

Importância dos Medicamentos Manipulados na Terapêutica: Revisão histórica e estado atual

The importance of Compounded Medicines in Therapeutics: Historical review and current status

Rodrigues M.^{1,2}, Rodrigues I.^{3,4}, Conceição J.^{5,6,7,8}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A Indústria Farmacêutica dedica-se ao fabrico em série de medicamentos. Todavia, os medicamentos industriais não satisfazem todas as necessidades terapêuticas. As razões para a utilização dos medicamentos manipulados podem ser diversas, sendo a principal a possibilidade de personalizar a terapêutica de doentes específicos. Com base nas considerações anteriores, o principal objetivo deste artigo foi efetuar um enquadramento histórico dos medicamentos manipulados em Portugal, apresentando-se exemplos práticos e as suas vantagens terapêuticas. Adicionalmente, pretendeu-se expor, cronologicamente, os principais documentos legais que regularam a preparação e a dispensa deste tipo de medicamentos. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes, privilegiando-se os formulários, as farmacopeias e os artigos científicos.

Palavras-chave: medicamentos manipulados, farmacêutico, farmácia comunitária, farmácia hospitalar, história da farmácia.

ABSTRACT

The Pharmaceutical Industry aims to manufacture medicines in a large scale. However, industrial medicines do not satisfy all therapeutic needs. The reasons for the use of compounded medicines can be diverse, being the main one the possibility of personalizing the therapy of specific patients. Based on the previous considerations, this article aimed to perform a historical framework of compounded medicines in Portugal, presenting practical examples and highlighting their therapeutic advantages. Additionally, it was intended to present chronologically the main legal documents that regulated the preparation and dispensing of this type of medicines. A documental analysis from different sources was carried out, giving priority to formularies, pharmacopoeias, and scientific articles.

Keywords: compounded medicines, pharmacist, community pharmacy, hospital pharmacy, history of pharmacy.

¹ Centro de Investigação de Montanha (CIMO), Bragança, Portugal.

² Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal.

³ Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

⁴ Centro de Investigação e Intervenção Educativas, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

⁵ Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

⁶ Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-Ri), Faro, Portugal.

⁷ Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, Centro de Estudos Interdisciplinares - CEIS20, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

⁸ Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA), Faro, Portugal.

Autor para correspondência: Matilde Rodrigues, matilde.rodrigues@ipb.pt. Centro de Investigação de Montanha (CIMO) e Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal.

Submetido/Submitted: 29 de novembro de 2022 | Aceite/Accepted: 29 de dezembro de 2022

INTRODUÇÃO

A Indústria Farmacêutica começou a desenvolver-se em Portugal na última década do século XIX, com a criação da Companhia Portuguesa Higiene em 1891, permitindo o fabrico em série (larga escala) de medicamentos^{1,2}. No entanto, os medicamentos industriais não satisfazem todas as necessidades terapêuticas, fazendo com que os medicamentos manipulados, preparados em pequena escala nas farmácias comunitárias e nos serviços farmacêuticos hospitalares sob a supervisão de um farmacêutico, apresentem um papel importante na farmacoterapia atual³. As razões para a utilização dos medicamentos manipulados podem ser diversas, sendo a principal a possibilidade de personalizar a terapêutica de doentes específicos, em particular no que respeita à composição, dosagem e forma farmacêutica⁴.

Os medicamentos manipulados apresentam um papel fundamental na farmacoterapia de diversas situações clínicas, uma vez que satisfazem necessidades terapêuticas não abrangidas pelos medicamentos industriais, principalmente nas áreas de Pediatria, Geriatria, Dermatologia, Oncologia, Oftalmologia e Medicina Veterinária^{5,6}.

Com base nas considerações anteriores, o principal objetivo deste artigo foi efetuar uma revisão histórica e abordar o estado atual dos medicamentos manipulados em Portugal, apresentando diversos exemplos práticos em Farmácia Comunitária e Hospitalar, e evidenciando as suas vantagens e importância na terapêutica. Adicionalmente, pretendeu-se expor, de um modo cronológico, os principais documentos legais que regularam a preparação e a dispensa deste

tipo de medicamentos. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os formulários galénicos (por exemplo, o Formulário Galénico Português), as farmacopeias (por exemplo, as diversas edições da Farmacopeia Portuguesa) e os artigos científicos.

Breve resenha histórica sobre a evolução do Medicamento

A história dos medicamentos é extensa e rica, sofreu várias alterações ao longo dos tempos e coincide com a história da Farmácia e das artes de curar⁷. Deste modo, pode ser dividida em oito períodos, cada um influenciado por diferentes movimentos^{7,8}:

i) Na Antiguidade Pré-Clássica, o Homem para tratar as doenças e ferimentos, recorria a práticas mágico-religiosas e preparava mezinhas com produtos vegetais, animais e minerais⁸. Neste período, metais como o chumbo, o ferro, o cobre e o manganês faziam parte da composição das maquiagens e dos produtos cosméticos usados pelos egípcios⁹. A junção destes a elementos oleosos e gorduras de origem animal permitia criar uma consistência pastosa que possibilitava a aplicação no corpo e no rosto com a finalidade de serem utilizados tanto em rituais como no dia a dia¹⁰. Além de ser uma forma de embelezamento estético, o uso desses produtos também possuía um valor terapêutico, já que eram utilizados para tratar a pele e prevenir doenças¹¹.

O documento mais antigo escrito que faz referência à preparação de medicamentos é a tábua de Nippur da antiga Mesopotâmia (3000 a.C.)¹². Os testemunhos do Antigo Egito chegaram so-

bretudo através de papiros, sendo um dos mais relevantes o Papiro de Ebers (1550 a.C.)¹³. Por exemplo, no Papiro de Ebers são descritas cerca de 700 drogas, combinadas em mais de 800 fórmulas, onde algumas são utilizadas até aos dias de hoje como é o caso da casca de salgueiro usada como analgésico (uma vez que contém ácido acetilsalicílico, um fármaco pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroides conhecido mundialmente através do nome comercial Aspirina®)¹⁴.

ii) Na Antiguidade Clássica, destaca-se Galeno (129-200 d.C.; médico grego), pois é considerado o “Pai da Farmácia”, uma vez que foi o primeiro a organizar e a classificar racionalmente os medicamentos abordando a sua qualidade, a quantidade necessária para exercer a ação no organismo, o modo de preparação, a via de administração e o tempo de aplicação¹⁵. Este médico descreveu perto de 500 fármacos vegetais e outros de natureza animal e mineral, concebendo os medicamentos e a arte de os preparar em função da teoria dos quatro humores proveniente da Grécia Antiga, por Hipócrates (460-370 a.C.; médico grego) - o “Pai da Medicina”. Como exemplos de formas farmacêuticas utilizadas por Galeno destacam-se as seguintes: cozi-mentos, infusões, pastilhas, pílulas, pós, supositórios, enemas, cataplasmas, clisteres, linimentos, cosméticos, colutórios e teriaga^{16,17}. Em particular, a teriaga (triacá ou teriaca) foi um medicamento que terá sido fabricado pelo rei Mitrídates VI, juntamente com o seu médico pessoal, no século II a.C. Era composta por 64 constituintes, sendo o mais importante a carne de víbora, e foi muito utilizada para o tratamento de morde-

duras de cobra. Gradualmente a teriaga foi ganhando popularidade sendo muito usada até final do século XVIII e ainda em alguns anos do século XIX. No entanto, com os avanços da Química, esta deixou de ser utilizada, uma vez que foi demonstrada a sua inoperância¹⁸.

Neste período, Dioscórides (40-90 d.C.; médico grego) publicou a obra *De Materia Medica* onde abordou os produtos provenientes dos três reinos da natureza, com especial relevo para as drogas de origem vegetal (600), sendo por isso considerado o fundador da Farmacognosia¹⁹.

iii) Na Idade Média (476-1453), assumiram particular importância os árabes e a Farmácia Monástica^{20,21}. Ou seja, os árabes divulgaram as práticas de alquimia, defendiam uma farmácia direcionada para o laboratório e desenvolveram a destilação e a Farmácia Hospitalar. Avicena (980-1037; médico e filósofo persa) publicou obras científicas notáveis sendo considerado o maior vulto da Medicina e Farmácia árabe²². Por sua vez, nos conventos e mosteiros havia hortos botânicos para cultivo de plantas medicinais e boticas para a preparação de medicamentos.

Para prevenir ou curar doenças eram utilizados amuletos, talismãs e plantas consideradas mágicas. Macerados, infusões, electuários, elixires, emplastos, fumigações (muito utilizadas no período da peste) eram algumas das formas farmacêuticas utilizadas e muitas vezes sujeitas a benzeduras antes da sua aplicação^{7,8,23}.

Salienta-se que a partir do século XI foram fundadas diversas Universidades na Europa, permitindo o desenvolvimento do conhecimento científico. A título

de exemplo, menciona-se a fundação da Universidade de Coimbra em 1290²⁴.

iv) Até ao século XVI, a farmácia europeia era sustentada nas doutrinas de Galeno, tirando partido de drogas vegetais conhecidas na Europa e bacia do Mediterrâneo com recurso a purgas, sangrias, clisteres e dietas apropriadas. A expansão europeia pelo Oriente e pela América proporcionou a chegada à Europa de drogas desconhecidas de grande interesse terapêutico e comercial⁸.

O Renascimento é caracterizado por inovações científicas significativas em diversas áreas da Saúde, como na Anatomia com Vesálio (1514-1564; médico belga) e na Cirurgia com Paré (1510-1590; cirurgião francês), e pela publicação da primeira farmacopeia – o *Ricettario Fiorentino* (1498)^{25,26}. Adicionalmente, neste período, ocorreu a fundação da farmácia química através de Paracelso (1493-1541; médico suíço), que é considerado o “Pai da Toxicologia e da Química Farmacêutica”²⁷.

v) Ao longo dos séculos XVII e XVIII, as inovações terapêuticas provenientes da América e do Oriente foram sendo introduzidas na terapêutica europeia. A revolução química de Lavoisier (1743-1794; químico francês), principalmente com a introdução do novo conceito de elemento químico, a nova nomenclatura química e a lei da conservação das massas (ou da matéria), e a revolução botânica de Lineu (1707-1778; naturalista sueco) influenciaram a Farmácia^{28,29}. Ademais, Edward Jenner (1749-1823; médico inglês) descobriu a vacina contra a varíola³⁰, Samuel Hahnemann (1755-1843; médico alemão) fundou a Homeopatia³¹; em finais do século XVIII assistiu-se ao declínio da vigência do galenismo^{7,8,32}; e

surgiram as primeiras farmacopeias não oficiais (por exemplo, a *Pharmacopea Lusitana* (1704) da autoria de D. Caetano de Santo António (1660-1739; boticário e monge português) - a primeira farmacopeia escrita por um boticário em língua portuguesa) e oficiais (por exemplo, a *Pharmacopeia Geral* (1794) da autoria de Francisco Tavares (1750-1812; médico português) - a primeira farmacopeia portuguesa oficial)³³.

Nesta época, a Farmácia congregava águas mineromedicinais, medicamentos químicos, purgas, sangrias, clisteres e remédios vegetais descritos por Galeno, rudimentos de injeções endovenosas e rudimentos de transfusões sanguíneas⁸.

vi) Durante o século XIX, a análise química, a Química Orgânica e outros ramos da química desenvolveram-se aumentando o arsenal terapêutico. Louis Pasteur (1822-1895; químico francês) e Robert Koch (1843-1910; médico alemão) são as figuras paradigmáticas do desenvolvimento da Microbiologia^{34,35}; e Joseph Lister (1827-1912; médico inglês) foi o pioneiro nas técnicas de antisepsia nas cirurgias³⁶. Além disso, assistiu-se à industrialização do medicamento com a aparecimento de indústrias farmacêuticas de grandes dimensões, como a Merck, a Bayer, a Ciba, a Parke Davis, etc., e decorreram avanços em diversas áreas científicas, como a Fisiologia experimental e a Farmacologia experimental^{8,17,37}. Em relação à Farmacologia, salienta-se que se iniciou como uma disciplina científica independente no século XIX, graças a Rudolf Buchheim (1820-1879; farmacologista alemão) e Oswald Schmiedeberg (1838-1921; farmacologista alemão)³⁸. Esta área do saber fornece a fundamentação

científica e racional do desenvolvimento de novos fármacos e da farmacoterapia, e é fundamental para determinar a eficácia e a segurança dos medicamentos³⁹.

As tradicionais formas farmacêuticas, milenares, foram chegando ao seu termo. Algumas extinguiram-se como foi o caso dos ceratos, dos cerotos, das espécies, dos electuários, dos ripos, das confeições, dos bolos, dos chocolates, dos cigarros, dos vinhos, dos vinagres, etc. Outras renovaram-se, como foi o caso das pomadas, dos elixires, das emulsões, dos linimentos, dos colírios, dos xaropes, dos enemas, etc. E outras ainda passaram a ter pouca representatividade, como o caso das poções.

Neste período são descobertas formas farmacêuticas importantes como os comprimidos (1843), as cápsulas gelatinosas (1848) e os injetáveis (1856)⁴⁰⁻⁴².

vii) No século XX, fizeram-se sentir na Farmácia os avanços provenientes de diferentes áreas laboratoriais. Alguns grupos farmacoterapêuticos foram melhorados e surgiram novos grupos. Houve, também, a difusão das matérias-primas sintéticas e dos fármacos obtidos por síntese química^{32,43,44}.

A descoberta dos antibióticos constituiu um dos maiores avanços científicos na área da Saúde no século XX⁴⁵. Em 1928, Alexander Fleming (1881-1955; microbiologista escocês) descobriu a penicilina e abriu o caminho à descoberta científica de novos fármacos com atividade bactericida ou bacteriostática^{46,47}. A partir de 1941, ano da primeira utilização terapêutica da penicilina, a farmacoterapia das doenças infecciosas mudou radicalmente, diminuindo-se a morbidade e a mortalidade associadas às infeções bacterianas^{48,49}. Contudo,

com a utilização dos antibióticos em larga escala na saúde humana e animal, surgiu o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes, o que constitui um grave problema de Saúde Pública nos dias de hoje⁵⁰.

viii) Na atualidade, o medicamento é uma tecnologia de saúde que foi sujeita a um longo período de investigação baseado em rigorosos critérios técnico-científicos, tutelado por normas jurídicas e regulamentos²³. Os medicamentos podem ser utilizados com três finalidades distintas, designadamente curativa, preventiva e de diagnóstico, e devem apresentar três atributos essenciais, isto é, qualidade, segurança e eficácia⁵¹. A qualidade, atributo por excelência do domínio da Tecnologia Farmacêutica, constitui um conceito objetivo, isto é, está relacionada com o cumprimento das especificações e aplica-se ao produto acabado (medicamento) e aos produtos utilizados no seu fabrico (substância(s) ativa(s), excipientes e acondicionamento primário)^{51,52}.

Com o avanço da Ciência e Tecnologia, apareceram novos excipientes (por exemplo, os excipientes coprocessados) e novos medicamentos (por exemplo, os medicamentos biológicos e biossimilares), de libertação imediata e/ou de libertação modificada, e dá-se a sua globalização⁵³⁻⁵⁵.

A partir da Farmacopeia Portuguesa V (inclusive), aprovada em 1 de outubro de 1985, as edições posteriores da Farmacopeia Portuguesa passaram a ser uma tradução-adaptação da Farmacopeia Europeia - uma farmacopeia regional publicada pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde, do Conselho da Europa,

com sede em Estrasburgo^{51,56,57}. Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9⁵⁸, publicada em 2008 e atualmente em vigor em Portugal, podem distinguir-se vários tipos de formas farmacêuticas, a saber: adesivos transdérmicos; bólus de libertação pulsátil; cápsulas (duras, moles, de libertação modificada, gastrorresistentes e hóstias); comprimidos (não revestidos, revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, orodispersíveis, de libertação modificada, gastrorresistentes, para usar na cavidade bucal e liofilizados orais); espumas medicamentosas; gomas para mascar medicamentosas; granulados (efervescentes, revestidos, de libertação modificada e gastrorresistentes); pós cutâneos; pós orais; pré-misturas para alimentos medicamentosos para uso veterinário; preparações auriculares (preparações líquidas para instilação ou pulverização auricular, preparações auriculares semissólidas, pós auriculares, preparações líquidas para lavagens auriculares e tampões auriculares); preparações bucais (soluções para gargarejar, soluções para lavagem da boca, soluções gengivais, soluções bucais e suspensões bucais, preparações bucais semissólidas, preparações líquidas para instilação bucal ou pulverização sublingual, pastilhas e pastilhas moles, comprimidos para chupar, comprimidos sublinguais e comprimidos bucais, cápsulas bucais e preparações muco-adesivas); preparações farmacêuticas pressurizadas; preparações líquidas orais (soluções, emulsões e suspensões orais, pós e granulados para soluções ou suspensões orais, pós para gotas orais, xaropes, pós e granulados para xaropes); preparações nasais (preparações líquidas para

instilação ou pulverização nasal, pós nasais, preparações nasais semissólidas e soluções para lavagem nasal); preparações oftálmicas (colírios, soluções para lavagem oftálmica, pós para colírios e pós para soluções para lavagem oftálmica, preparações oftálmicas semissólidas e insertos oftálmicos); preparações para inalação (preparações líquidas para inalação e pós para inalação); preparações para irrigação; preparações parentéricas (preparações injetáveis, preparações para perfusão, preparações para injeção ou para perfusão após diluição, pós para injeção ou para perfusão, geles injetáveis e implantes); preparações retais (supositórios, cápsulas retais, soluções, emulsões e suspensões retais, pós e comprimidos para soluções e suspensões retais, preparações retais semissólidas, espumas retais e tampões retais); preparações semissólidas cutâneas (pomadas, cremes, geles, pastas, cataplasmas e emplastos medicamentosos); preparações vaginais (óvulos, comprimidos vaginais, cápsulas vaginais, soluções, emulsões e suspensões vaginais, comprimidos para soluções ou suspensões vaginais, preparações vaginais semissólidas, espumas vaginais e tampões vaginais medicamentosos); e tampões medicamentosos.

Em 2015, a Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês *Food and Drug Administration* - FDA) aprovou comprimidos orodispersíveis obtidos por impressão 3D, com o nome comercial Spritam[®] e com a substância ativa levetiracetam (agente antiepilético), abrindo um novo capítulo no fabrico de medicamentos⁵⁹. Desde então, a impressão 3D tem sido amplamente estudada na formulação e desenvolvimento de comprimidos devido às vantagens que

oferece sobre os métodos tradicionais, designadamente^{60,61}: i) permite preparar comprimidos com tamanho (diâmetro e espessura) e formato diversos; ii) possibilita a personalização da terapêutica, isto é, definir a dosagem da substância ativa de modo individual para cada paciente; iii) permite definir o número de substâncias ativas na composição do comprimido, bem como remover ou substituir excipientes; iv) possibilita o desenvolvimento de comprimidos com perfis de libertação/dissolução da(s) substância(s) ativa(s) distintos; e v) permite a preparação de pequenos lotes através de uma impressora 3D, reduzindo o desperdício e economizando dinheiro.

Com efeito, a impressão 3D é uma técnica inovadora que está a revolucionar o fabrico de formas farmacêuticas no setor farmacêutico. No futuro, espera-se que ocorra um aumento do número de medicamentos obtidos por impressão 3D na terapêutica, e que esta tecnologia esteja disponível em Farmácias Hospitalares e Comunitárias para preparar pequenos lotes de medicamentos sob a supervisão de um farmacêutico. Todavia, menciona-se que a aceitação regulamentar, a reprodutibilidade do processo de preparação e as propriedades físicas da forma farmacêutica (por exemplo, a dureza e a friabilidade nos comprimidos) constituem os principais desafios desta tecnologia⁵⁹.

Refere-se que os medicamentos obtidos por síntese química, os medicamentos biológicos e os medicamentos obtidos por impressão 3D não satisfazem todas as necessidades terapêuticas dos doentes⁶².

Os Medicamentos Manipulados e a sua importância

Em geral, os medicamentos industriais tentam responder às necessidades terapêuticas da população. No entanto, há situações clínicas em que não está disponível no mercado um medicamento que configure a opção terapêutica mais adequada para um determinado doente. Como exemplo, mencionam-se os medicamentos sem autorização de introdução no mercado (AIM), os medicamentos com AIM mas não disponíveis no mercado e os medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica. Para colmatar estas situações, podem ser utilizadas soluções excecionais, nomeadamente^{63,64}: i) os medicamentos com autorização de utilização excecional (AUE); ii) uso *off-label*, isto é, utilizar um medicamento para indicações terapêuticas não aprovadas; usar um medicamento em populações não estudadas (por exemplo, populações pediátricas e grávidas); e usar um medicamento através de vias de administração e/ou dosagens não aprovadas; e iii) recorrer à manipulação de medicamentos em farmácias comunitárias e hospitalares para doentes concretos.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril⁶⁵, atualmente em vigor em Portugal, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. A “fórmula magistral” é qualquer medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se

destina. Por sua vez, 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. Ao prescrever uma fórmula magistral, o médico deve certificar-se da sua segurança e eficácia, verificando, particularmente, a possibilidade de existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente⁶⁵. Por outro lado, ao preparar um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, e deve ainda verificar a segurança do medicamento, no que respeita às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente⁶⁵. Na figura 1, apresentam-se as relações entre o farmacêutico e o médico na preparação de medicamentos manipulados.

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho⁶⁶, atualmente em vigor em Portugal, define as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Neste documento legal, estão referidas diversas definições e normas sobre o pessoal, as instalações e equipamentos, a documentação, as matérias-primas, os materiais de embalagem, a manipulação, o controlo da qualidade e a rotulagem. Do ponto de vista profissional, os medicamentos manipulados (estéreis e não estéreis) apresentam uma grande relevância para os farmacêuticos comunitários e hospitalares, ou seja, cada vez mais estes profissionais são solicitados a solucionar problemas decorrentes quer da inadequação de medicamentos fabricados industrialmente às necessidades de cada utente, quer de lacunas terapêuticas^{67,68}. Na preparação de medicamentos manipulados, o farmacêutico utiliza material de laboratório diverso como, por exemplo, almofarizes de vidro e de porcelana, tamises, balanças (analíticas e semi-analíticas), pedras para a preparação de pomadas, cápsulas de porcelana, termómetros, copos graduados, matrizes (balões de Erlenmeyer), pipe-

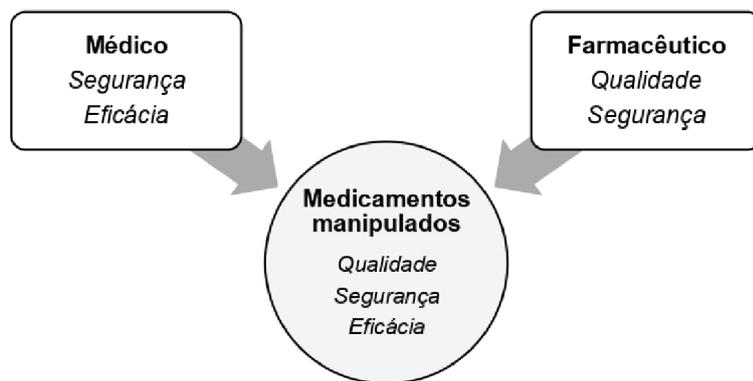


Figura 1. Relações entre o médico e o farmacêutico na preparação de medicamentos manipulados.

tas (graduadas e volumétricas), provetas graduadas, vidros de relógio e espátulas (de plástico, metálicas e de madeira). Destaca-se o almofariz, utilizado para efetuar a pulverização de pós (almofariz de porcelana) e a mistura de pós (almofariz de vidro), que constitui um ícone por excelência da Profissão Farmacêutica e das Ciências Farmacêuticas⁶⁹.

Os medicamentos manipulados são preparados em diversas ocasiões e por variados motivos, designadamente^{5,70-72}: i) personalização da terapêutica, onde existe uma adaptação do medicamento de uso humano ao perfil fisiopatológico do doente. Nos medicamentos de uso veterinário, esta situação também é importante, com a adequação da forma farmacêutica, da dosagem e a otimização do aroma e sabor para o animal; ii) preenchimento de lacunas terapêuticas, isto é, preparação de medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica. Por exemplo, há substâncias ativas não disponíveis no mercado português sob a forma de medicamentos pediátricos, como o *trimetoprim* (antibiótico) e a *furosemida* (diurético); e iii) proporcionar vantagens de natureza económica, como sucede, por exemplo, em Dermatologia, quando os tratamentos envolvem áreas corporais extensas (nos casos de grandes atopias, eczemas psoriáticos extensos, etc.), requerendo grandes quantidades de produto. De igual modo, o fracionamento de certos medicamentos injetáveis (contendo, por exemplo, *alteplase*, *bevacizumab*, *ranibizumab*, *pegaptanib sódico*, etc.) é atualmente uma prática habitual em Farmácia Hospitalar, contribuindo para uma gestão racional dos recursos disponíveis e permitindo reduzir de modo significativo os custos

globais com medicamentos.

Existem substâncias ativas de utilidade terapêutica comprovada, cujas especialidades farmacêuticas correspondentes, por motivos diversos (por vezes exclusivamente económicos) são descontinuadas ou não chegam a ser introduzidas no mercado. Neste âmbito, enquadram-se os medicamentos órfãos, para os quais o fabrico industrial de especialidades farmacêuticas não é economicamente rentável, por se destinarem ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia (rara) que afete até 5 em cada 10000 pessoas^{73,74}.

A preparação de medicamentos manipulados isentos de certos excipientes é também importante, tais como conservantes, antioxidantes, corantes, aromatizantes, fragrâncias, etc., com vista a evitar reações alérgicas em doentes específicos⁷⁵. De igual modo, nos casos de intolerância à lactose procede-se à manipulação de medicamentos, promovendo a substituição deste hidrato de carbono, largamente usado como excipiente em Tecnologia Farmacêutica, por substâncias como a celulose microcristalina ou o carbonato de cálcio³. E em outras populações especiais, como os diabéticos e os doentes com deficiências enzimáticas congénitas (como a fenilcetonúria), também requerem a preparação personalizada de medicamentos, não obstante a existência no mercado de medicamentos industrializados, que, no entanto, são inadequados por conterem excipientes não tolerados⁷².

A adequação da forma farmacêutica constitui um aspeto de grande relevância em diversas áreas clínicas, tais como a Pediatria, a Geriatria e a Oncologia^{76,77}. A título de exemplo, refere-se que, muitas vezes, os

doentes geriátricos apresentam dificuldades em deglutir cápsulas ou comprimidos, o que implica a manipulação das substâncias ativas de modo a veiculá-las em formas farmacêuticas líquidas como soluções ou suspensões orais (frequentemente administradas através de sondas nasogástricas ou de sondas gástricas no caso dos doentes submetidos a uma gastrostomia endoscópica percutânea), supositórios ou mesmo pastilhas destinadas a dissolverem-se na boca⁷².

As formas farmacêuticas líquidas orais, em especial as soluções e as suspensões, constituem as mais adequadas para uso em Pediatria, já que, para além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança^{78,80}.

O veículo reúne uma vasta gama de propriedades que permitem uma preparação fácil e rápida de formas farmacêuticas líquidas com características apropriadas para administração oral a crianças^{81,82}. Além disso, o veículo pode consistir numa formulação sem açúcar, sendo adequado para administração a diabéticos e muito apropriado para tratamentos a longo prazo; e também pode ser utilizado na preparação extemporânea de suspensões orais para adultos que têm dificuldade em deglutir comprimidos ou cápsulas⁷².

Na farmacoterapia pediátrica, com frequência, há necessidade de administrar substâncias ativas que apenas são disponibilizadas pela Indústria Farmacêutica sob a forma de especiali-

dades farmacêuticas com dosagens e/ou em formas farmacêuticas destinadas a adultos^{83,84}. Nestas situações, a prescrição de fórmulas magistrais e a sua preparação nas farmácias comunitárias e hospitalares permite obter medicamentos, em regra apresentados sob a forma de formas farmacêuticas líquidas para uso oral, adaptadas às necessidades específicas de cada doente. No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à Indústria Farmacêutica deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, por várias razões, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em Pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de fórmulas magistrais^{78,79}. O farmacêutico também recorre, por vezes, à preparação de papéis farmacêuticos - representam uma dose individual que se administra de uma só vez (unidose) - contendo pós medicamentosos para a população pediátrica.

No caso dos doentes oncológicos, a manipulação em Farmácia Hospitalar de fármacos antineoplásicos (citotóxicos), tendo em vista a individualização da terapêutica (associação de substâncias ativas, ajuste de doses a administrar, etc.), constitui reconhecidamente um domínio de grande relevância que reflete, de um modo especial, a importância da função do farmacêutico hospitalar^{72,76}.

No que respeita à nutrição parentérica, quer parcial, quer total, a sua preparação individualizada constitui uma prática muito importante em Farmácia Hospitalar, com especial pertinência em Neonatologia e em Pediatria, permitin-

do ajustar a composição dos produtos às necessidades nutricionais específicas de cada doente^{72,85}.

Exemplos de outros medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica que são correntemente preparados em Farmácia Hospitalar incluem, entre outros, soluções hidroalcoólicas de *ácido bórico* e soluções aquosas de *ácido acético* usadas no tratamento de otites do ouvido externo, soluções de *ácido tricloroacético* em concentrações elevadas para a remoção de condilomas acuminados (verrugas genitais), enemas de *prednisolona* para quadros de doença intestinal inflamatória, pomadas de *diltiazem* ou de *nitroglicerina* para fissuras anais, pomadas de *gabapentina* para a vulvodinia, e supositórios contendo *hidrocortisona* e *lidocaína* para o tratamento de hemorroidas^{71,72}.

No domínio da Oftalmologia é habitual proceder-se à preparação de diversos colírios e injetáveis intravítreos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica, contendo antibióticos (por exemplo, *cefuroxima*), antifúngicos (por exemplo, *voriconazol*), imunossupressores (por exemplo, *ciclosporina*), anticorpos monoclonais (por exemplo, *bevacizumab*), etc., e também colírios fortificados (com dosagens acrescidas de substâncias ativas) e colírios de soro autólogo usados na síndrome do olho seco^{72,86}. Salienta-se

que as preparações oftálmicas, assim como as preparações parentéricas, são estéreis e têm de satisfazer as especificações do ensaio de esterilidade das farmacopeias⁸⁷⁻⁸⁹.

Em Dermatologia, as associações de substâncias ativas são particularmente úteis nos casos de psoríase, entre outras situações como a acne, rosácea, vitiligo e alopecia, associando-se, em função das características específicas do eczema, corticosteroides, agentes queratolíticos (como o *ácido salicílico* ou a *tretinoína*), *alcatrões* e agentes hidratantes (como a *ureia* ou o *lactato de amónio*)^{90,91}. É, ainda, frequente a associação de *fluconazol* com *dimetilsulfóxido* para o tratamento de onicomicoses e de *hidrocortisona*, *hidroquinona* e *tretinoína* para o tratamento de hiperpigmentações⁷².

A Farmacogenética e a Farmacogenómica são duas áreas científicas que estudam a variabilidade individual na resposta aos fármacos. Nestas áreas há, também, a necessidade de personalizar as doses a administrar, apresentando-se os medicamentos manipulados como uma solução possível^{5,67,78}.

Na Tabela 1, expõem-se diversos exemplos de medicamentos manipulados preparados em farmácias comunitárias e hospitalares em Portugal, evidenciando-se o fármaco, a forma farmacêutica, a indicação terapêutica, a área terapêutica e o motivo de preparação⁹²⁻⁹⁴.

Tabela 1. Alguns exemplos de medicamentos manipulados preparados em farmácias comunitárias e hospitalares em Portugal.

Fármaco	Forma farmacêutica	Indicação terapêutica	Área terapêutica	Motivo de preparação
Ácido ursodesoxicólico	Suspensão oral	Doenças hepáticas	Medicina Veterinária	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica; é possível otimizar o aroma e o paladar.
Anfotericina B	Colírio	Úlcera da córnea	Oftalmologia	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica.
Captopril	Solução oral	Hipertensão arterial	Pediatria	Dosagem não disponível no mercado.
Ceftazidima	Colírio	Infeções bacterianas	Oftalmologia	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica.
Ciclosporina	Colírio	Ceratoconjuntivite seca	Medicina Veterinária	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica.
Flucitosina	Gel vaginal	Vulvovaginite por <i>Candida glabrata</i> multirresistente	Ginecologia	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica.
Hidroquinona	Creme	Melasma	Dermatologia	Associação com ácido glicólico e/ou <i>kójico</i> não disponíveis nos medicamentos comercializados pela Indústria Farmacêutica.
Permetrina (5%)	Creme	Escabiose	Dermatologia	Dosagem não disponível no mercado.
Propranolol	Suspensão oral	Arritmias cardíacas	Pediatria	Dosagem não disponível no mercado.
Trimetoprim	Suspensão oral	Infeções urinárias	Pediatria	Dosagem não disponível no mercado.
Vancomicina	Solução oral	Infeção por <i>Clostridioides difficile</i>	Medicina Humana	Medicamento não comercializado pela Indústria Farmacêutica.

Os farmacêuticos, responsáveis pela qualidade e segurança na preparação de medicamentos manipulados, recorrem a diversas fontes bibliográficas como, por exemplo, farmacopeias, formulários galénicos e terapêuticos, o “Manual de Preparação de Citotóxicos” publicado pela Ordem dos Farmacêuticos,

a Farmacopeia dos Estados Unidos da América-Formulário Nacional (USP-NF) e o “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria” instituído pelo Ministério da Saúde de Espanha⁹⁵. No presente, o Formulário Galénico Português, publicado em 2001 e atualizado

em 2005, assume particular importância, quer nas farmácias de oficina quer nas farmácias hospitalares, uma vez que visa as especificações das matérias-primas e os procedimentos de preparação, a sua embalagem, rotulagem e ainda a verificação. Deste modo, garante a qualidade, a padronização e a uniformização nos medicamentos manipulados^{73,96}.

Do ponto de vista histórico, mencionam-se três obras que constituíram uma referência para a Profissão Farmacêutica em Portugal na preparação e dispensa de medicamentos manipulados, especificamente o “Formulario Oficial e Magistral”, conhecido como “Formulário Veiga”, de Joaquim Urbano da Veiga (1836-1915), farmacêutico e vice-presidente da Sociedade Farmacêutica

Lusitana, publicado em 1889^{97,98}; o Formulário Galénico Nacional elaborado pela Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa em 1969⁹⁹; e a segunda edição da Farmacopeia Portuguesa IV, publicada em 1946, uma vez que constituía um verdadeiro “livro de fórmulas” integrando cerca de 350 fórmulas de soluções, emulsões, pomadas, pós, óvulos, supositórios, etc.^{57,100}

Na Tabela 2, exibe-se de uma forma cronológica a principal legislação farmacêutica compilada relativa aos medicamentos manipulados publicada em Portugal, desde 1991 até à atualidade. Assim, ao longo do tempo, foram publicados diversos documentos legais com o intuito de salvaguardar a Saúde Pública e de acompanhar a evolução da Ciência e da Tecnologia.

Tabela 2. Principal legislação farmacêutica relativa aos medicamentos manipulados publicada em Portugal, desde 1991 até à atualidade.

Ano	Documento Legal	Âmbito de aplicação
1991	Despacho do Ministério da Saúde n.º 18/91, de 12 de agosto (revogado).	Boas práticas de fabrico de manipulados.
1995	Despacho n.º 29/95, de 17 de agosto (revogado).	Substâncias autorizadas no fabrico de manipulados.
1997	Despacho n.º 9827/97, de 3 de outubro (revogado).	Substâncias proibidas no fabrico de manipulados.
1999	Despacho n.º 4829-A/99, de 5 de março (revogado).	Substâncias proibidas no fabrico de manipulados.
1999	Despacho n.º 5245-A/99, de 11 de março (revogado).	Substâncias proibidas no fabrico de manipulados.
2004	Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.	Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
2004	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.
2004	Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de dezembro.	Define as condições exigidas aos fornecedores de matérias-primas para a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.

Tabela 2. Principal legislação farmacêutica relativa aos medicamentos manipulados publicada em Portugal, desde 1991 até à atualidade (cont.).

2004	Deliberação n.º 1498/2004, de 7 dezembro (revogado).	Define o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida, bem como as condições dessa proibição.
2004	Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro.	Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.
2004	Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de dezembro.	Define os formulários e farmacopeias reconhecidos pelo INFARMED.
2005	Despacho n.º 4572/2005, de 14 de fevereiro.	Mantém a comparticipação em 50% os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis.
2010	Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro.	Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista.
2015	Deliberação n.º 1985/2015, de 17 de setembro.	Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição.

CONCLUSÃO

Os medicamentos manipulados permitem atender aspetos não só como a idade, o sexo, o metabolismo, as condições físicas gerais, as eventuais alergias, as condições psicológicas e a patologia do doente, mas também às necessidades do próprio clínico, relacionadas com a estratégia terapêutica pretendida. Estes medicamentos personalizados, por serem manipulados de acordo com o que se pretende, são isentos de certos excipientes, tais como conservantes, antioxidantes, corantes ou aromatizantes, e daí poderem ser utilizados por utentes intolerantes à lactose, diabéticos, doentes com deficiências enzimáticas congénitas, doentes pediátricos, etc. Também permitem uma maior adesão à terapêutica atendendo às

preferências individuais de cada doente, com a otimização do sabor e aroma.

O farmacêutico desempenha um papel fulcral na preparação e dispensa de medicamentos manipulados, uma vez que assegura a qualidade da preparação e verifica a segurança do medicamento no que concerne às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações farmacológicas.

Em suma, os medicamentos manipulados continuam a ocupar um lugar próprio na farmacoterapia atual, uma vez que constituem alternativas terapêuticas vantajosas em relação aos medicamentos industriais preparados em grande escala, principalmente em Pediatria, Geriatria, Dermatologia, Oncologia, Oftalmologia e Medicina Veterinária. Em 2022, apesar do elevado grau

de industrialização e de desenvolvimento tecnológico existente e dos incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à Indústria Farmacêutica para fabricar determinados medicamentos, a preparação e a dispensa de medicamentos manipulados pelo farmacêutico ainda é uma realidade muito presente em algumas farmácias comunitárias e nos serviços farmacêuticos hospitalares em Portugal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cramer T. Building the “World’s Pharmacy”: The Rise of the German Pharmaceutical Industry, 1871–1914. *The Business History Review*. 2015;89(1):43–73.
2. Aranda da Silva JA. A Indústria Farmacêutica em Portugal – Saber Investir, Saber Inovar, 75 Anos. 1.^a edição. Lisboa: Apifarma – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica; 2014.
3. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1.
4. Barbosa CM, Pinto S. Medicamentos manipulados: Ponto da situação. *Farmácia Portuguesa*. 2001;131:46-52.
5. Barbosa CM. Manipulação Clínica: Dispensa clínica de medicamentos manipulados. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*. 2009(88):1-4.
6. Barbosa CM, Pinto S. Medicamentos manipulados: Que perspectivas? *Farmácia Portuguesa*. 2000;123:54-60.
7. Cabral C, Pita JR. Sinopse da História da Farmácia. *Cronologia*. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20, Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2015.
8. Cabral C, Pita JR. Formas e formatos dos medicamentos – A evolução das formas farmacêuticas. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20), Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2015.
9. Lucas A. Cosmetics, Perfumes and Incense in Ancient Egypt. *The Journal of Egyptian Archaeology*. 1930;16(1/2):41-53.
10. Chaudhri S, Jain NK. History of cosmetics. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2009;3:164-7.
11. Parish LC, Crissey JT. Cosmetics: a historical review. *Clin Dermatol*. 1988;6(3):1-4.
12. Retief FP, Cilliers L. Mesopotamian medicine. *S Afr Med J*. 2007;97(1):27-30.
13. Frey EF. The earliest medical texts. *Clio Med*. 1985;20(1-4):79-90.
14. David R. The art of healing in ancient Egypt: a scientific reappraisal. *Lancet*. 2008;372(9652):1802-3.
15. Fullerton JB, Silverman ME. Claudius Galen of Pergamum: authority of medieval medicine. *Clin Cardiol*. 2009;32(11):E82-3.
16. Pita JR, Pereira AL. Farmácia e medicamento em Portugal. *Temas históricos relevantes (1850-1950)*. *Direito da Saúde*. Estudos em homenagem ao Prof. Doutor Guilherme de Oliveira. 2016:131-54.
17. Pita JR. A Farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua História. Parte II. Exercício Profissional, Industrialização do Medicamento

- e *Literatura Farmacêutica*. *Rev Port Farm*. 1999;49(2):61-70.
18. Fabbri CN. Treating Medieval plague: The wonderful virtues of theriac. *Early Sci Med*. 2007;12(3):247-83.
19. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(11):1-5.
20. Hajar R. The Air of History (Part II) Medicine in the Middle Ages. *Heart Views*. 2012;13(4):158-62.
21. Edriss H, Rosales BN, Nugent C, Conrad C, Nugent K. Islamic Medicine in the Middle Ages. *Am J Med Sci*. 2017;354(3):223-9.
22. Buranova DD. The value of Avicenna's heritage in development of modern integrative medicine in Uzbekistan. *Integr Med Res*. 2015;4(4):220-4.
23. Pita JR. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. *Debater a Europa*. 2010;2-3:38-55.
24. Rodrigues IT, Fiolhais C. O ensino da medicina na Universidade de Coimbra no século XVI. *Historia, Ciências, Saúde - Manguinhos*. 2013;20(2):435-56.
25. Urdang G. Pharmacopoeias as witnesses of world history. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1946;1(1):46-70.
26. Colapinto L. The beginning of the pharmacopoeia between 15th and 17th centuries. From the *Ricettario Fiorentino* to the *Pharmacopea Bergamensis* and the *Antidotaria*. *Med Secoli*. 1993;5(1):39-50.
27. Michaleas SN, Laios K, Tsoucalas G, Androutsos G. Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (Paracelsus) (1493-1541): The eminent physician and pioneer of toxicology. *Toxicol Rep*. 2021;8:411-4.
28. Fara P. Carl Linnaeus: pictures and propaganda. *Endeavour*. 2003;27(1):14-5.
29. Hartley H. Antoine Laurent Lavoisier, 26 August 1743-8 May 1794. *Proc R Soc Lond A Math Phys Sci*. 1947;189(1019):427-56.
30. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-5.
31. Loudon I. A brief history of homeopathy. *J R Soc Med*. 2006;99(12):607-10.
32. Sousa MFd, Pereira AL, Pita JR. Farmácia e medicamentos em Portugal em meados do século XX. O papel da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (1940). *CEM / Cultura, Espaço & Memória*. 2014(5):11-26.
33. Sousa Lobo JM, Fernandes E, Conceição J. *Farmacopeias Portuguesas: Não Oficiais (1704-1834) e Oficiais (1794-2008) / Portuguese Pharmacopoeias: Non-official (1704-1834) and Official (1794-2008)*. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; 2018.
34. Berche P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1-6.
35. Blevins SM, Bronze MS. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. *Int J Infect Dis*. 2010;14(9):e744-51.
36. Newsom SWB. Pioneers in infection control - Joseph Lister. *J Hosp Infect*. 2003;55(4):246-53.
37. Daemmrich A. *Pharmaceutical Manufacturing in America: A Brief History*. *Pharmacy in History*. 2017;59(3):63-72.
38. Lüllmann H, Hein L, Mohr K. Far-

macologia - Texto e Atlas. 7.^a edição. Porto Alegre: Artmed; 2017.

39. Rubin RP. A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol Rev.* 2007;59(4):289-359.

40. Conceição J, Adeoye O, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug Discov Today.* 2018;23(6):1274-84.

41. Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Compression physics in the formulation development of tablets. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2006;23(1):1-65.

42. Conceição J, Adeoye O, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and β -cyclodextrin as tablet fillers for direct compression. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(6):2710-8.

43. Pita JR, Pereira AL. Farmácia e Medicamentos na I Guerra Mundial (1914-1918): Traços gerais. *Revista CEPIHS.* 2014(4):159-87.

44. Sousa Dias JP. João Vigier e a introdução da Química Farmacêutica em Portugal. *Medicamento, História e Sociedade.* 1987(5):31/1-6/6.

45. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):572-5.

46. Wainwright M. The mystery of the plate: Fleming's discovery and contribution to the early development of penicillin. *J Med Biogr.* 1993;1(1):59-65.

47. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80.

48. Lee Ligon B. Penicillin: its discovery and early development. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(1):52-7.

49. Quinn R. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *Am J Public Health.* 2013;103(3):426-34.

50. Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43(5):490-516.

51. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. A Farmacopeia Portuguesa e a Farmacopeia Europeia: Revisão histórica e sua importância no ensino da Tecnologia Farmacêutica. Em: Pita JR, Pereira AL, editores. *História da Ciência no Ensino Revisitando abordagens, inovando saberes.* Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2021:283-312.

52. Sousa Lobo JM. A Farmacopeia Europeia e a Qualidade dos Medicamentos na Europa. *Rev Port Farmacoter.* 2009;1(1):18-21.

53. Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *Int J Pharm.* 2021;602:120554.

54. Conceição J, Adeoye O, Cabral-Marques H, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, Sousa Lobo JM. Orodispersible carbamazepine/hydroxypropyl- β -cyclodextrin tablets obtained by direct compression with five-in-one co-processed excipients. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(2):39.

55. Conceição J, Adeoye O, Cabral-Marques H, Concheiro A, Alvarez-Loren-

- zo C, Sousa Lobo JM. Carbamazepine bi-layer tablets combining hydrophilic and hydrophobic cyclodextrins as a quick/slow biphasic release system. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;57:101611.
56. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. A Farmacopeia Europeia: Um livro oficial com cinquenta anos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2019;8(1):17-38.
57. Conceição J, Pita JR, Estanqueiro M, Sousa Lobo JM. As Farmacopeias Portuguesas e a Saúde Pública. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2014;3(1):47-65.
58. Farmacopeia Portuguesa 9. Lisboa: Ministério da Saúde, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED); 2008.
59. Conceição J, Farto-Vaamonde X, Goyanes A, Adeoye O, Concheiro A, Cabral Marques H, *et al*. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing. *Carbohydr Polym*. 2019;221:55-62.
60. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D printing in pharmaceutical and medical applications - Recent achievements and challenges. *Pharm Res*. 2018;35(9):176.
61. Xu X, Seijo-Rabina A, Awad A, Rial C, Gaisford S, Basit AW, *et al*. Smartphone enabled 3D printing of medicines. *Int J Pharm*. 2021;609:121199.
62. Palmeira-de-Oliveira R, Macedo M, Machado RM, Pacheco AF, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, *et al*. Pharmaceutical compounding in Portuguese community pharmacies: Characterization and future perspectives. *Int J Pharm Compd*. 2016;20(2):114-22.
63. Rusz C-M, Ősz B-E, Jítcă G, Miklos A, Bătrînu M-G, Imre S. Off-Label medication: From a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10447.
64. Polak Y, Jacobs BAW, Kemper EM. Pharmacy compounded medicines for patients with rare diseases: Lessons learned from chenodeoxycholic acid and cholic acid. *Front Pharmacol*. 2021;12:758210.
65. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
66. 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.
67. Barbosa CM. Os medicamentos manipulados em Portugal. *Revista ANFARMAG*. 2006;59:42-6.
68. AlKhatib HS, Jalouqa S, Maraqa N, Ratka A, Elayeh E, Al Muhaisen S. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:816.
69. Nicolau JL, Conceição J, Rodrigues I, de Freitas JG. O Almofariz como Ícone da Profissão Farmacêutica: Evolução histórica e sua importância no Ensino Universitário. *História da Ciência e Ensino: Construindo Interfaces*. 2021;23:17-41.
70. Schors Tvd, Amann S, Makridaki D, Kohl S. Pharmacy preparations and compounding. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(4):190-2.
71. Palmeira-de-Oliveira R, Luís C, Gaspar C, Bogas E, Morgado M, Guardado M, *et al*. Microbiological quality control of non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital cen-

- tre. Eur J Hosp Pharm. 2016;23(4):228–32.
72. Barbosa CM. Os Medicamentos Manipulados na Prática Farmacêutica Hospitalar. Farmacêutico News. 2020(44):6-9.
73. Barbosa CM. Formulário Galénico Português, Introdução. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias (ANF); 2001.
74. Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, Naumann-Winter F, Larsson K, et al. Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. Drug Discov Today. 2018;23(1):90-100.
75. Falconer JR, Steadman KJ. Extemporaneously compounded medicines. Aust Prescr. 2017;40(1):5–8.
76. Batson S, Mitchell SA, Lau D, Cannobbio M, de Goede A, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: A systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020;27(6):330–6.
77. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical compounding: A history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors. J Med Toxicol. 2021;17(2):197-217.
78. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em Pediatria: Estado actual e perspectivas futuras. Arquivos de Medicina. 2008;22:75-84.
79. Marto J, Salgado A, Almeida A. Formas sólidas alternativas para administração oral em pediatria. Rev Port Farmacoter. 2011;3(3):19-29.
80. Carvalho M, Almeida IF. The role of pharmaceutical compounding in promoting medication adherence. Pharmaceuticals (Basel). 2022 15(9):1091.
81. Barbosa CM, Pinto S. Development of a sugar-free vehicle with universal characteristics for extemporaneous preparation of paediatric oral suspensions. Int J Pharm. 2018;536(2):508.
82. Cutaia K, Chablani L, Zhao F. Basics of compounding: Vehicles for compounded oral liquid medications: A review. Int J Pharm Compd. 2018;22(6):480-9.
83. Heitman T, Day AJ, Bassani AS. Pediatric compounding pharmacy: Taking on the responsibility of providing quality customized prescriptions. Children (Basel). 2019;6(5):66.
84. Saito J, Akabane M, Ishikawa Y, Iwahashi K, Nakamura H, Yamatani A. Retrospective survey of compounded medications for children in Japan. Eur J Pharm Biopharm. 2020;155:122-7.
85. Katoue MG. Role of pharmacists in providing parenteral nutrition support: Current insights and future directions. Integr Pharm Res Pract. 2018;7:125-40.
86. Lode HE, Gjørlberg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. Sci Rep. 2019 9(1):18021.
87. Farmacopeia Europeia 10. Estrasburgo: Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM); 2019.
88. Allen Jr LV. Basics of sterile compounding: Ophthalmic preparations, part 2: Suspensions and ointments. Int J Pharm Compd. 2016 20(6):495-500.
89. Allen Jr LV. Basics of sterile compounding: Ophthalmic preparations, part 1: Ophthalmic solutions. Int J Pharm Compd. 2016;20(5):399-404.

90. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M, Sancho MI, Totosaus HC, Umbert-Millet P. Compounding as a current therapeutic option in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):738-56.
91. Lachén EA, Martínez PH, Calzada YG. The most useful pharmaceutical formulations (individualized medications) in pediatric Dermatology: A review. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(4):302-13.
92. Allen Jr LV. Basics of compounding: Compounding irrigation solutions for sterile and nonsterile preparations. *Int J Pharm Compd.* 2017;21(6):481-6.
93. Davidson G. Veterinary compounding: Regulation, challenges, and resources. *Pharmaceutics.* 2017;9(1):5.
94. Papich MG. Drug compounding for veterinary patients. *AAPS J.* 2005;7(2):E281-E7.
95. Barbosa CM, Pinto S. Estudo comparativo de formulários galénicos. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa; 2001.
96. Barbosa CM. Formulário Galénico Português, 1.^a Adenda. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias (ANF); 2005.
97. Aranda da Silva J, Duarte AG, Batel Marques F, Leal de Matos JC, de Sá MN, Sousa Dias JP. Os Farmacêuticos e a República. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2010.
98. Veiga JUD, Silva Machado Ad, Frago E. Formulário Oficial e Magistral. Lisboa: Biblioteca da Gazeta de Pharmácia; 1889.
99. Formulário Galénico Nacional. Lisboa: Imprensa Nacional - Casa da Moeda; 1969.
100. Farmacopeia Portuguesa IV. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa; 1946.