do médico e o estilo interpessoal do médico) estão

mais relacionados com a adesão à terapêutica do que as variáveis sociodemográficas (género, estado civil, idade, nível de educação e estado de saúde) (48).

Intervenções da Formulação Individualizada: Apesar dos custos dos medicamentos manipulados serem superiores aos medicamentos industrializados, direcionando o medicamento para as necessidades individuais, reduzem-se as oscilações do regime terapêutico. Desta forma, o utente suporta custos inferiores aos que suportaria se a abordagem clínica à sua condição fosse de tentativa-erro. Nesta sequência, o acesso à terapêutica aumenta e consequentemente a sua adesão.

- Fatores relacionados com os profissionais e serviços de saúde: Estudos comprovam que uma boa relação entre utente e profissional de saúde promove um aumento da adesão à terapêutica (49). No entanto, existem diversos fatores que podem ter um efeito negativo, tais como serviços de saúde mal desenvolvidos com reembolsos pelos seguros de saúde inadequados ou inexistentes, falta de conhecimento e formação dos profissionais de saúde na gestão das doenças crónicas, falta de capacidade de seguimento do doente e falta de conhecimento da adesão e de intervenções eficazes por forma a melhorá-la.

Intervenções da Formulação Individualizada: O Farmacêutico comunitário/hospitalar desempenha um papel importante na promoção da Adesão à Terapêutica, garantindo um acompanhamento regular do doente. Durante a implementação, o farmacêutico tem o dever de conscientizar e educar o doente relativamente à posologia e administração da medicação. Os curtos prazos de utilização dos Medicamentos Manipulados requerem que os doentes se desloquem mais vezes à farmácia, garantindo que os doentes recebam um acompanhamento regular de um profissional de saúde, por forma a aumentar a persistência e, consequentemente, a probabilidade de sucesso da fase de implementação da terapêutica (50).

- Fatores relacionados com a condição: A severidade dos sintomas, grau de incapacidade (física, psicológica, social e vocacional), velocidade de progressão (por exemplo, as doenças silenciosas, devido à falta de sintomas, levam os doentes ao engano, levando-os a considerar que não estão doentes (51)) e gravidade da doença, e a disponibilidade de tratamentos efetivos são determinantes fortes na adesão à terapêutica. O seu impacto depende de como eles influenciam a perceção de risco dos pacientes, a importância do acompanhamento do tratamento e a prioridade colocada à adesão.

Intervenções da Formulação Individualizada: Permite desenvolver formas farmacêuticas com os excipientes certos que contornem certas limitações na toma de medicamentos. Por exemplo, em caso de disfagia, o doente estará incapaz de tomar formas farmacêuticas orais e a Formulação Individualizada apresenta como soluções alternativas como formas

farmacêuticas líquidas, comprimidos orodispersíveis, *wafers*, filmes, chupa-chupas, gomas, transdérmicos, injetáveis e supositórios (52).

- Fatores relacionados com a terapêutica: Os mais notáveis são os que estão relacionados com a complexidade do esquema terapêutico, duração do tratamento, falhas em tratamentos anteriores, mudanças frequentes da terapêutica, a rapidez dos efeitos benéficos (levando à descontinuação da terapêutica por considerarem que estão tratados (51)), efeitos secundários associados, e a disponibilidade de assistência médica para lidar com eles.

Intervenções da Formulação Individualizada: Segundo a OMS, as principais barreiras são a frequência da dose e a incidência de efeitos secundários. Ao formular medicamentos direcionados para o indivíduo, é possível excluir ou substituir os excipientes aos quais o doente seja intolerante, diminuindo a probabilidade da ocorrência de um efeito adverso. Adicionalmente, a manipulação de medicamentos permite reduzir a complexidade do regime terapêutico fornecendo combinações farmacológicas especiais que juntam diversos medicamentos numa única forma farmacêutica (50).

- Fatores relativos ao paciente: Estes representam os recursos, conhecimento, atitudes, crenças, percepções e expectativas dos doentes. Alguns fatores reportados são o esquecimento, ansiedade relativamente aos efeitos adversos, baixa motivação, falta de auto percepção da necessidade de tratamento, descrença no diagnóstico, mal-entendido nas instruções do tratamento, baixas expectativas do tratamento, baixa frequência de acompanhamento, frustração com os prestadores de cuidados de saúde, ansiedade sobre a complexidade do regime terapêutico, entre outros.

Intervenções da Formulação Individualizada: Durante a iniciação da terapêutica, a Formulação Individualizada permite ao doente tomar decisões relativamente aos medicamentos que vai tomar, indo ao encontro das suas necessidades e aumentando a sua confiança relativamente à terapêutica (50). Na pediatria, já se desenvolveram estudos na formulação de especialidades farmacêuticas que aumentam a palatabilidade e a facilidade em engolir, permitindo a administração oral de fármacos, aumentando a adesão à terapêutica (53).

Deste modo, a OMS considera a falta de adesão à terapêutica uma prioridade na saúde pública da população pelas consequências que pode causar.

Nenhum medicamento farmacologicamente ativo está desprovido de qualquer risco (54) e, por essa razão, após garantir que se definiram as características do medicamento que vão ao encontro da necessidade, como se demonstra na Figura 21, é importante haver uma análise

ao risco associado à Formulação Individualizada, por forma a delinear-se medidas que garantam que estes são minimizados.

### **3.2. Avaliação de Risco**

Embora os medicamentos sejam autorizados após terem a sua qualidade, segurança e eficácia avaliadas e o seu balanço benefício-risco tenha sido positivo, a informação obtida antes de um medicamento ser colocado no mercado é limitada e o conhecimento completo do benefício-risco de um medicamento apenas pode ser definido após a sua aprovação (55). Neste sentido, mesmo após os ensaios clínicos, é importante que os Medicamentos continuem a ser constantemente monitorizados, por forma a assegurar a eficácia do medicamento.

A OMS define farmacovigilância como a ciência e as atividades relacionadas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas associados aos medicamentos/vacinas (56) e é através dela que se identificam e previnem possíveis danos (57).

Na União Europeia, a Farmacovigilância tem vindo a sofrer diversas alterações e uma delas foi a implementação de um Portal de Notificações espontâneas de RAM, que toda a população, seja profissional de saúde ou não, poderá aceder e reportar aparentes reações que tenha observado ou experimentado.

Esta é uma das ferramentas desenvolvidas que permitem monitorização adicional dos Medicamentos, podendo ser delineadas como Planos de Gestão de Risco (PGR).

Ao longo dos anos foram apurados diversos episódios de eventos adversos causados por Medicamentos Manipulados, resultando em algumas mortes (58). Aliado a isto e ao facto de não serem sujeitos a Ensaios Clínicos, os Medicamentos Manipulados são uma fonte de crescimento dos números de RAM. Deste modo, a farmacovigilância assume um papel mais rigoroso, por forma a que as RAM sejam monitorizadas e sejam adotadas medidas que possam minimizar os riscos associados.

Na Europa, as RAM são uma das fontes de mobilidade e mortalidade, responsáveis por 5% das hospitalizações, causando cerca de 197.000 mortes anualmente, sendo a quinta maior causa de morte hospitalar, acarretando custos para a sociedade de €79 mil milhões (59).

Uma das causas para a expressão de RAM são erros de medicação que, segundo a *European Medicines Agency* (EMA), se definem como falhas não intencionais no processo de tratamento farmacológico que culminam, ou têm potencial de culminar em danos para o paciente (60).

No entanto, a EMA considera que as RAM originadas por um erro no uso da medicação são preveníveis, contrastando com as reações adversas geralmente não preveníveis, que estão normalmente descritas no RCM (61).

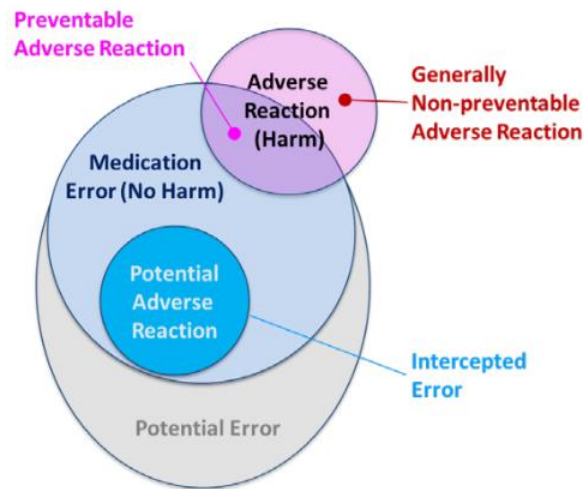


Figura 19 - Correlação entre erros de medicação, reações adversas preveníveis e geralmente não preveníveis e erros interceptados (Retirado de (61))

A EMA classifica os diferentes tipos de erro, de acordo com a sua deteção ou não e com o dano causado ao doente (Figura 20).

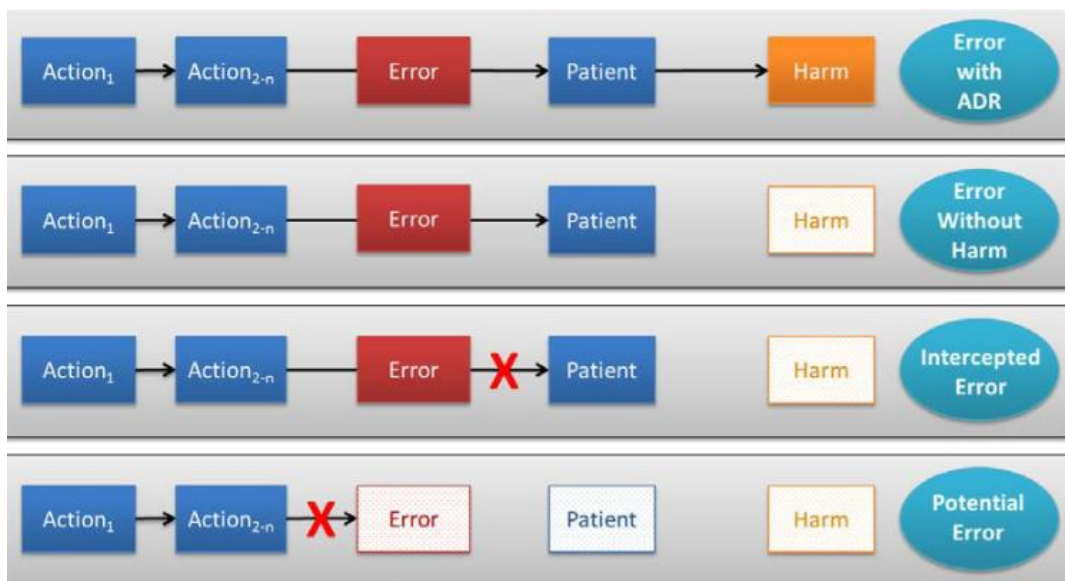


Figura 20 - Classificação dos diferentes tipos de erros de medicação (Retirado de (61))

Como se observa, um erro não detetado e que causou danos ao doente é um Erro com RAM. Um erro que não foi detetado, mas que não causou danos ao doente é um Erro sem dano. Quando um erro foi detetado após ter sido cometido, mas antes de ter atingido o doente classifica-se como Erro Interceptado. Por fim, quando um erro é detetado antes de ser cometido é designado por Erro Potencial.

Deste modo, é importante garantir mecanismos que interceitem os erros antes de atingirem diretamente o doente, para evitar qualquer RAM que possa ser altamente prejudicial para o mesmo.

Os EUA estimam que cerca de 7000 mortes por ano no país são devido a erros de medicação (62). De forma a evitar estas situações, que podem ser prejudiciais à saúde dos doentes, é necessário saber identificar os diferentes erros de medicação mais comuns de ocorrerem durante o ciclo de vida do Medicamento.

No mesmo estudo, durante 3 meses, foram recolhidos cerca de 124 registos de erros de medicação em 17.259 doentes, sendo a taxa de ocorrência dos erros de 0,7% que, apesar de representar um valor bastante baixo, é importante descrever especificamente que erros foram cometidos e a que fase do ciclo de vida do medicamento correspondem, de forma a implementar estratégias de minimização de risco, garantindo uma maior segurança para o doente (Tabela 6) (63).

*Tabela 6- Frequência da distribuição dos erros de Medicação (Retirado e traduzido de (63))*

Variável	Descrição	Quantidade	%
Prescrição	Erro relacionado com a dose	57	76.6
	Rasura do nome do medicamento	3	
	Rasura na dosagem	2	
	Rasura na data	2	
	Horário de administração incorreto	3	
	Ausência do nome dos utentes	8	
	Ausência de carimbo e/ou assinatura	4	
	Assinatura trémula	1	
	Nome do medicamento incorreto	2	
	Nome do medicamento abreviado	3	
	Nome do medicamento incorreto	1	
	Dois pacientes na mesma prescrição	1	
	Ambiguidade dos tratamentos	3	
	Prescrição ilegível	2	
	Formulação incompleta	2	
Dispensa	Incompatibilidade farmacotécnica	1	5.65
	Mudança de fármaco causada por homónimo	1	
	Mudança de pacientes cuja medicação é a mesma	1	
	Orientação inadequada do doente	2	
	Forma farmacêutica diferente da prescrita	1	
Administração	Falha na verificação cruzada do rótulo, receita e prescrição	2	9.68
	Toma de dose superior à prescrita	3	
	Mistura da vitamina D em água	3	
	Mistura da vitamina D com cálcio em pó na água	2	

	Toma de Vitamina D diretamente na boca	2	
	Depositar vitamina D na mão	1	
	Toma de dose inferior à prescrita	1	
Manipulação	Perda de lote por erro na pesagem da substância ativa	1	2.42
	Medicamento com viscosidade inadequada	1	
	Interação entre a substância ativa e o condicionamento, causando mudança nas propriedades do fármaco	1	
Rotulagem	Rotulagem incorreta devido à similaridade do condicionamento	5	5.65
	Rótulo com quantidade de medicação errada	2	
<b>Total</b>	-	<b>124</b>	<b>100</b>

Como consta na tabela, os erros ocorrem com maior frequência no ato da prescrição do medicamento (76,6%), desde erros na dose prescrita (erro mais frequente) a informações mal descritas na prescrição. Logo após a prescrição, verifica-se também uma taxa de erro razoavelmente elevada na administração do medicamento (9,68%), podendo estes ser o resultado de uma administração de uma dose maior ou menor à prescrita.

Adicionalmente, os erros de manipulação representam a porção menor dos erros totais, com apenas 2,42% dos mesmos. Este valor demonstra que a preparação da terapêutica é quase desprovida de desvios, indicando que a formação dos profissionais e as BPF são eficazes e rigorosamente cumpridas.

As faltas da padronização da prescrição de medicamentos manipulados levam à transmissão incompleta de informação pertinente e representa um risco à segurança dos utentes (64). Na pediatria, os erros de medicação são mais comuns do que na população adulta (65).

Num estudo realizado em clínicas pediátricas, estimou-se que ocorreram entre 6% a 13% de erros de prescrição, sendo que entre 83% e 89% desses erros poderiam ter sido evitados se seguidas as recomendações da *American Academy of Pediatrics* (AAP) sobre os registos de saúde eletrónicos para efeitos de prescrição eletrónica (66).

Em um outro estudo, onde se descreveram os problemas relacionados a todos os passos da preparação de medicamentos manipulados prescritos estimou-se que, em 99 medicamentos manipulados dispensados a 71 utentes, foram identificados uma média de 3,5 problemas por utentes, sendo 4% envolvendo consequências major (de maior preocupação) (67). Na Tabela 7 encontram-se os problemas mais notificados de acordo com a sua severidade.

Tabela 7 - Problemas reportados pelos inquiridos, por medicamento manipulado e severidade das consequências (Retirado e traduzido de (67))

Problema	N.º (%)	Consequências (n=147)		
		Nenhuma	Menor	Maior
1. Receção da receita pela farmácia que dispensou	10 (7)	1	9	
2. Entrada de dados e criação do rótulo	18 (12)	2	16	
3. Validação da prescrição	1 (1)		1	
4. Manipulação e embalagem	18 (12)		16	2
5. Dispensa	29 (20)	3	25	1
6. Uso do medicamento	63 (43)	28	32	3
6.1 Recipiente	5 (8)	5		
6.2 Doseamento	38 (60)	15	21	2
6.3 Administração à criança	17 (27)	8	8	1
6.4 Armazenamento	3 (5)		3	
7. Outro	8 (5)		8	
<b>Total</b>	147	34	107	6
<b>Total de Problemas</b>			113	

Segundo consta na tabela, a maioria dos problemas menor e maior ocorreram no ato do uso do medicamento, reforçando o papel do farmacêutico em garantir que a informação correta chegue ao utente de maneira clara e eficaz.

Adicionalmente, a maior parte dos erros cometidos foram problemas menor e ocorreram em praticamente todos os passos da preparação da medicação individualizada desde a receção da receita até ao armazenamento pelo utente.

A avaliação do risco passa por se utilizar metodologias para a avaliação crítica dos riscos. Salientam-se algumas ferramentas como a *Failure modes and effects analysis* (FMEA) e a *Failure Mode Effect and Criticality Analysis* (FMECA).

A FMEA é uma ferramenta utilizada para a análise sistemática e proativa de um processo que possa incorrer em algum dano. Inicialmente, umas equipas de todas as áreas representativas do processo reúnem-se para prever e registar onde, como e de que forma o sistema pode falhar. De seguida, uma outra equipa elabora medidas de melhoria que possam prevenir essas falhas (68).

A FMECA é uma extensão da FMEA e permite destacar possíveis erros em diferentes fases de todo o processo e priorizar intervenções subsequentes (69).

### *3.2.1. Riscos da Formulação Individualizada*

Como referido, ao contrário dos medicamentos industrializados, os medicamentos manipulados não são clinicamente avaliados segundo a sua segurança e eficácia, implicando alguns riscos associados.

A Farmácia de manipulação tradicional desempenha um papel em garantir o acesso a medicamentos para indivíduos com necessidades clínicas únicas que não podem ser encontrados no mercado e, portanto, ocupam-se da preparação de medicamentos em baixa escala, mediante uma prescrição médica. O problema surge quando farmácias aproveitam como oportunidade de negócio a produção destes, recorrendo a matérias-primas que não foram aprovadas ou foram removidas pela entidade reguladora por questões de segurança e produzem em larga escala sem prescrição médica e criam cópias de medicamentos industrializados aprovados. Esta prática resulta em contaminações ou em produtos que não cumprem com os requisitos de qualidade e segurança (58).

Nos EUA, o facto dos medicamentos manipulados não terem de cumprir obrigatoriamente com as BPF tornam os medicamentos menos seguros e levam à desconfiança dos utentes e dos profissionais prescritores (58).

Já em Portugal, a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, representando uma preocupação com a qualidade e a segurança dos medicamentos manipulados, aumentando a confiança.

No Brasil, a Resolução-RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e aplica-se a todas as Farmácias que realizam qualquer das atividades previstas no “Regulamento Técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias”, exceto as que manipulam Soluções para Nutrição parentérica, entérica e concentrados de polieletrólitos para hemodiálise.

Um outro risco associado à manipulação de medicamentos é o facto de as farmácias, nos EUA, não terem a obrigação legal de reportar os eventos adversos dos medicamentos manipulados à FDA, enquanto esta notificação é obrigatória para medicamentos industrializados (58).

Em Portugal, segundo o Artigo 169.º do Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto, indica que os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, comunicam, tão rápido quanto possível, às entidades referidas ou ao serviço do INFARMED responsável pela farmacovigilância,

quando aquelas não existam, as reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

Em 2001, a FDA conduziu um estudo em 29 medicamentos manipulados em 12 farmácias de manipulação. Cerca de dez (34%) falharam nos testes de qualidade, maioritariamente pela subdosagem dos mesmos que atingiram valores entre os 59 e os 89% da dose alvo. Em 2006, a FDA voltou a conduzir um segundo estudo em que recolheu tanto Substâncias Ativas (SA) como medicamentos manipulados finalizados das farmácias. Das 36 amostras analisadas, 12 (33%) falharam no teste analítico, com uma dose que atinge dos 67,5% aos 268,4% da quantidade declarada no rótulo (70).

Este estudo revela a importância do rigor ético e científico que o farmacêutico, enquanto responsável principal do medicamento, tem de garantir por forma a garantir que este contém a qualidade e a dose alvo necessária para evitar sub ou sobredosagem, que podem significar riscos para o utente.

Após identificados os maiores riscos associados à Formulação Individualizada, serão definidas medidas de minimização de risco, por forma a garantir a sua segurança e eficácia e aumentando a confiança dos utentes e dos profissionais de saúde, levando-os a considerar esta abordagem como uma solução terapêutica alternativa.

### *3.2.2. Medidas de Minimização de Risco*

Como forma de minimizar os riscos associados à Formulação Individualizada, a Notificação Espontânea dos Eventos Adversos ao Medicamento é um passo inicial importante, pois permite ao SNF tomar conhecimento de possíveis reações adversas não previamente identificadas, detetar padrões de risco, e implementar medidas corretivas ou preventivas que aumentem a segurança destes medicamentos.

Após a identificação dos erros, é importante estabelecer medidas de minimização do risco (MMR), de forma a aumentar a segurança do medicamento, aumentando a qualidade e, consequentemente, a eficácia e efetividade do mesmo. Em contexto de formulação individualizada, consideram-se estas medidas ainda mais prementes, devido aos testes de controlo de qualidades serem inconsistentes, comparativamente aos medicamentos industrializados (58).

As MMR encontram-se subdivididas entre medidas de rotina e medidas adicionais, como constam na Tabela 8.

*Tabela 8 - Medidas de Minimização de Risco, segundo a GVP Module XVI.B.2 (Retirado e adaptado de: (71))*

<b>Categoria</b>	<b>Subcategoria</b>	<b>Conteúdo</b>
------------------	---------------------	-----------------

MMR de Rotina	-	-
MMR Adicionais	<b>Programas Educativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunicação dirigida para profissionais e/ou doentes.</li> <li>• Suplementam, mas não duplicam, a informação do RCM/FI.</li> <li>• Foco em riscos importantes e ações a tomar.</li> <li>• Utilizam múltiplos formatos (papel, vídeo, web, sessões presenciais).</li> <li>• Sem elementos promocionais.</li> <li>• Devem ser acessíveis (ex: linguagem, imagens, teste com utilizadores).</li> </ul>
	<b>Ferramentas Educativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Declaração clara dos riscos abordados e ações recomendadas.</li> <li>• Direcionadas a profissionais de saúde e/ou doentes.</li> <li>• Referência obrigatória à RCM e FI.</li> </ul> <p><b>Para profissionais de saúde:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seleção de doentes, doseamento, monitorização.</li> <li>• Procedimentos especiais (ex: dispensação).</li> <li>• <i>Checklists</i>, brochuras, posters.</li> </ul> <p><b>Para doentes/cuidadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconhecimento de sinais de alerta. – Instruções de uso, lembretes (ex: diário).</li> </ul>
	<b>Cartão de Alerta do Doente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informações essenciais sobre o tratamento e os riscos importantes.</li> <li>• Formato portátil (ex: tipo cartão de carteira).</li> <li>• Utilizado em emergências para informar profissionais de saúde.</li> </ul>

	<b>Programas de Acesso Controlado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos para prescrição/dispensação além das medidas de rotina.</li> <li>• Utilizados apenas quando o risco é grave e há benefício comprovado.</li> <li>• Exemplos de requisitos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Testes prévios ou exames específicos.</li> <li>○ Declarações formais de entendimento dos riscos.</li> <li>○ Registo do doente em sistemas de acompanhamento.</li> <li>○ Dispensação restrita a farmácias autorizadas.</li> <li>○ Monitorização obrigatória (ex: ECG, testes hepáticos, gravidez).</li> </ul> </li> </ul>
--	---------------------------------------	---

Por forma a mitigar a incidência dos erros de medicação, a EMA elaborou a *guideline* “Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors”, onde sistematiza algumas medidas de minimização de risco (Tabela 9) (72):

*Tabela 9 - MMR dos erros de medicação, propostas pela EMA (Retirado e adaptado de: (72))*

<b>Designação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Designação Comum Internacional (DCI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser distinguíveis a nível visual e sonoro.</li> <li>• Devem utilizar sufixos comuns para medicamentos com classes farmacêuticas relacionadas.</li> </ul> </li> <li>• <b>Designação inventada/comercial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não levem a confusão na impressão, pronúncia e na escrita manual com os nomes dos outros medicamentos, nem causem confusão na identificação dos medicamentos.</li> <li>• Não transmitam conotações terapêuticas enganosas ou sejam enganosas relativamente à composição.</li> <li>• Não são promocionais.</li> <li>• Não geram dificuldades na pronúncia ou tenham conotações inapropriadas nos diferentes idiomas oficiais da EU.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Rotulagem e acondicionamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de cores.</li> <li>• Produtos com o mesmo fabricante.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produtos com diferentes fabricantes.</li> <li>• Uso de ilustrações e imagens na informação do produto.</li> </ul>
<b>Para utentes/cuidadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fornecimento de um Folheto Informativo que descreve o uso correto do medicamento (e diferentes adaptações como Braille).</li> <li>• Fornecimento de material formativo para servir de guia de uso do produto de saúde.</li> </ul>
<b>Para profissionais de saúde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prescritores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Têm o papel de determinar se o tratamento é o mais adequado ao utente, baseando-se na literatura aprovada e como se encontra descrito na documentação do produto de saúde.</li> </ul> </li> <li>• <b>Farmacêuticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Têm o papel de verificar se o tratamento é apropriado para o utente e garantir que o mesmo está informado para o uso seguro do medicamento.</li> <li>• Adicionalmente, no ato da dispensa, o farmacêutico deve realizar aconselhamento sobre a medicação que o utente irá tomar, desde o regime terapêutico até esclarecer qualquer dúvida que o utente exponha.</li> </ul> </li> </ul>

Por forma a sistematizar o processo de identificação das necessidades globais dos indivíduos ou da população alvo de doentes e utilizar as necessidades identificadas para desenhar produtos farmacêuticos que fornecem o melhor perfil de benefício/risco para a população durante a duração de tratamento pretendida, desenvolveu-se o *Patient centric pharmaceutical drug product design* (PCDPD) (73).

No entanto, o PCDPD é mais útil para indústrias farmacêuticas do que para as farmácias de preparação individualizada e torna-se mais simplificado quando se trata de pacientes individuais. Deste modo, Carvalho *et al.* propõem uma adaptação à formulação individualizada, a *Patient-centric compounding design* (PCCD) (Figura 21), com o mesmo objetivo, aumentar a adesão à terapêutica e garantindo um menor risco possível (50).

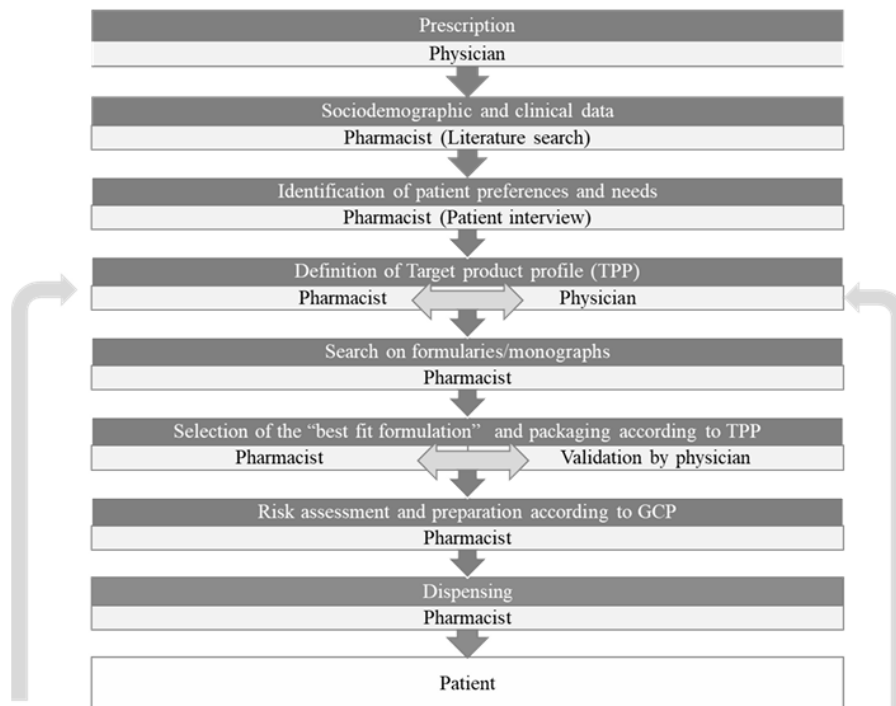


Figura 21 - Processo de Patient-centric compounding design (PCCD) (Retirado de (50))

#### 4. Impacto Ambiental da Formulação Individualizada

Os medicamentos têm um papel importante na saúde humana e animal, trazendo benefícios no tratamento e na prevenção de doenças. Contudo, a sua produção, distribuição e utilização podem ser prejudiciais para o meio ambiente.

Nos últimos anos, tem havido uma preocupação com os produtos farmacêuticos que têm sido encontrados no meio ambiente. As substâncias identificadas mais comuns são anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos, hormonas estrogénicas, antiepiléticos, várias classes de antibióticos, medicação antilipídica, bloqueadores beta e outros (74).

O ecossistema possui diversos sistemas naturais em constante interação e, naturalmente, quando um é afetado, todos os outros sofrerão com consequências. É nesta linha de raciocínio que nasce o conceito de *One Health*, uma abordagem que enfatiza que a saúde das pessoas está intrinsecamente ligada à saúde dos ecossistemas e das espécies que neles habitam (Figura 22) (75).

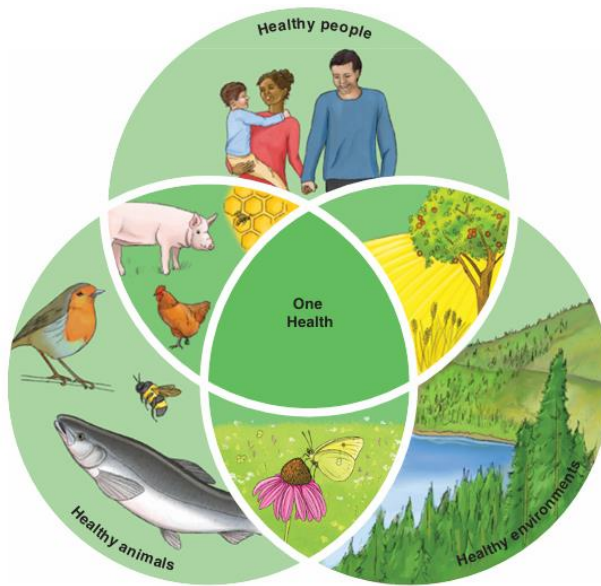


Figura 22 - Representação da interdependência entre os humanos e os sistemas naturais, associados ao conceito de One Health (Retirado de (75))

Perante esta visão, não é suficiente apenas considerar a saúde humana enquanto modelo isolado, mas sim, adotar uma abordagem global e integrativa, de modo a garantir a saúde do planeta e, conseqüentemente, a das pessoas.

Os medicamentos de uso humano e veterinário são libertados no meio ambiente por várias rotas, representadas na Figura 23.

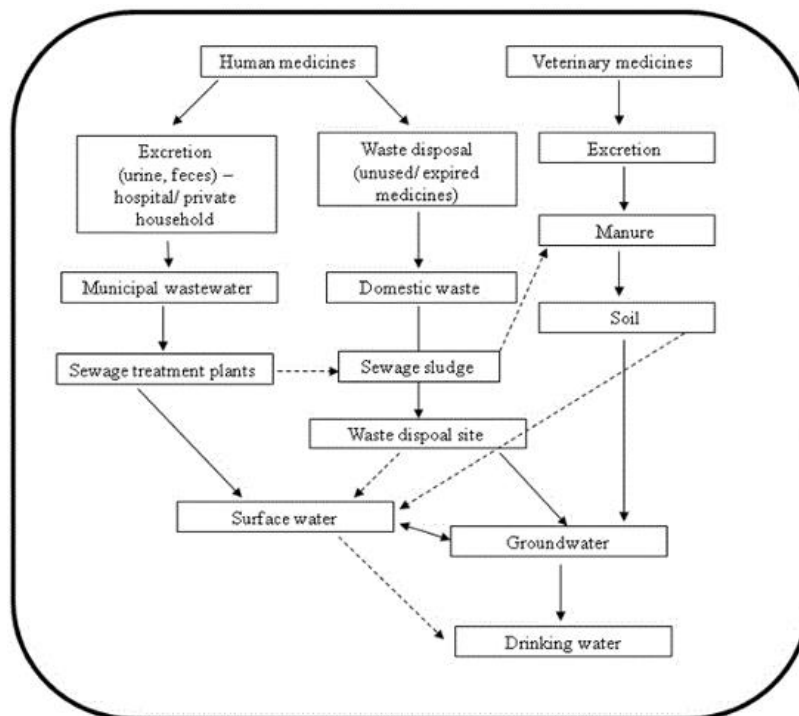


Figura 23 - Rota dos produtos farmacêuticos ao entrar no meio ambiente (Retirado de (76))

Como se pode observar, a água para consumo pode estar contaminada com fármacos.

O consumo de substâncias de abuso tem estado a aumentar. Nos EUA, em 2017 foram registadas 70.237 mortes por overdose medicamentosa, sendo 47.600 (67,8%) envolvendo um opióide (77). Um outro exemplo de substância de abuso (ou medicamento psicotrópico) são os fármacos sintéticos como a anfetamina (AMP) e a metanfetamina (METH). Estas, quando ingeridas, não são totalmente absorvidas no organismo, sendo cerca de 30 – 62% excretadas através de fezes ou urina (78), que serão descarregadas nos esgotos domésticos.

No entanto, a maioria deste tipo de medicamentos e os seus metabolitos não são removidos, pois os procedimentos do tratamento das águas residuais não estão adaptados para tais compostos (79), resultando na contaminação das águas.

Adicionalmente, estudos revelam ter detetado grandes concentrações de diversos antibióticos usados tanto para uso humano como para uso veterinário (80,81), resultando numa contaminação das águas que pode resultar na toxicidade dos organismos aquáticos, provocando mudanças no seu comportamento, reprodução e crescimento (80).

Define-se desperdício farmacêutico como o descarte de formas sólidas, semissólidas (e.g., cremes, pomadas), líquidas (e.g., soluções, xaropes, suspensões) e gasosas (e.g., inaladores) inutilizadas ou expiradas e também de receitas médicas caducadas, folheto informativo, folhetos médicos, seringas, agulhas e frascos de vidro (82).

Aproximadamente 75% - 90% dos desperdícios sólidos produzidos nos cuidados de saúde são comparados ao lixo doméstico e então categorizados de “não perigosos”. Os restantes 10% - 25% são classificados como “materiais perigosos”, representando uma preocupação séria para o ambiente e para a saúde. Durante a pandemia da COVID-19, a composição dos desperdícios era praticamente igual à produzida em condições normais (83).

Desperdícios farmacêuticos podem ser gerados por um conjunto de atividades e localizações em estabelecimentos de cuidados de saúde, incluindo farmácias, centros de distribuição e hospitais. O volume de desperdícios farmacêuticos aumentou drasticamente como resultado de um número crescente de hospitalizações durante o surto de COVID-19 (83).

Um estudo realizado nos EUA para estimar a extensão, tipo e o custo de medicações não utilizadas e as razões para não serem utilizadas concluiu que aproximadamente 2 em cada 3 prescrições médicas não são utilizadas, sendo os comprimidos, pílulas e líquidos as formas farmacêuticas menos utilizadas (84).

A maioria dos inquiridos assumem descartar a medicação inutilizada no lixo comum (62,7%) e deitar na sanita (18%) e as principais razões para suspender a medicação são por sentirem melhorias nos sintomas (42,4%), experiência de efeitos secundários (6,5%), esquecimento

das tomas (5,8%), entre outras. Por fim, estimaram-se os custos da medicação inutilizada que rondava os \$9093 (84).

Em Portugal, num estudo onde foram inquiridas diversas famílias, estimou-se que cada uma mantinha 1097g de produtos farmacêuticos em que 20% estavam a ser usados, 72% encontravam-se em *stand-by* e 8% estavam armazenados com o objetivo de serem descartados (85).

Os aterros sanitários representam um meio favorável à proliferação de bactérias resistentes aos antibióticos (BRA), que transferem os seus Genes de Resistência aos Antibióticos (GRA) para outras estirpes bacterianas no meio externo (Figura 24). Neste contexto, torna-se essencial a remoção de resíduos de antibióticos e de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal, por forma a evitar a contaminação das águas (86).

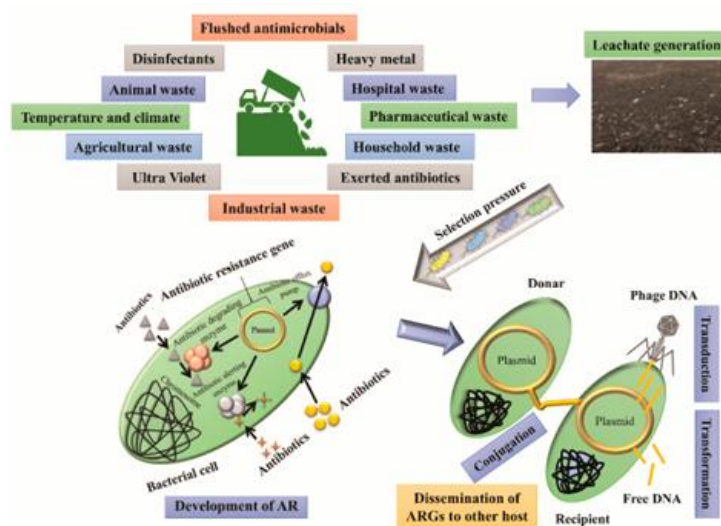


Figura 24 - Fontes de antibióticos nos sistemas de aterros e os mecanismos associados à RA. ARGs: Genes de Resistência aos Antibióticos (Retirado de (86))

O farmacêutico e a Formulação Individualizada desempenham um papel bastante promissor na minimização da contaminação ambiental, promovendo a diminuição do desperdício farmacêutico e, conseqüentemente, dos custos associados.

São medidas de minimização de contaminação ambiental (76):

- **Pesquisa e fabrico de medicamentos:** A investigação de novos fármacos envolvem diversos processos de síntese química, que aumenta o risco de poluição ambiental. Neste sentido, nos últimos anos, os investigadores têm desenvolvido o conceito de “química verde”, que opta por reduzir ou eliminar o uso ou a formação de substâncias perigosas (87) tornando-se mais *eco-friendly*. A indústria farmacêutica enfrenta também o desafio de fabricar produtos rapidamente biodegradáveis assim que

atingem o ambiente. Adicionalmente, é também objetivo desenhar medicamentos mais “verdes” que demonstrem eficácia na dose certa e no lugar certo.

Intervenção da Formulação Individualizada: A respeito do último tópico mencionado, a Formulação Individualizada pode contribuir para a diminuição da pegada ecológica dos medicamentos, desenhando-os à medida do doente e na quantidade certa para o tempo correto de terapêutica, diminuindo assim a quantidade de medicamentos descartados.

- **Prescrição de medicamentos:** Os médicos são responsáveis pela prescrição e é importante ter em conta que uma prescrição racional, otimizada e eficaz tem efeitos bastante positivos na minimização do impacto ambiental dos medicamentos. Fatores como sobre prescrição, cedência aos pedidos dos utentes, mudanças recorrentes na terapêutica, prescrição de quantidades desnecessariamente elevadas que possam levar ao abuso do uso do medicamento, prescrição de medicamentos que os utentes já tenham, entre outros, devem ser evitados. Por fim, é importante que o médico, em colaboração com o farmacêutico tenham maior foco na redução da politerapia, promovendo medidas não farmacológicas (dieta, exercício físico, etc.) e selecionando os medicamentos que apresentem uma farmacocinética mais favorável.

Intervenção da Formulação Individualizada: A terapêutica individualizada pode ajudar os prescritores a adaptar a dose a cada doente para a duração certa, evitando que o utente tenha muitos medicamentos armazenados em casa e que o regime terapêutico esteja em constante mudança.

- **Dispensa e descarte de medicamentos:** Medicamentos vendidos gratuitamente ou de baixo custo, sem um controlo adicional, podem levar a uma acumulação excessiva de medicamentos inutilizados. Rótulos imprecisos ou escritos à mão resultam no mal entendimento das indicações terapêuticas. Adicionalmente, fatores como a polimedicação (especialmente na população mais idosa) e a ocorrência de efeitos adversos contribuem para a inutilização dos medicamentos. Por fim, o próprio utente pode ter impacto na contaminação ambiental com medicamentos, mais especificamente na automedicação, armazenamento excessivo de medicação em casa e a forma como realiza o descarte da medicação inutilizada ou fora de prazo.

Intervenção da Formulação Individualizada: Como já referido, a formulação individualizada contribui para a diminuição da ocorrência de efeitos adversos e pode fornecer soluções para a polimedicação, diminuindo a quantidade de medicamentos inutilizados pelo utente. Relativamente ao descarte inadequado, o farmacêutico desempenha um papel fundamental em educar os utentes relativamente ao procedimento correto a adotar.

Em Portugal, a VALORMED é a entidade responsável pela gestão dos resíduos de produtos farmacêuticos, incluindo a gestão dos resíduos de embalagens. Após serem recolhidos, os desperdícios são separados e classificados para que possam ser devidamente reciclados (88).

O Farmacêutico desempenha um papel fundamental no meio ambiente e, por forma a desempenhá-lo com elevado rigor, é importante que tenha consciência dos perfis toxicológicos dos fármacos, de forma a evitar que fármacos que representem elevada toxicidade entrem desnecessariamente no meio ambiente, assegurando a saúde dos ecossistemas.

## **5. Inovação tecnológica na Formulação Individualizada**

### **5.1. Inteligência Artificial**

Nos últimos anos, a Inteligência Artificial (IA) tem vindo a ter um desenvolvimento crescente e tem gerado muita controvérsia.

Sendo um tema relativamente recente e, dado o seu potencial crescente na Formulação Individualizada, é pertinente abordar a sua história e conceitos.

Em 1956, a IA era comumente referida como “máquinas pensantes” e define-se como a capacidade de uma máquina aprender e reconhecer padrões e relações de diversos exemplos e usar essa informação de forma eficaz para tomar decisões (89).

IA é um termo bastante abrangente que engloba a *Machine Learning* (ML) e *Deep Learning* (DL), sendo a ML um subcampo da IA e, subsequentemente, a DL um subcampo desta, que se foca em redes neuronais profundas, cujo diagrama se encontra na Figura 25 (89).

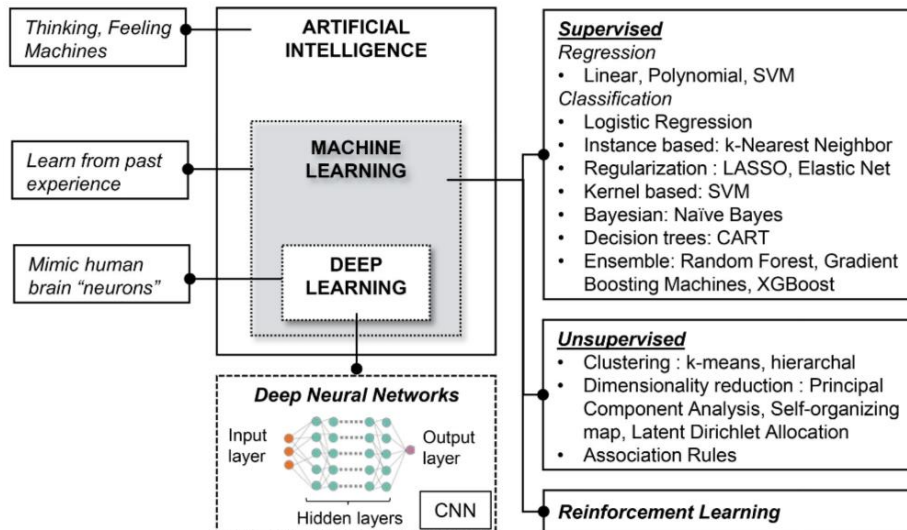


Figura 25 – Estrutura hierárquica da Inteligência Artificial (Retirado de (89))

A DL é um subcampo da IA em que um sistema é alimentado por dados brutos dos mais variados tipos, ou seja, dados primários que não representam qualquer contexto, e desenvolve as suas próprias representações para o reconhecimento de padrões (Figura 26) (90). A rede responsável por este tipo de aprendizagem é designada de rede neural profunda, composta por diversas camadas organizadas de forma sequencial capazes de aprender representações de dados com múltiplos níveis de abstração (91).

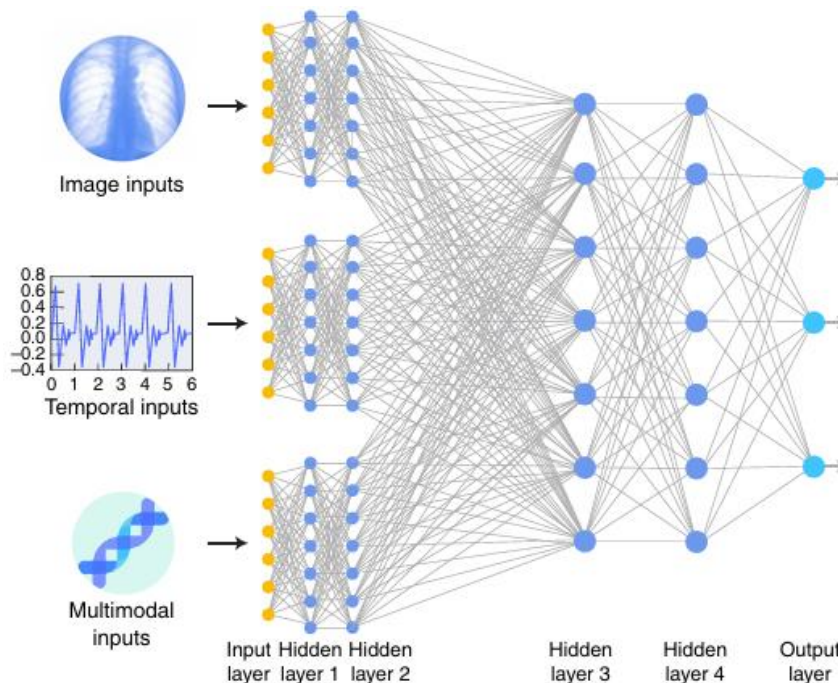


Figura 26 - Exemplo de uma rede de larga escala que aceita entradas de vários tipos (Retirado de (90))

Uma das redes existentes no campo da DL são as Redes Neurais Convolucionais (CNNs) que foram desenvolvidas para detetar, segmentar e reconhecer objetos e regiões em imagens.

Desta forma, demonstram resultados promissores em diagnósticos bastante complexos em áreas como a dermatologia, radiologia, oftalmologia e patologia, atuando como segundas opiniões dos diagnósticos médicos oficiais (90).

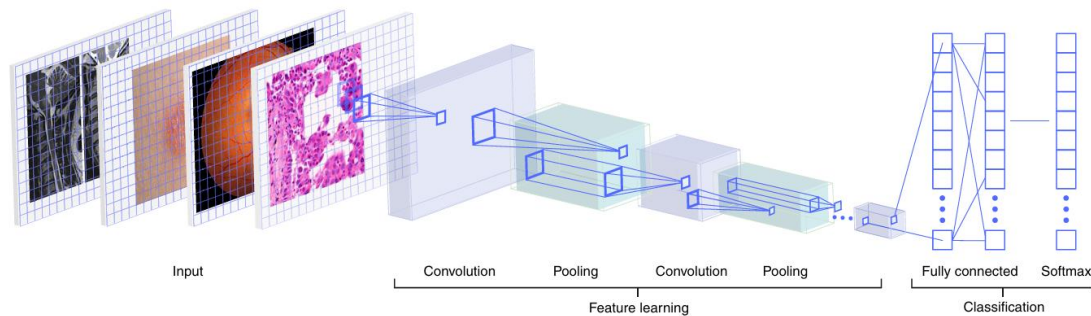


Figura 27 - As CNNs podem ser treinadas no campo da imagiologia médica (Retirado de (90))

Na Figura 27 encontra-se representado o fluxo de treino de uma CNN para aplicação na área da imagiologia médica. Inicialmente são inseridos dados sob a forma de imagens, devidamente rotuladas, que passam por um conjunto de processamentos cada vez mais profundos, de forma a detetar, segmentar e identificar estruturas de interesse ao diagnóstico.

São diversos os ramos que podem usufruir desta tecnologia, de forma a atingir uma terapêutica mais personalizada. Na Figura 28 encontra-se todo o processo de treino e de processamento de dados biológicos como forma de aplicar os dados a diferentes fins. Inicialmente são dadas todas as entradas dos mais variados dados (A) que o modelo irá transformar, de forma a torná-los mais interpretáveis pelo algoritmo (B). Em seguida, os dados processados serão inseridos no CNN para serem usados como treino (C) e, após concluído, o modelo poderá ser usado em diferentes ramos, incluindo a farmacogenómica (90).

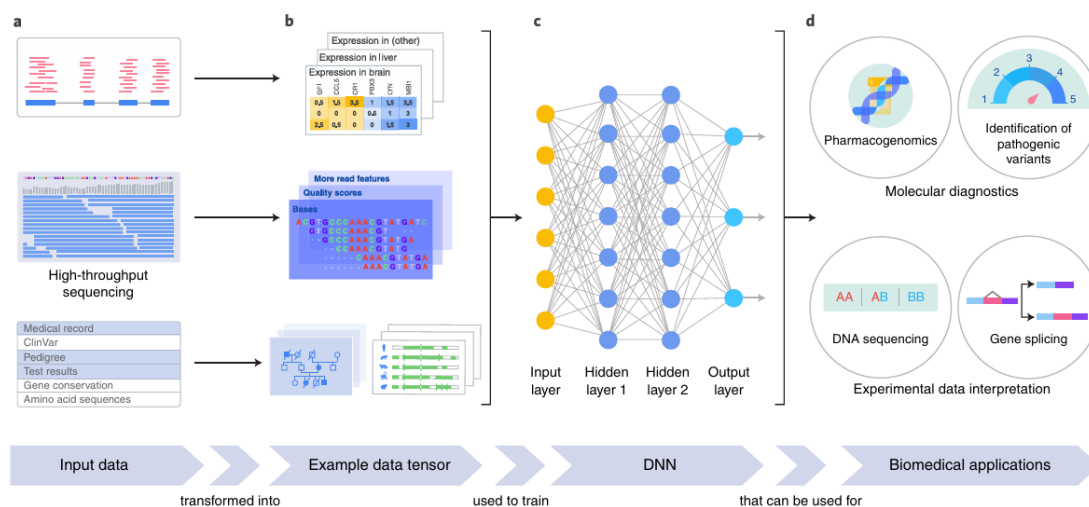


Figura 28 - Diferentes aplicações biomédicas das CNNs (Retirado de (90))

No campo da oncologia, a IA tem vindo a desempenhar um papel de relevância na deteção, classificação e a caracterização molecular dos tumores e na descoberta dos alvos terapêuticos e fármacos mais adequados a utilizar na terapêutica, tendo uma atuação de largo espectro no treino e integração de dados biomédicos (Figura 29) (92).

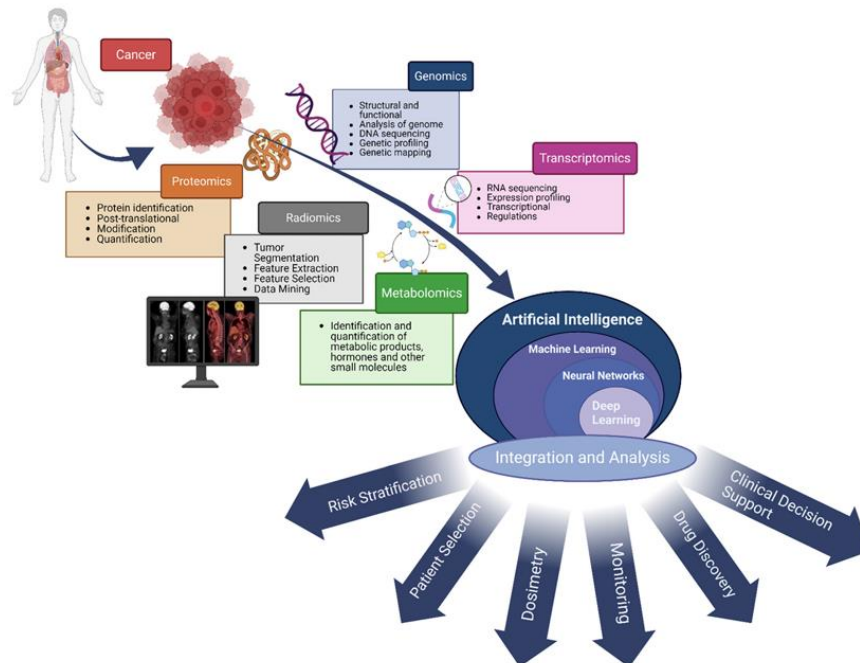


Figura 29 - O uso da IA como forma de integração de dados biomédicos multi-ômicos no tratamento do cancro (Retirado de (92))

No campo da dermatologia, foi realizado um estudo que fez uso da arquitetura CNN, onde se comparou a precisão da deteção de melanomas dermoscópicos entre dermatologistas e a DL (93).

Com recurso à dermoscopia, neste estudo reuniram-se cerca de 58 dermatologistas divididos em 3 grupos: “Begginer” que tinham menos de 2 anos de experiência em dermoscopia, “Skilled” com entre 2 e 5 anos de experiência em leituras por dermoscopia e “Expert” com mais de 5 anos de experiência (93).

Dividiu-se o estudo em 2 níveis: o nível I, em que apenas eram fornecidas as imagens dermoscópicas aos dermatologistas e o nível II no qual era fornecida informação adicional aos profissionais (93).

Na Figura 30, encontram-se os resultados do estudo que mediu a sensibilidade, a especificidade e a área sob a curva (AUC) das *Receiver Operating Characteristics* (ROC) da classificação dicotómica da doença (entre melanoma e nevo benigno) entre os 3 grupos de dermatologistas e o modelo CNN (93).

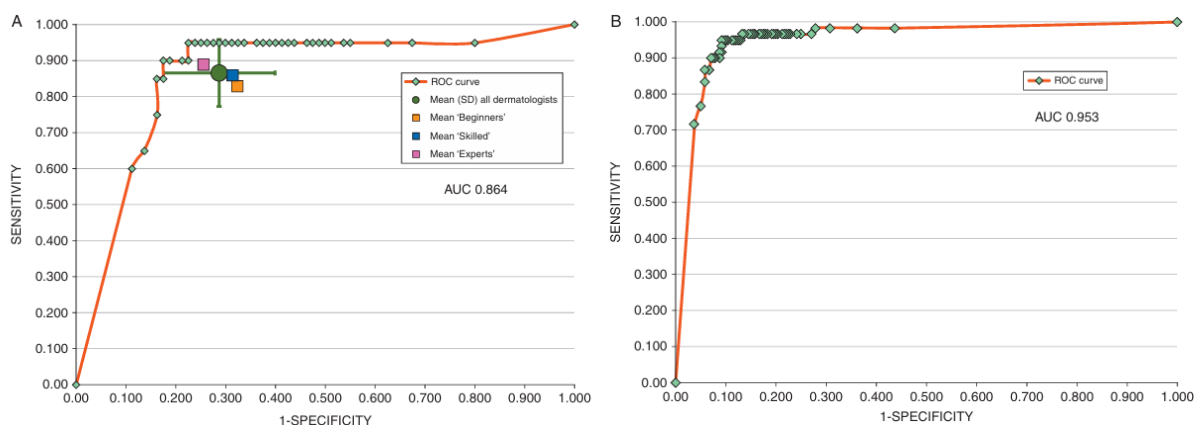


Figura 30 - Curva ROC em relação à sensibilidade e especificidade da classificação dicotômica da patologia entre os dermatologistas (A) e a CNN (B) (Retirado de (93))

Nos gráficos acima, observa-se que a média da sensibilidade do diagnóstico dos dermatologistas é de 86,6%. Para esta sensibilidade, a especificidade do CNN (82,5%) era maior do que a dos dermatologistas (71,3%), demonstrando que modelos de DL são capazes de oferecer um suporte útil ao diagnóstico (93).

São infundáveis as possibilidades da IA e torna-se essencial, em pleno século XXI, entender de que forma pode esta ser uma ferramenta de apoio ao diagnóstico e à instituição e gestão de uma terapêutica centrada no doente, garantindo o seu conforto, rapidez de resposta à patologia e poupança de recursos.

## 5.2. Impressão 3D

As formulações orais líquidas podem constituir uma alternativa muito versátil na personalização da dose, com as devidas medições rigorosas tanto de líquido, quanto de fármaco. No entanto, as ferramentas de medição têm sido associadas a possíveis fontes de imprecisões (94).

A impressão 3D (3DP) têm a capacidade de criar “policomprimidos”, combinando várias substâncias com atividades farmacêuticas (Substâncias Ativas, SA) numa única unidade (95), assim como medicamentos de diversas formas, tamanhos, cores e sabores, contribuindo para um aumento da adesão à terapêutica e conseqüente aumento da efetividade (94) para várias populações.

Ao longo dos últimos anos, têm-se vindo a desenvolver técnicas diversas de 3DP, que permitem adaptar a dose e os sistemas de veiculação do fármaco para necessidades clínicas individuais (96).

Entre estas, há três maiores tipos: *Inkjet-based printing* (IBP), *laser-based printing* (LBP) e *extrusion-based printing* (EBP), cujas diferenças principais se encontram sintetizadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Resumo dos principais métodos de impressão 3D (Retirado e traduzido de (96))

Métodos 3DP	Tipos	Processo 3DP	Polímeros utilizados	Desvantagens
Sistema de impressão a laser (LBP)	Stereo-lithography apparatus (SLA)	Emissores de luz UV controlados digitalmente escaneiam a superfície de polímeros líquidos fotossensíveis, promovendo sua foto polimerização. Cada camada polimerizada forma uma resina sólida com profundidade equivalente à da camada anterior.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polietilenoglicol diacrilato (PEGDA)</li> <li>• Poli(2-hidroxiethyl metacrilato)</li> <li>• Polietilenoglicol dimetacrilato</li> <li>• Fumarato de polipropileno-di-ethyl fumarato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polímeros geralmente não reconhecidos como seguros (GRAS)</li> <li>• Alta reatividade não seletiva</li> <li>• Solubilidade limitada do fármaco na solução polimérica, podendo levar à sedimentação</li> </ul>
	Selective laser sintering (SLS)	Um laser focalizado sintetiza seletivamente pós em camadas para formar a estrutura 3D. A cama de pó desce enquanto o reservatório sobe para aplicar novas camadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polietereceterona (PEEK)</li> <li>• PA12 (Nylon)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiais limitados à absorção do laser</li> <li>• Impressão de objetos ocos não é possível</li> </ul> <p>Decomposição dos componentes devido à alta energia do laser</p>
Sistemas de impressão a tinta (IBP)	Drop on Demand printing (DoD)	Gotas de ligante líquido são depositadas sobre um leito de pó, promovendo ligação semelhante à granulação húmida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celulose microcristalina (MCC)</li> <li>• Lactose <i>spray-dried</i></li> <li>• Maltitol</li> <li>• Maltodextrina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de solventes orgânicos potencialmente tóxicos</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polivinilpirrolidona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de etapa de secagem</li> <li>• Resolução depende do tamanho de partícula</li> <li>• Objetos ocos não podem ser impressos</li> </ul>
Sistemas de impressão por extrusão (EBP)	Pressure-Assisted Micro-syringes (PAM)	Mistura semi-sólida de pó e ligante é extrudada sob pressão (~3–5 bar). A solidificação requer exposição ao ar/luz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Policaprolactona (PCL)</li> <li>• Ácido polilático-co-glicólico (PLGA)</li> <li>• Ácido poli-L-láctico (PLLA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de secagem</li> <li>• Uso frequente de solventes orgânicos</li> <li>• Resolução limitada pelo diâmetro do bico</li> </ul>
	Fused Deposition Modeling (FFM/FDM)	Filamentos termoplásticos sólidos são derretidos na cabeça de impressão e extrudados camada por camada. Solidificam-se quase instantaneamente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EC + Eudragit® L100</li> <li>• HPMC + ácido poliláctico (PLA)</li> <li>• Óxido de polietileno (PEO)</li> <li>• Poliuretano termoplástico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restrito a polímeros termoplásticos</li> <li>• Exige produção prévia do material base</li> <li>• Altas temperaturas de processamento</li> <li>• Aplicação limitada a fármacos termicamente estáveis</li> <li>• Resolução limitada pelo bico</li> </ul>

Como se pode observar, existem diversas técnicas de 3DP com características únicas e que podem ser utilizadas como uma extensão da Formulação Individualizada, permitindo a

produção de formas farmacêuticas com libertação controlada, formas adaptadas e doses personalizadas.

Na prática clínica, a 3DP tem vindo cada vez mais a ser uma realidade. Com os avanços das impressoras 3D, que têm sido cada vez mais portáteis e fáceis de usar, o seu uso em hospitais e farmácias comunitárias tem vindo a aumentar (97). Diversos hospitais pelo mundo têm usufruído destas tecnologias, no âmbito da formulação individualizada. Alguns exemplos encontram-se na Tabela 11.

*Tabela 11 - Alguns exemplos da prática de Impressão 3D em hospitais e farmácias no mundo (Retirado e traduzido de (98))*

<b>Aplicação</b>	<b>Técnica de impressão 3D</b>	<b>Local de implementação</b>
Comprimido mastigável personalizado de isoleucina para utentes com doença da urina xarope de ácer (doença metabólica rara)	Extrusão semi-sólida	Hospital Universitário Clínico, Espanha
Impressão 3D para medicamentos personalizados	NA	Indústria, farmácias comunitárias, farmácias hospitalares, unidades de preparação e domicílios de pacientes
Medicamentos orais personalizados impressos em 3D para utentes pediátricos	NA	Farmácias hospitalares e comunitárias, Finlândia

No entanto, ainda existem diversas barreiras ao nível da regulamentação, padronização, materiais, custos e formação dos profissionais que atrasam o avanço da impressão 3D na prática clínica (98).

### **5.3. Complementaridade entre a Inteligência Artificial e a Impressão 3D**

Com a evolução de ambas as áreas em escala elevada, deixa de fazer sentido tratá-las de forma individual, mas sim como complemento. A Impressão 3D de medicamentos individualizados fornece um vasto número de possibilidades para o produto final que se pretende obter, desde as composições diferentes das matérias-primas, considerações de *design* (e.g. forma e tamanho), parâmetros de impressão (e.g. velocidade, temperatura).

Para além da forma farmacêutica final, parâmetros mal definidos ou mal calibrados podem comprometer a qualidade dos produtos finais. Neste sentido, a AI demonstra que é capaz de definir a janela de *design* (99).

O processo da formulação individualizada e do seu desenvolvimento galênico envolvem diversos fatores que podem ser facilmente guiados pela IA mediante um pré-treino com dados pré-recolhidos (Figura 31) (100).

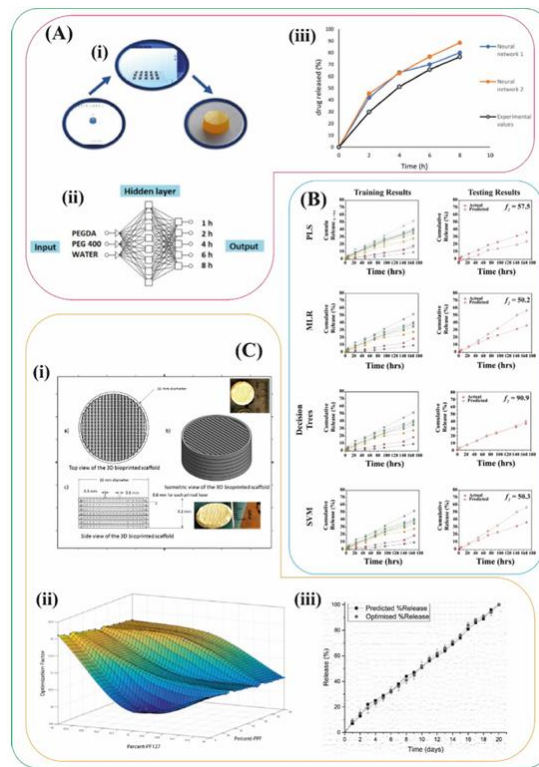


Figura 31 - Machine Learning aplicada à predição de perfis de libertação de fármacos de medicamentos 3DP (Retirado de (100))

Como se pode observar, a Formulação Individualizada é uma área em constante evolução, com diversas tecnologias associadas que lhe podem servir de complemento, como a IA e a 3DP e, desta forma deu-se origem à era da farmácia digital personalizada (Figura 32) (101).



Figura 32 - Ciclo virtuoso da medicina personalizada (Retirado de (101))

## 6. Conclusão e Perspetivas Futuras

A Formulação Individualizada introduz um paradigma na área das ciências da saúde que transforma a visão do tratamento da patologia,

Ao longo da presente monografia, apresentaram-se diversos tópicos que permitem ter uma visão abrangente desta prática.

A análise comparativa do panorama atual em contexto regulamentar e socioeconómico entre o Brasil, Estados Unidos da América e Portugal permitiu concluir que as três realidades são bastante diferentes. Verificou-se que nos EUA e em Portugal, a regulamentação está mais definida, garantindo a segurança e a qualidade do medicamento manipulado. Em contraste, o Brasil carece de regulamentação, o que pode representar perigos para a saúde humana.

Com o estudo da adesão à terapêutica, concluiu-se que a formulação individualizada, devido à sua extensa versatilidade, permite com que atue em quase todas as vertentes, desde o desenho do produto final até ao aumento da qualidade do acompanhamento do utente.

E, como todos os medicamentos apresentam riscos, assim como os medicamentos manipulados, dedicou-se uma secção à avaliação de risco. Deste modo, exploraram-se medidas que minimizassem os riscos do medicamento, por forma de desenhar uma abordagem mais sustentável e livre de riscos para os utentes.

A abordagem ao impacto ambiental da formulação individualizada é crucial e indispensável nos dias que correm. Os medicamentos apresentam um impacto significativo no meio ambiente, causando perturbações que podem afetar mesmo a própria saúde humana. Os medicamentos manipulados não são exceção. No entanto, apesar de apresentarem alguma pegada ecológica, a formulação individualizada, como um todo, permite a redução significativa da mesma, garantindo a preservação da saúde humana, ambiental e animal.

Tecnologias como a Inteligência Artificial e a Impressão 3D e a sua integração na prática de saúde mostrou-se um acontecimento crucial para o bem-estar do utente. Estas ferramentas garantem a previsão de interações, a modelação virtual de formulações e a produção automatizada de formas farmacêuticas complexas. No entanto, existem ainda alguns entraves, impedindo que ainda sejam uma pequena realidade.

Para o futuro da formulação individualizada, perspetivam-se mudanças estruturais que poderão consolidá-la como uma prática essencial e integrada nos sistemas de saúde modernos. A crescente valorização da personalização terapêutica, aliada ao avanço tecnológico e à emergência de novos desafios clínicos, impõe uma transformação profunda

em vários domínios da cadeia do medicamento, desde a regulamentação ao desenvolvimento, passando pela sustentabilidade e adesão terapêutica.

Em termos regulamentares, torna-se premente uma harmonização internacional das normas aplicáveis aos medicamentos manipulados, nomeadamente no que diz respeito às Boas Práticas de Fabrico, controlo de qualidade e rastreabilidade. Tal esforço permitiria garantir uma uniformização de segurança e eficácia, independentemente da regulamentação. No caso específico do Brasil, a ausência de regulamentação oficial continua a representar um risco significativo para a saúde pública, exigindo uma intervenção urgente das autoridades competentes. Em Portugal, apesar de existir um enquadramento legal, a falta de atualização desde 2004 revela um desfasamento preocupante face à realidade atual, sobretudo considerando os avanços tecnológicos e as exigências contemporâneas da terapêutica personalizada.

No domínio da adesão à terapêutica, a formulação individualizada apresenta um enorme potencial, ao possibilitar a criação de soluções ajustadas às necessidades específicas do doente, melhorando a aceitação e a continuidade do tratamento. Perspetiva-se que, com maior integração clínica entre profissionais de saúde prescritores e farmacêuticos, se desenvolvam estratégias colaborativas para aumentar a adesão à terapêutica, com recurso a formulações adaptadas, educação personalizada e avançada e monitorização farmacoterapêutica. Tal só será viável com profissionais devidamente formados, conscientes da importância de evitar erros técnicos, promover a segurança e estabelecer uma relação de confiança com o utente.

Relativamente à gestão do risco prevê-se um reforço das estratégias de controlo e monitorização das preparações individualizadas, com recurso a ferramentas digitais de rastreabilidade, protocolos validados de estabilidade e sistemas de notificação adaptados à realidade manipuladora. Estes avanços permitirão não só reduzir a incidência de reações adversas, como também gerar evidência real sobre a segurança e eficácia, promovendo a sua valorização institucional e científica.

No plano ambiental, as exigências de sustentabilidade deverão ser incorporadas de forma sistemática na formulação individualizada. A produção em quantidades ajustadas, a redução do desperdício, a utilização de excipientes biodegradáveis e a eliminação segura dos resíduos farmacêuticos serão aspetos-chave de uma prática responsável e alinhada com os princípios do conceito *One Health*. O farmacêutico, enquanto mediador entre o desenvolvimento e a dispensa do medicamento, terá um papel central na implementação de práticas ecológicas e na sensibilização dos utentes para a sua responsabilidade ambiental.

No que diz respeito às tecnologias como a Inteligência Artificial e a Impressão 3D, estas têm um longo caminho regulamentar a percorrer. No entanto, perspectiva-se que estas tecnologias sejam cada vez mais presentes na prática clínica tanto de hospitais como de farmácias comunitárias. Para alcançar este objetivo, é essencial reforçar a formação dos profissionais nestas áreas e de implementar mecanismos que garantam a segurança e qualidade dos medicamentos produzidos com recursos a estas ferramentas.

A Formulação Individualizada pode representar uma diminuição nos custos para o SNS, pois garante um aumento na adesão à terapêutica que, conseqüentemente, evita que haja uma aquisição adicional de medicamentos (tanto industrializados como manipulados), logo um menor valor na comparticipação do Estado em medicamentos. Como foi referido, a formulação individualizada leva a uma diminuição no número de hospitalizações, resultando numa diminuição de custos para o SNS. E, por fim, em tempos de rutura, a formulação individualizada pode constituir uma alternativa, evitando importações a preços mais elevados.

Como analisado, os Medicamentos Manipulados têm vindo a apresentar PVP crescentes, podendo representar uma barreira no acesso à Medicina Personalizada. Desta forma e recorrendo aos mecanismos de controlo de prescrição e dispensa de medicamentos, no futuro espera-se que o SNS e as seguradoras garantam uma comparticipação maior nos medicamentos manipulados, mediante a sua expressão. Esta medida apenas será possível se houver maior poupança em medicamentos industrializados e uma diminuição nos erros de medicação dos medicamentos manipulados, aumentando o controlo na sua prescrição, dispensa e administração.

Em suma, o futuro da formulação individualizada dependerá da sua capacidade de se adaptar, inovar e integrar-se firmemente na prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico, pela sua formação, visão transversal e contacto direto com o doente, está particularmente bem posicionado para liderar esta transformação, assumindo um papel estratégico na personalização terapêutica, na segurança do medicamento e na construção de uma saúde mais eficiente, humana e sustentável.

## **7. Referências Bibliográficas**

1. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano | DR [Internet]. [citado 30 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575>

2. Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. Principles of Forensic Toxicology: Fifth Edition [Internet]. 29 de Janeiro de 2023 [citado 30 de Junho de 2025];101–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
3. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.
4. McKay KM, Lim LL, Van Gelder RN. Rational laboratory testing in uveitis: A Bayesian analysis. *Surv Ophthalmol*. Setembro de 2021;66(5):802–25.
5. Porter R. The Greatest Benefit To Mankind: A Medical History Of Humanity. HarperCollins; 2016. 190–194 p.
6. The Pharmacopeia in the 21st Century | PDA [Internet]. [citado 25 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/the-pharmacopeia-in-the-21st-century>
7. A Brief History of Pharmacopoeias: A Global Perspective [Internet]. [citado 25 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.pharmtech.com/view/brief-history-pharmacopoeias-global-perspective-1>
8. Boticários – Museu do Universo da Farmácia [Internet]. [citado 5 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/linha-do-tempo/boticarios/>
9. Evolução Histórica da Farmácia: A carta de privilégios e o aumento dos boticários - Há + Vida [Internet]. [citado 24 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://hamaisvida.pt/evolucao-historica-da-farmacia-a-carta-de-privilegios-e-o-aumento-dos-boticarios/>
10. The Apothecary's Apprentice in Eighteenth Century England — Lucinda Brant [Internet]. [citado 21 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.lucindabrant.com/blog/the-apothecarys-apprentice-in-18th-century-england>
11. Top Pharmaceuticals: Introduction: EMERGENCE OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND INDUSTRY: 1870-1930 [Internet]. [citado 21 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325emergence.html??print>
12. Radaelli V. Etapas evolutivas da indústria farmacêutica: da formação à consolidação, expansão e hegemonia das grandes empresas. *Pensamento & Realidade*. 2007;20.
13. Malerba F, Orsenigo L. Towards a History Friendly Model of Innovation, Market Structure and Regulation in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry: the Age of Random

- Screening. KITeS, Centre for Knowledge, Internationalization and Technology Studies, Universita' Bocconi, Milano, Italy, KITeS Working Papers. Junho de 2000;
14. Figueirinha J, Conceição J. O Arsenal Terapêutico na Segunda Guerra Mundial (1939-1945). *Acta Farmacêutica Portuguesa* [Internet]. 29 de Dezembro de 2023 [citado 26 de Junho de 2025];12(2):59–75. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/416>
  15. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. Vol. 109, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2018. p. 952–63.
  16. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 29 de Abril de 2015;520(7549):609–11.
  17. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep* [Internet]. Julho de 2017;7(1):3–5. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2017.922>
  18. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genetics in Medicine*. 1 de Janeiro de 2017;19(1):20–9.
  19. How the Tufts Center for the Study of Drug Development Pegged the Cost of a New Drug at \$2.6 Billion [Internet]. 2014. Disponível em: <http://csdd.tufts.edu>
  20. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 1 de Março de 2017;101(3):341–58.
  21. Xie HG, Frueh FW. Pharmacogenomics Steps Toward Personalized Medicine. *Per Med*. 28 de Novembro de 2005;2(4):325–37.
  22. Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature*. 1 de Outubro de 2015;526(7571):29–31.
  23. Gibbs RA. The Human Genome Project changed everything. *Nat Rev Genet*. 7 de Outubro de 2020;21(10):575–6.
  24. Ramsey LB, Prows CA, Tang Girdwood S, Van Driest S. Current Practices in Pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am*. Outubro de 2023;70(5):995–1011.

25. Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. *Front Pharmacol*. 18 de Maio de 2023;14.
26. Nahata MC, Allen L V. *Extemporaneous Drug Formulations*. Vol. 30, *Clinical Therapeutics*. 2008.
27. Glassgold JM. *Compounded Drugs*. Congressional Research Service [Internet]. 2013 [citado 22 de Junho de 2025]; Disponível em: <https://crsreports.congress.gov>
28. Portaria Política Nacional dos Medicamentos.
29. Okamoto GG, dos Santos KM, de Lira Nogueira L, Gelfuso GM, Santana RS. Medicine manipulation: An alternative to mitigate therapeutic gaps in the Brazilian Unified Health System? *PLoS One*. 1 de Novembro de 2022;17(11 November).
30. DADOS SOCIOECONÔMICOS DAS FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO [Internet]. 2024. Disponível em: [www.anfarmag.org.br](http://www.anfarmag.org.br)
31. Rezende AJ, Leite Filho GA, Athayde TR, Pereira CA. Análise do comportamento dos preços de medicamentos: um estudo na cidade de São Paulo. Em: Congresso USP Controladoria e Contabilidade. EAC/FEA/USP; 2003.
32. Lam C, Patel P. Food, Drug, and Cosmetic Act. *Drugs in American Society: An Encyclopedia of History, Politics, Culture, and the Law: Volumes 1-3* [Internet]. 31 de Julho de 2023 [citado 22 de Junho de 2025];2:415–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585046/>
33. Cantrell SA. Improving the Quality of Compounded Sterile Drug Products: A Historical Perspective. *Ther Innov Regul Sci*. 30 de Maio de 2016;50(3):266–9.
34. Nolan A. CRS Report for Congress Federal Authority to Regulate the Compounding of Human Drugs. 2013 [citado 22 de Junho de 2025]; Disponível em: [www.crs.gov/R43038](http://www.crs.gov/R43038)
35. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *Journal of Medical Toxicology*. 2 de Abril de 2021;17(2):197–217.
36. Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections | CDC Archive [Internet]. [citado 22 de Junho de 2025]. Disponível em: [https://archive.cdc.gov/#/details?archive\\_url=https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/hai/outbreaks/meningitis.html](https://archive.cdc.gov/#/details?archive_url=https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hai/outbreaks/meningitis.html)

37. Shehab N, Brown MN, Kallen AJ, Perz JF. U.S. Compounding Pharmacy-Related Outbreaks, 2001–2013: Public Health and Patient Safety Lessons Learned. *J Patient Saf.* Setembro de 2018;14(3):164–73.
38. Gabay M. The Drug Quality and Security Act. *Hosp Pharm.* 1 de Julho de 2014;49(7):615–76.
39. MacArthur RB, Ashworth LD, Zhan K, Parrish RH. How Compounding Pharmacies Fill Critical Gaps in Pediatric Drug Development Processes: Suggested Regulatory Changes to Meet Future Challenges. *Children.* 1 de Dezembro de 2022;9(12):1885.
40. Kircik L, Siegel DM. Clinical and Legal Considerations in Pharmaceutical Compounding. *J Clin Aesthet Dermatol.* Agosto de 2023;16(8 Suppl 1):S23–8.
41. Higby GJ. The Continuing Evolution of American Pharmacy Practice, 1952–2002. *Journal of the American Pharmaceutical Association* (1996). Janeiro de 2002;42(1):12–5.
42. McPherson T, Fontane P, Iyengar R, Henderson R. Utilization and Costs of Compounded Medications for Commercially Insured Patients, 2012-2013. *J Manag Care Spec Pharm.* Fevereiro de 2016;22(2):172–81.
43. Altman D, Frist WH. Medicare and Medicaid at 50 Years. *JAMA.* 28 de Julho de 2015;314(4):384.
44. Jiménez-Chala EA, Durantez-Fernández C, Martín-Conty JL, Mohedano-Moriano A, Martín-Rodríguez F, Polonio-López B. Use of Mobile Applications to Increase Therapeutic Adherence in Adults: A Systematic Review. *J Med Syst.* 22 de Outubro de 2022;46(12):87.
45. José M, Carmona V, Ruiz-Muelle B Y María Del Mar López Rodríguez A. Adherencia al tratamiento en el paciente crónico: hipertensión y diabetes mellitus. *Therapeía: estudios y propuestas en ciencias de la salud*, ISSN 1889-6111, ISSN-e 2660-4264, Nº 11, 2019, pages 17-44 [Internet]. 2019 [citado 19 de Junho de 2025];(11):17–44. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6926199&info=resumen&idioma=EN>  
G
46. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency. 2018 Jun.
47. Bernardo C, Tosin MH de S, Almada M, Sampaio R, Oliveira BGRB de, Costa E, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the ABC taxonomy for medication adherence into Portuguese – Updating patients into people. *Research in Social and*

- Administrative Pharmacy [Internet]. Abril de 2023;19(4):653–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551741122004302>
48. Organization WH. Adherence to long-term therapies : evidence for action. World Health Organization; 2003. p. 196 p.
  49. Perche PO, Singh R, Cook MK, Kelly KA, Balogh EA, Richardson I, et al. The Patient-Physician Relationship and Adherence: Observations From a Clinical Study. *Journal of Drugs in Dermatology*. 1 de Agosto de 2023;22(8):838–9.
  50. Carvalho M, Almeida I. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence. *Pharmaceuticals*. 31 de Agosto de 2022;15(9):1091.
  51. Camarneiro A. Adesão terapêutica: contributos para a compreensão e intervenção. *Revista de Enfermagem Referência*. 31 de Agosto de 2021;V Série(Nº 7).
  52. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: Use of orodispersible tablets. *Adv Ther*. 27 de Novembro de 2010;27(11):785–95.
  53. Pereira M, Silva FC, Simões S, Ribeiro HM, Almeida AJ, Marto J. Innovative, Sugar-Free Oral Hydrogel as a Co-administrative Vehicle for Pediatrics: a Strategy to Enhance Patient Compliance. *AAPS PharmSciTech*. 5 de Maio de 2022;23(4):107.
  54. Mann RD. Prescription-event monitoring—recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol*. 4 de Setembro de 1998;46(3):195–201.
  55. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 22 de Outubro de 2017;40(10):855–69.
  56. Regulation and Prequalification [Internet]. [citado 21 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>
  57. de Oliveira Martins S, editor. *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos*. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.;
  58. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential Risks of Pharmacy Compounding. *Drugs R D*. 23 de Março de 2013;13(1):1–8.
  59. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. 2008 [citado 21 de Junho de 2025]; Disponível em: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/memo\\_08\\_782](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/memo_08_782)

60. Medication errors | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 21 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medication-errors>
61. Medicines Agency E. Good practice guide medication error recording coding reporting assessment. [citado 22 de Junho de 2025]; Disponível em: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
62. Starfield B. Is US Health Really the Best in the World? *JAMA*. 26 de Julho de 2000;284(4):483.
63. Amorim SHBM de, Lopes LPN, Belmiro VB de S, Passos MMB dos, Monteiro MS de S de B, Ricci Junior E, et al. Medication Errors in Compounding Pharmacy. *Journal of Health Sciences*. 6 de Dezembro de 2021;23(4):316–22.
64. Parrish RH, Gilak L, Bohannon D, Emrick SP, Serumaga B, Guharoy R. Minimizing Medication Errors from Electronic Prescription Transmission—Digitizing Compounded Drug Preparations. *Pharmacy*. 7 de Novembro de 2019;7(4):149.
65. Mueller BU, Neuspiel DR, Fisher ERS, Franklin W, Adirim T, Bundy DG, et al. Principles of Pediatric Patient Safety: Reducing Harm Due to Medical Care. *Pediatrics*. 1 de Fevereiro de 2019;143(2).
66. Gildon BL, Condren M, Hughes CC. Impact of Electronic Health Record Systems on Prescribing Errors in Pediatric Clinics. *Healthcare*. 5 de Abril de 2019;7(2):57.
67. Héraut MK, Duong MT, Elchebly C, Yu WT, Kleiber N, Tremblay S, et al. Patient access to compounded drugs in paediatrics after discharge from a tertiary centre. *Paediatr Child Health*. 15 de Maio de 2019;24(3):193–9.
68. QI Essentials Toolkit. 2017;
69. Buja A, De Luca G, Ottolitri K, Marchi E, De Siena FP, Leone G, et al. Using Failure Mode, Effect and Criticality Analysis to improve safety in the cancer treatment prescription and administration process. *J Pharm Policy Pract*. 31 de Dezembro de 2023;16(1).
70. Almoazen H, Samsa AC, May CN. Why analytical testing is needed in pharmaceutical compounding. *Am J Pharm Educ*. 10 de Março de 2010;74(2):32c.
71. Agency EM. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI—Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). European Medicines Agency Amsterdam; 2017.

72. Medicines Agency E. Good practice guide medication error risk minimisation and prevention. [citado 21 de Junho de 2025]; Disponível em: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
73. Menditto E, Orlando V, De Rosa G, Minghetti P, Musazzi U, Cahir C, et al. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design—The Impact on Medication Adherence. *Pharmaceutics*. 3 de Janeiro de 2020;12(1):44.
74. Pawłowska B, Biczak R. Drugs in the environment - Impact on plants: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. Outubro de 2024;111:104557.
75. Bertram MG, Costi MP, Thoré ESJ, Sabo-Attwood T, Brooks BW. One Health. *Current Biology*. Junho de 2024;34(11):R517–9.
76. Toma A, Crişan O. Green Pharmacy – A Narrative Review. *Med Pharm Rep*. 30 de Outubro de 2018;91(4):391–8.
77. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 21 de Dezembro de 2018;67(5152).
78. Pal R, Megharaj M, Kirkbride KP, Naidu R. Illicit drugs and the environment — A review. *Science of The Total Environment*. Outubro de 2013;463–464:1079–92.
79. Chen L, Guo C, Sun Z, Xu J. Occurrence, bioaccumulation and toxicological effect of drugs of abuse in aquatic ecosystem: A review. *Environ Res*. Setembro de 2021;200:111362.
80. Kovalakova P, Cizmas L, McDonald TJ, Marsalek B, Feng M, Sharma VK. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*. Julho de 2020;251:126351.
81. Väilitalo P, Kruglova A, Mikola A, Vahala R. Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: A mini-review. *Int J Hyg Environ Health*. Maio de 2017;220(3):558–69.
82. Mehmood T, Nadeem F, Bilal M, Meer B, Meer K, Qamar SA. Biological treatment of pharmaceutical wastes. Em: *Waste Management and Resource Recycling in the Developing World*. Elsevier; 2023. p. 577–600.
83. Steffi PF, Mishel PF, Selvakumar V, Manivel T, Muthusamy K. Covid-19 pandemic and solid waste generation management strategies, challenges and approaches. Em: *Recent Trends in Solid Waste Management*. Elsevier; 2023. p. 75–96.

84. Law A V., Sakharkar P, Zargarzadeh A, Tai BWB, Hess K, Hata M, et al. Taking stock of medication wastage: Unused medications in US households. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. Julho de 2015;11(4):571–8.
85. Dias-Ferreira C, Valente S, Vaz J. Practices of pharmaceutical waste generation and discarding in households across Portugal. *Waste Management & Research: The Journal for a Sustainable Circular Economy*. 11 de Outubro de 2016;34(10):1006–13.
86. Anand U, Reddy B, Singh VK, Singh AK, Kesari KK, Tripathi P, et al. Potential Environmental and Human Health Risks Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria (ARB), Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Emerging Contaminants (ECs) from Municipal Solid Waste (MSW) Landfill. *Antibiotics*. 1 de Abril de 2021;10(4):374.
87. Basics of Green Chemistry | US EPA [Internet]. [citado 22 de Junho de 2025]. Disponível em: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>
88. Veiga A, Sousa AC, Sousa C, Oliveira M, Neto B. End-of-life management strategies of pharmaceuticals in Portuguese households. *Waste Management & Research: The Journal for a Sustainable Circular Economy*. 27 de Janeiro de 2023;41(1):235–47.
89. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov*. 1 de Abril de 2021;11(4):900–15.
90. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med*. 7 de Janeiro de 2019;25(1):24–9.
91. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 28 de Maio de 2015;521(7553):436–44.
92. Bilgin GB, Bilgin C, Burkett BJ, Orme JJ, Childs DS, Thorpe MP, et al. Theranostics and artificial intelligence: new frontiers in personalized medicine. *Theranostics*. 2024;14(6):2367–78.
93. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of Oncology*. Agosto de 2018;29(8):1836–42.
94. Aamekyeh H, Tarlochan F, Billa N. Practicality of 3D Printed Personalized Medicines in Therapeutics. *Front Pharmacol*. 12 de Abril de 2021;12.

95. Araújo MRP, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha-Filho M. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. *Pharmaceutics*. 19 de Março de 2019;11(3):128.
96. Kassem T, Sarkar T, Nguyen T, Saha D, Ahsan F. 3D Printing in Solid Dosage Forms and Organ-on-Chip Applications. *Biosensors (Basel)*. 22 de Março de 2022;12(4):186.
97. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy. *Pharmaceutical Journal*. 2022;
98. Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. *Pharmaceutics*. 4 de Julho de 2023;15(7):1877.
99. Jiang J, Ma X, Ouyang D, Williams RO. Emerging Artificial Intelligence (AI) Technologies Used in the Development of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 22 de Outubro de 2022;14(11):2257.
100. Elbadawi M, McCoubrey LE, Gavins FKH, Ong JJ, Goyanes A, Gaisford S, et al. Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines. *Adv Drug Deliv Rev*. Agosto de 2021;175:113805.
101. Seoane-Viaño I, Trenfield SJ, Basit AW, Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. Julho de 2021;174:553–75.