



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Joana Margarida Abreu Oliveira**

**M**

2023-2024

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

# Relatório de Estágio Curricular

**Joana Margarida Abreu Oliveira**

***Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein***

24 de janeiro a 19 de abril de 2024

**Farmácia Martins**

22 de abril a 26 de julho de 2024

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Herr Dr. Norbert Marxer

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Liliana Araújo

setembro de 2024

## **Declaração de Integridade**

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de setembro de 2024

**Joana Margarida Abreu Oliveira**

## Resumo

O presente relatório de estágio descreve e contextualiza a experiência adquirida ao longo de seis meses de estágio curricular, no culminar dos cinco anos de formação em Ciências Farmacêuticas. O estágio curricular em farmácia hospitalar foi realizado ao abrigo do programa Erasmus+ no *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein*, na Alemanha, de janeiro a abril, e em farmácia comunitária, na Farmácia Martins, em Chaves, de abril a julho.

Inicialmente, é feita uma contextualização, seguida de uma explicação detalhada das tarefas desenvolvidas no decorrer de cada um dos estágios. No âmbito do estágio em farmácia hospitalar, é feita uma descrição de quatro atividades desenvolvidas: a análise de uma substância, uma preparação galénica a granel, a realização de uma folha de cálculo em Excel sobre os diferentes medicamentos oftalmológicos e uma preparação individualizada de medicação (nomeadamente do Biktarvy). Na parte referente ao estágio em farmácia comunitária são apresentadas também quatro atividades: a elaboração de um panfleto informativo sobre medicação com potencial fotossensibilizante, um aconselhamento farmacêutico sobre a paragem da menstruação, a preparação de um manipulado para uso em fisioterapia e um aconselhamento de produtos farmacêuticos similares.

Por fim, são expostos dois temas científicos desenvolvidos ao longo do estágio em farmácia comunitária, relacionando-se com a mesma. O primeiro, “Hipotireoidismo e tratamento com levotiroxina sódica em alta dosagem: quais as possíveis razões?” inclui uma contextualização da doença e do medicamento em questão, seguida de uma resposta científica e detalhada à questão proposta. O segundo, “Melasma: abordagens terapêuticas disponíveis e inovações no tratamento” também apresenta uma contextualização inicial, seguida de uma descrição detalhada dos tratamentos mais conhecidos e utilizados. Ambos os temas incluem no final uma conclusão e uma breve reflexão sobre perspetivas futuras.

As atividades e temas desenvolvidos ao longo dos seis meses permitem demonstrar algumas das competências e conhecimentos teóricos e práticos adquiridos, não apenas durante os estágios, mas também ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

## Agradecimentos

Sempre me disseram que os anos de estudante são os melhores da nossa vida, e após cinco anos como estudante na cidade Invicta admito que foram mesmo, e passam verdadeiramente a correr. Assim, expresso um profundo agradecimento a todos os que deixaram a sua marca neste percurso tão bonito.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial ao meu orientador Professor Doutor Paulo Lobão, por todas as aprendizagens e conhecimentos tão fundamentais no meu futuro como profissional de saúde.

À equipa da farmácia do *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein* por me terem acolhido e ensinado e por darem sempre o seu melhor para me ajudar, mesmo com as dificuldades de comunicação muitas vezes prevalentes. Agradeço especialmente ao Dr. Herr Norbert Marxer pela oportunidade dada e pelos ensinamentos diários.

À equipa da Farmácia Martins por me terem recebido de braços abertos e me fazerem perder a timidez, e em especial à Dr. Liliana Araújo pela simpatia com que me aceitou e pela partilha de experiências.

A todas as amigadas que me acompanharam, o meu sincero obrigada. Aos amigos de infância por nunca me deixarem viver isto sozinha, especialmente à Eva e Benny por me terem ajudado tanto a nível profissional como pessoal. Às minhas Roomies por serem casa e companheiras, e aos Irresponsáveis pelos momentos marcantes no reboiço que é a FFUP. À minha afilhada Xana, por me ensinares e deixares que eu te ensinasse. Por último e não menos importante, aos meus amigos de Erasmus, por todas as vivências e por me fazerem perceber que tempo e distância não têm significado algum.

Ao Tim, por seres a minha pessoa e pelo apoio e ajuda incondicionais nos meses que passaram e que ainda virão. Obrigada por me mostrares que há todo um mundo lá fora.

À minha família por serem desde sempre o meu maior pilar e porto seguro. À minha irmã, por sempre me puxares para fora da caixa e por seres o meu maior exemplo a seguir. Aos meus pais por me apoiarem e fazerem com que isto tudo fosse possível, o meu mais profundo agradecimento por nunca me deixarem ir abaixo. Em especial, à minha avó por todo o carinho e palavras de incentivo, obrigada por seres a minha estrelinha ao longo destes meses, sei que sentes orgulho em todo o meu percurso.

Um obrigada especial a todos por me tornarem na pessoa que sou hoje, tudo o que é bom tem um fim e sei que isto é apenas o início de algo melhor.

# Índice geral

|                                                                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Declaração de Integridade .....                                                                                            | iii  |
| Resumo .....                                                                                                               | iv   |
| Agradecimentos .....                                                                                                       | v    |
| Índice geral .....                                                                                                         | vi   |
| Índice de Figuras .....                                                                                                    | viii |
| Índice de Tabelas .....                                                                                                    | viii |
| Índice de Anexos .....                                                                                                     | viii |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....                                                                             | ix   |
| PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....                                                    | 1    |
| SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus) .....                                                                             | 1    |
| 1. Introduction of the curricular internship .....                                                                         | 1    |
| 2. Activities timeline and explanation .....                                                                               | 2    |
| 2.1 <i>Sterillabor</i> (sterile laboratory) .....                                                                          | 2    |
| 2.2 <i>Batch</i> (storage room).....                                                                                       | 2    |
| 2.3 <i>Labor</i> (laboratory) .....                                                                                        | 3    |
| 2.4 Visits to the wards.....                                                                                               | 3    |
| 3. Examples of developed activities .....                                                                                  | 4    |
| 3.1 <i>Analytica</i> (testing of a new substance) – <i>Pilocarpinum Hydrochloricum</i> .....                               | 4    |
| 3.2 <i>Defektur</i> (galenic preparation in bulk) – <i>Cignolin/Salicylvaseline</i> .....                                  | 5    |
| 3.3 Ophthalmic Excel Sheet .....                                                                                           | 7    |
| 3.4 Biktaryv Individual medication preparation – <i>Blistern (Auseinzeln von Tabletten in Mehrdosenbehältnissen)</i> ..... | 8    |
| SECÇÃO B – Farmácia Comunitária .....                                                                                      | 10   |
| 1. Contextualização do estágio curricular .....                                                                            | 10   |
| 2. Cronograma e sua explicação .....                                                                                       | 11   |
| 3. Exemplos de atividades desenvolvidas .....                                                                              | 13   |
| 3.1 Dinamização de informação sobre medicação com potencial fotossensibilizante ..                                         | 13   |
| 3.2 Aconselhamento farmacêutico sobre a paragem da menstruação .....                                                       | 14   |
| 3.3 Preparação de medicamento manipulado para uso em fisioterapia .....                                                    | 15   |
| 3.4 Aconselhamento de produtos farmacêuticos similares .....                                                               | 16   |
| PARTE 2 – Temas de desenvolvimento .....                                                                                   | 18   |
| Tema 1 – Hipotiroidismo e tratamento com levotiroxina sódica em alta dosagem: quais as possíveis razões? .....             | 18   |
| 1. Enquadramento .....                                                                                                     | 18   |
| 2. Hipotiroidismo .....                                                                                                    | 18   |

|     |                                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 | Tipos de hipotireoidismo e causas .....                                               | 18 |
| 2.2 | Sintomas e sinais sugestivos de hipotireoidismo primário .....                        | 19 |
| 2.3 | Diagnóstico de hipotireoidismo primário .....                                         | 19 |
| 2.4 | Tratamento do hipotireoidismo .....                                                   | 20 |
| 3.  | Levotiroxina sódica .....                                                             | 20 |
| 3.1 | Contextualização da levotiroxina sódica .....                                         | 20 |
| 3.2 | Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.....                                 | 21 |
| 3.3 | Contraindicações e advertências .....                                                 | 21 |
| 3.4 | Efeitos secundários .....                                                             | 21 |
| 4.  | Razões para o tratamento com levotiroxina sódica em alta dose .....                   | 21 |
| 4.1 | Jejum e falta de aderência .....                                                      | 21 |
| 4.2 | Interação com outros medicamentos .....                                               | 22 |
| 4.3 | Patologias digestivas .....                                                           | 22 |
| 4.4 | Interação com alimentos e suplementos alimentares .....                               | 23 |
| 4.5 | Outras causas .....                                                                   | 24 |
| 5.  | Possíveis abordagens .....                                                            | 25 |
| 5.1 | Testes de absorção da levotiroxina .....                                              | 25 |
| 5.2 | Novas formulações.....                                                                | 25 |
| 6.  | Conclusão e perspectivas futuras .....                                                | 26 |
|     | Tema 2 – Melasma: abordagens terapêuticas disponíveis e inovações no tratamento ..... | 27 |
| 1.  | Enquadramento .....                                                                   | 27 |
| 2.  | Introdução ao melasma .....                                                           | 27 |
| 2.1 | Epidemiologia e etiologia.....                                                        | 27 |
| 2.2 | Manifestações clínicas e diagnóstico .....                                            | 27 |
| 2.3 | Patogénese .....                                                                      | 28 |
| 2.4 | Fisiopatologia.....                                                                   | 30 |
| 3.  | Abordagens terapêuticas do melasma .....                                              | 31 |
| 3.1 | Tratamento com agentes tópicos tradicionais .....                                     | 31 |
| 3.2 | Tratamento com agentes sistémicos.....                                                | 33 |
| 3.3 | Inovações tópicas no tratamento .....                                                 | 34 |
| 3.4 | Procedimentos e técnicas .....                                                        | 36 |
| 4.  | Conclusão e perspectivas futuras .....                                                | 37 |
|     | Conclusão global .....                                                                | 38 |
|     | Bibliografia .....                                                                    | 39 |
|     | Anexos .....                                                                          | 48 |

## Índice de Figuras

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Estrutura química 2D da levotiroxina sódica .....                     | 20 |
| Figura 2 – Mecanismo explicativo da ação das luzes UV e visível no melasma ..... | 29 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1 – Example of my weekly schedule during my internship in KliLu .....             | 2  |
| Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Martins ..... | 11 |

## Índice de Anexos

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Appendix 1. Photograph of on aisle inside the storage room at KliLu .....                    | 48 |
| Appendix 2. Photograph of the distribution boxes inside the storage room at KliLu .....      | 48 |
| Appendix 3. Protocol of the pilocarpine hydrochloride analysis test .....                    | 49 |
| Appendix 4. Protocol results page of the pilocarpine hydrochloride test .....                | 50 |
| Appendix 5. Protocol of the anthralin in salicylic vaseline ointment preparation .....       | 51 |
| Appendix 6. Ophtalmic excel sheet .....                                                      | 52 |
| Appendix 7. Protocol for the Biktarvy Individual medication preparation .....                | 53 |
| Appendix 8. Photograph of the finalized Biktarvy individual blister .....                    | 54 |
| Appendix 9. Photograph of the Biktarvy individual medication preparation final product ..... | 54 |
| Anexo 10. Panfleto informativo sobre medicação fotossensibilizante .....                     | 55 |
| Anexo 11. Documento informativo com medicamentos com potencial fotossensibilizante .....     | 56 |
| Anexo 12. Cálculo do preço de venda ao público do medicamento manipulado .....               | 57 |

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

**CD68<sup>+</sup>** - *Cluster of Differentiation* 68 positivo

**COX-2** – Ciclooxygenase-2

**DAC** – *Deutsche Arzneimittel-Codex*

**DT** – Diretora Técnica

**HIV-1** – *Human Immunodeficiency Virus type 1*

**IBP** – Inibidores da bomba de protões

**IL-17** – Interleucina 17

**IMC** – Índice de massa corporal

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

**iNOS** – Óxido Nítrico Sintase Indutível

**IVA** – Imposto sobre o Valor Acrescentado

**KliLu** – *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein*

**Lab** – *Laboratory*

**Laser Nd QS** – Laser de Neodímio com Comutação em Q

**Linfócitos TCD4<sup>+</sup>** - Linfócitos T auxiliares *Cluster of Differentiation* 4 positivos

**LT4** – Levotiroxina sódica

**Luz UV** – Luz ultravioleta

**NF-κB** – Fator nuclear kappa B

**PKA** – *Pharmaceutical-commercial clerks (or Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte)*

**PTA** – *Pharmaceutical technical assistants (or Pharmazeutisch-technische Assistenten)*

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

**RPM** – Rotações por minuto

**Sifarma MA** – Sifarma Módulo de Atendimento

**SPF** – Fator de proteção solar

**T3** – Triiodotironina

**T4** – Tiroxina

**TCC** – Cremes de tripla combinação

**TSH** – Hormona estimulante da tiroide

**TXA** – Ácido tranexâmico

**VEGF** – Fator de crescimento endotelial vascular pró-angiogénico

**α-MSH** – Hormona alfa-estimuladora de melanócitos

# **PARTE 1– Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

## **SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus)**

### **1. Introduction of the curricular internship**

The internship was carried out at the *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein* (KliLu), in Ludwigshafen am Rhein, the second largest city in the state of Rhineland-Palatinate, in Germany. KliLu is a central public hospital composed of 16 clinics, 5 medical institutes, 10 certified centers, 11 tumor centers and 12 competence centers, making it the third largest hospital in the state of Rhineland-Palatinate. The hospital follows the motto “*Wir leben Medizin*” (we live medicine), which highlights the hospital's dedication in favor of the patients and how it uses versatile and innovative methods in their partnerships and care.<sup>1</sup>

The German healthcare system is based on 5 main principles: mandatory insurance (either a statutory one or a private one), it is financed by contributions, solidarity, no direct payment by patients and self-administration.<sup>2</sup> The KliLu operates according to these principles, so they can provide their best treatment to the patients.

The pharmacy's opening hours are Monday to Friday, from 7:30am to 4pm, closing between 12:30pm to 1:30pm for lunch time. Despite this programmed schedule, the pharmacy always has at least one employee on duty, available by a phone call. From the 24th of January to the 19th of April, I worked for an average of 38,5 weekly hours, from 8am to 4pm, resting on the weekends.

The pharmacy team is composed of 25 employees, divided into pharmacists, PTAs, PKAs and commercials. This team functions under the leadership of *Herr* Dr. Norbert Marxer who is the chief pharmacist. As for their respective roles in the pharmacy, PTAs are pharmaceutical technical assistants (or *Pharmazeutisch-technische Assistenten*) who are in charge of the preparation of compounded medicines produced in the pharmacy, such as creams, ointments, eye drops, infusion bags with cytotoxic drugs and non-cytotoxic drugs and some injections. Furthermore, they are responsible for the home medicines review of elective patients.<sup>3</sup> PKAs are pharmaceutical-commercial clerks (or *Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte*), who are mainly responsible for the organization and marketing of the pharmacy, such as its stock management, the purchase of medications, as well as their storage and allocation to each ward of the hospital.<sup>4</sup> The pharmacy is divided in five main parts: the group office where the pharmacists are usually working, the warehouse where the PKAs work, the main laboratory, the sterile lab and the cytostatics lab where the PTAs work, mainly in accordance with the pharmacists.

The hospital pharmacists have the responsibility to validate and dispense narcotic and cytostatic drugs, as well as other different tasks, a lot of times working side by side with the PTAs

and PKAs. There are also clinical pharmacists, who ensure the patients are taking the right medications, and work with nurses and doctors of different wards of the hospital.

## 2. Activities timeline and explanation

During the internship, I had the opportunity to work in different departments and perform a variety of activities. A brief overview of my weekly schedule is provided in table 1.

**Table 1** – Example of my weekly schedule during my internship in KliLu

| Monday                                     | Tuesday            | Wednesday    | Thursday     | Friday       |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Sterillabor</i>                         | <i>Sterillabor</i> | <i>Batch</i> | <i>Labor</i> | <i>Labor</i> |
| Projects development / Visits to the wards |                    |              |              |              |

### 2.1 *Sterillabor* (sterile laboratory)

The *sterillabor* (sterile laboratory) is the place where sterile products, such as intravenous preparations and eye drops are produced. During the days at the *Sterillabor*, I helped the assigned PTA with the preparation, labeling and packing of the different medicines produced there, and I also prepared the microbiology plates to check for any kind of bacterial contamination in the sterile laboratory. One of the most important tasks entailed checking the infusion bags for any air bubbles or plastic particles, as those could be hazardous to a patient.

The number of sterile medications produced in this laboratory is considerable, so here are some examples that I assisted the PTAs in preparing:

Adrenaline syringes– Used to treat anaphylaxis and low blood pressure caused by septic shock, as they act on  $\alpha$  and  $\beta$ -receptors, leading the airway muscles and blood vessels to relax.<sup>5</sup>

Piritramide bags – A strong opioid, normally used as a first choice analgesic in Germany; effective after 17 minutes when injected, relieving the pain for 6 hours.<sup>6</sup>

Povidone-iodine eye drops – Having bactericide, fungicide and virucidal properties, is used in ophthalmology before eye surgeries as a disinfection agent and to prevent endophthalmitis.<sup>7</sup>

### 2.2 *Batch* (storage room)

The *Batch* is the storage room where most of the medications are stored, being separated according to their pharmaceutical form (appendices 1 and 2). Every Monday, Wednesday and Friday, the wards order their required medicines on an online platform, after which the pharmacy sends the different packages of medications to them. The distribution system in the storage room functions in a semi-automatic method, as there is a conveyor belt distributing the requested medications to the respective boxes for each ward. This method works with the help of an

informatics system that informs the PKAs about the medicine to be picked up and placed on that belt. The storage room is divided in three aisles, being the first for the injections and medications that need to be stored in the fridge, the second for the pills, capsules and eye drops and the third for the creams and ointments, all of them being organized alphabetically. There, I helped the PKAs with the distribution of the medications.

### **2.3 Labor (laboratory)**

The *Labor* is the laboratory of the pharmacy, and it is divided into 2 rooms, the *Analytik* (analysis lab) and the *Rezeptur* (galenic preparations lab). The *Analytik* is where the substances newly arriving to the pharmacy are tested (*Ausgangsstoffprüfung*), as well as the medicines produced in the sterile laboratory and in the *Rezeptur* (*Defekturprüfung*). In the *Rezeptur* room, the production of the non-sterile medicines occurs, such as ointments, creams and solutions. These medicines can be divided into *Defekturen* or *Rezepturen*. When a ward asks for a specific galenic preparation, it is produced on a very small scale just for that ward, which is called a *Rezeptur*. When the production is made in bulk, for up to a maximum of 100 final products, it is called a *Defektur* and it becomes part of the pharmacy's stock. During the internship, I spent most of my time in the lab, either preparing some medications or working on the analytical part.

All the production processes are complemented by utilizing the software *Dr. Lennartz LaborProgramm für Apotheken*, in which we can create a batch number, check the expiration date and the important information about the substances present in the laboratory.

### **2.4 Visits to the wards**

During the course of my internship, I had the opportunity to visit some wards of the hospital while accompanying pharmacists or PTAs. Two times in a year, it is the PTAs and the pharmacists task to check the expiration dates and integrity of the different medications that are stored in the wards. Under this pretext, I had the opportunity to visit the intensive medicine ward, the central surgery and the dermatology clinic. This is a critical task to prevent the patients from receiving medicines that are not in the right conditions.

I have also had the chance to observe and assist some clinical pharmacists while visiting the specific wards assigned to each of them, according to their preferences and expertise in the different medications commonly used in each department. I visited the infectious diseases, gastroenterology and cardiology wards, and during those visits, I helped the pharmacist check the different medications a specific patient was taking. This is a crucial job, since there can be instances of a patient taking some medicines that interact with each other or that are not correctly chosen for their specific condition and when that occurs, the pharmacist must speak with the designated doctor who prescribed it to discuss any potential errors.<sup>8</sup>

### 3. Examples of developed activities

#### 3.1 *Analytica* (testing of a new substance) – *Pilocarpinum Hydrochloricum*

##### Contextualization:

Every week, a new substance batch to use in the galenic preparations arrives at the pharmacy, and it is necessary to make sure that the substance fulfills the quality standards, according to the European Pharmacopoeia.

Pilocarpine hydrochloride (or *Pilocarpinum Hydrochloricum*) is a substance used to produce pilocarpine eye drops, which are used for glaucoma and intraocular hypertension. Pilocarpine works by lowering the intraocular pressure, due to the contraction of the ciliary muscles and the improvement of the trabecular outflow of the aqueous humor.<sup>9</sup>

##### Development and intervention:

There is always a protocol (appendix 3) that accompanies these testings, which includes the characteristics analysis of the substance, the European Pharmacopoeia and DAC tests. The DAC (*Deutsche Arzneimittel-Codex*) is a German supplementary book with monographies that cannot be found in the European, German or Homeopathic Pharmacopoeia.<sup>10</sup> We have to choose between one of the two lists of tests and in the pilocarpine case, the DAC list was the one to be used.

Before starting the testing of every substance, there is the need to check if it is necessary to apply some extra security measures in the handling of it. In order to do so, the pharmacy has an Excel sheet with every substance that needs extra cautious measures when being used. In accordance with that sheet, the pharmacy has different colored stickers (blue, yellow, orange and red) to label the substances according to the necessary safety measure. The blue sticker means that the substance is dangerous for the eyes, making it necessary to use protective goggles. The yellow one is associated with a dermal risk, causing a need to use gloves while handling. The orange sticker means that there is an inhalation hazard, which means that it is necessary to use an FFP2 mask. The red sticker means that the substance has a carcinogenic, mutagenic and reprotoxic risk, which demands the use of every protective equipment. In the pilocarpine hydrochlorides case, there is the need for an orange sticker.

The first tests to be performed are the ones related to the characteristics, which entails checking the color, form and solubility of the substance. In the pilocarpine hydrochloride case, it had to be a white or colorless crystalline powder with hygroscopic characteristics. If those characteristics are checked, we can move on to the DAC tests: the melting temperature point test and the mixed melting point. To conduct both tests, we use a melting temperature machine that uses the visual detection capillary method. To perform the melting point test, we insert a glass capillary with a bit of substance inside that is heated until 3°C below the lowest temperature in the

protocol. In the case of pilocarpine hydrochloride, that temperature has to be 198°C, and when it is reached, we continue the heating of the capillary until the substance is fully melted, while carefully looking into the glass display. As soon as it starts melting, we check the concurrent temperature and confirm if it is in the range given in the protocol. Our pilocarpine hydrochloride melted at 201,5°C, which means that it was inside the given range of 201°C-205°C.

To do the mixed melting point test, we need to mix the pilocarpine hydrochloride with an identical reference sample, that had been tested in the past, in equal portions, and measure the melting point of it, also using the capillary method. If the temperature reached in this final test does not differ from the melting point temperature of 201,5°C from the initial test by more than 2°C, it means that both samples are the same substance and that it has been correctly checked. Since the mixed substances melted at 200,6°C, it means that the test was positive.

After every test is validated, according to the protocol, we can proceed to insert the results into the *Dr. Lennartz* program, after which we can print a protocol results page (a *Prüfprotokoll*) (appendix 4). This paper has all the necessary information about the substance and the tests we performed, such as the date and results, the expiration date and the batch number, amongst others. Another requirement is the attachment of the certificate of analysis that comes with the substance to the *Prüfprotokoll*. Using the same program, we have to print a label with the batch and expiration date information to label the substance in question. In the final step, the *Prüfprotokoll* needs to be signed off by a pharmacist who makes sure all the steps have been done correctly, before the substance can be used in the laboratory.

#### Conclusion:

The meticulous testing of new substances that arrive to the pharmacy is an essential process to ensure patient safety and therapeutic efficacy. Considering this, I have conducted a multitude of tests throughout the three months of my internship, and the knowledge I have acquired in organic, inorganic and analytical chemistry has proven to be important to enhance the quality of my work.

### **3.2 Defektur (galenic preparation in bulk) – Cignolin/Salicylvaseline**

#### Contextualization:

In German hospitals, it is a common practice to produce galenic formulations in the laboratory, mainly because some medicines are not available in the pharmaceutical industry as a finished product.<sup>11</sup> Most of the time, these are medications which do not have dedicated dosages for the children or the eldest, and also for patients with ocular, skin or other types of rare diseases.<sup>12</sup> Having this in mind, I will further explain in detail how a *Defektur* is prepared in this context, in particular a *Cignolin* ointment that I prepared many times over the course of my internship.

*Cignolin* (or dithranol or anthralin) is a substance used in the treatment of psoriasis, because of its inhibition effect on the hyperproliferation of keratinocytes and in the granulocytes function.<sup>13</sup> The anthralin formulation can be made in different concentrations to adapt it to the varying tolerance of the patients.

#### Development and intervention:

For the production of the anthralin in salicylic vaseline ointment, it is necessary to use anthralin, salicylic acid with white vaseline, liquid paraffin and vaseline, in accordance with the protocol (appendix 5) that accompanies the preparation.

Before the production of any galenic preparation, it is very important that the laboratory is sanitized and cleaned, which means that if the lab workbench has not been cleaned yet that day, cleaning it with 2-Propanol wipes is always the first task. After this, we have to check if the different substances have a correction factor and whether or not there is a hazard risk. Anthralin has blue, yellow and orange stickers, making it necessary to use protection goggles, gloves and an FFP2 mask while handling it. After this preparation, it is then possible to proceed following the according protocol, in this case starting with all the weighings.

To make this preparation and other ones during the course of the internship, I had to learn how to use the *TopiTec*. The *TopiTec* is an automatic mixing system, in which it is possible to change the velocity and time of the mixing, important factors to ensure the substances are perfectly mixed with the rest of the compounds of the ointment. There are a variety of different *TopiTec* mixing containers that can be used, according to the desired final product.<sup>14</sup> In the production of the anthralin ointment, the *TopiTec* is used twice, and the mixing is done in a *Defektdose*, which is the container used in bulk production. At first, I mixed every substance, except for the vaseline, for 5 minutes at 1000 rpm, adding this last substance afterwards and mixing the final product for another 10 minutes, at 1000 rpm as well. When the ointment was fully mixed, it was necessary to perform an in-process control, to make sure that it was homogeneous, yellow and free of agglomerates. It was then time to fill it into six 100g aluminum tubes and to close and label them using the *Dr. Lennartz* program. The label contained the formulation of the ointment, the production and expiration date, the batch number and the form of application, which, in the case of the anthralin ointment, is to be used in the affected skin. It is also a requirement to keep a tube with a bit of ointment (a *rückstellmuster*) in the lab, in case an anomaly occurs when used on a patient. Finally, an available PTA tested the galenic preparation to ensure that everything went according to the expectations. To finish the protocol, I had to write down the expiration date and the number of produced tubes, and to attach the same label used for the tubes. At the end of the

preparation, a pharmacist had to check for any potential errors before the ointment could be sent to the storage room.

#### Conclusion:

During this procedure, I was able to apply some of the knowledge I acquired in pharmaceutical technology over the years of my studies. Furthermore, being able to prepare galenic preparations all by myself was important to gain some independence and I consider it essential for my future as a pharmacist, since I now have the awareness of how to behave correctly in a hospital laboratory context. It is also noteworthy that these formulations are not done in a hospital context in every country, and I now view it as a significant procedure for the patients to be able to be better addressed.

### **3.3 Ophthalmic Excel Sheet**

#### Contextualization:

In Germany, pharmacists work in cooperation with the different hospital staff, maintaining contact with the nurses and doctors of the different wards. For the last month of internship, I was asked to work on an excel sheet to deliver to the ophthalmic ward about the expiration date of the different eye products they have available in the hospital after they have been opened. This was an important task, because at times, the nurses could get confused with the amount of eye products that were open at the same time. To make their work easier in that regard, we helped them out by providing them with an excel sheet containing all the necessary data.

#### Development and intervention:

To carry out this excel sheet (appendix 6), I had to begin with researching the different eye medications that were available in the pharmacy and in order to do so, I used the *AiDKlinik* program. The *AiDKlinik* is a drug information system used in Germany, that contains all the information needed about every pharmaceutical product, such as the dosages, drug effects, photos of the pills, storage information, amongst others.<sup>15</sup> Using that program, I then had to check whether the given product was an ointment, eye drops, or another form, as well as the different active substances. For some of them, the program already had the information about the expiration date after opening, but for the other ones, I had to go into the storage room to collect them and check whether or not the expiration date is written on the packaging. In the cases it was not, I conducted extensive internet research until I could find every one of them.

I wrote the brand name (*Handelsname*) of the eye product into the excel sheet, as well as their active substance (*Wirkstoff*), the dosage (*Stärke*), the pharmaceutical form (*Darreichungsform*), the expiration date after opening (*Haltbarkeit nach Anbruch*) and also if they

needed to be stored in the fridge. The expiration date can range between days and months and there is also a difference depending on whether it is in a pack of single doses or not.

#### Conclusion:

The development of this expiration date excel sheet for ophthalmic products represented a significant contribution to the medication management of the hospital, reducing not only the potential for errors but also relieving the nurses and making it ultimately safer for the patients. Besides that, it was also interesting getting to know a bit more about the different eye products available in the KliLu, and being able to compare them with the ones we have in Portugal.

### **3.4 Biktarvy Individual medication preparation – *Blistern (Auseinzeln von Tabletten in Mehrdosenbehältnissen)***

#### Contextualization:

Some of the medicines that exist in the pharmacy cannot be sent to the wards in the regular way, compared to most of the other medications. When pills come in a jar and not in a blister package, for hygienic reasons, the wards have to throw them away after the patient who started to take those pills in the hospital leaves. For that reason, instead of sending the whole jar to the ward, the pharmacy prepares the medication individually in a multi-dose form for the specific patient. This is a very common practice with anti-HIV drugs, because it is likely that the patient will not stay in the hospital until the end of the tablets jar. As these medications can be very expensive, it is also not desirable for the hospital to dispose of them after every patient that did not finish the container. In the example shown, the drug to be blistered was Biktarvy, a medicine containing 50 mg of Bictegravir, 200 mg of Emtricitabine and 25 mg of Tenofovir for the treatment of adults infected with HIV-1.<sup>16</sup>

#### Development and intervention:

There is a protocol (appendix 7) to follow in the production of these individual preparations, of which the first part is performed by the pharmacists and the second by the PTAs. After that, a pharmacist must check again if every step was made according to the protocol. My job during this process was to perform the PTAs part of the protocol. At first, I had to check if the batch and expiration date written into the protocol was correct. Then I had to fill the individual blister according to the doctor's order. After the filling, I wrote the day on which each pill had to be taken and whether it had to be in the morning, afternoon or night (appendix 8).

Finally, I had to print a label using the *Dr. Lennartz* program, for the *Blistern*, which had to contain the medicine identification, the date of production, the patient and ward data, the duration of the treatment, and after which date the patient should stop taking the medicine, in this case

being one week after the end of the treatment. The label also contains the batch number of that specific *Blistern* and the expiration date of the Biktarvy. There is also a secondary label, indicating that the remaining pills must be brought back to the pharmacy (appendix 9). At the end of the procedure, we always had to write the remaining number of pills and also the opening date onto the jar in case it had been newly opened. Finally, it is necessary to bring the *Blistern*, the protocol and the remaining pills to the assigned pharmacist.

Conclusion:

I considered this task an important one, not just for the economic aspect of it but also in terms of sustainability, because there is no need to throw away the pills that have not been taken by the patient. It is also important in some specific cases where a patient is taking two or more special medications at the same time, making the nurse's job a little easier.

## SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

### 1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Martins, em Chaves, de 22 de abril a 26 de julho. A Farmácia Martins é uma farmácia histórica no concelho de Chaves, e está aberta de segunda-feira a sexta-feira das 8h30 às 19h, aos sábados das 9h às 13h e de 11 em 11 dias aberta em Serviço Permanente. Geralmente o meu horário realizado durante o estágio foi das 9h às 17h.

A cidade de Chaves fica no interior do país, sendo marcada por uma média-alta percentagem de idosos residentes no concelho. Como tal, uma grande parte dos utentes encontram-se na faixa etária mais envelhecida, mas apesar disso todos os dias há utentes de todas as diferentes gerações e, visto ser uma cidade termal junto à fronteira com Espanha, esporadicamente turistas dirigem-se à farmácia para receber aconselhamento farmacêutico.

Ao longo dos 3 meses que passei na Farmácia Martins, fui acompanhada diariamente pela Diretora Técnica (DT), a Dra. Liliana Araújo, tendo sido também muito bem recebida e incluída pelo resto da equipa de 8 pessoas que compõem a farmácia, 3 farmacêuticos (a DT, o proprietário e a farmacêutica adjunta) e 5 técnicos auxiliares de farmácia.

Na parte exterior da farmácia, encontra-se uma cruz verde iluminada onde rotativamente vão passando as horas e a temperatura local. Esta possui 2 portas de entrada, para facilitar o acesso, sendo que numa delas se encontra o horário de funcionamento e informações relativas à farmácia de serviço. Possui também 5 montras iluminadas, na qual de acordo com a sazonalidade, se expõem diferentes produtos, publicidades e promoções.

No interior, a farmácia divide-se em 2 andares, sendo que é no rés-do-chão que se encontram os 5 balcões de atendimento ao público, a área de arrumação dos medicamentos e as instalações sanitárias. O *backoffice* localiza-se também neste piso, constituindo-se pela área de receção de encomendas, um pequeno laboratório para a preparação de alguns medicamentos manipulados e ainda um computador de apoio ao balcão. Ainda neste piso encontra-se o gabinete de apoio ao utente, na qual se realizam os diferentes serviços disponibilizados pela farmácia, como a determinação de alguns parâmetros bioquímicos e fisiológicos, a administração de medicamentos injetáveis e vacinas, bem como a realização de testes rápidos para Sars-CoV-2. Uma vez por mês há também uma consulta de podologia neste mesmo gabinete. No 1º andar encontra-se o gabinete da direção técnica da farmácia, a área dos produtos de uso veterinário e o armazém de produtos em *stock*. A Farmácia Martins trabalha com o *software* Sifarma Módulo de Atendimento (MA) e também com o Sifarma 2000 na realização de todas as tarefas diárias.

## 2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 estão listadas as principais atividades desenvolvidas ao longo dos 3 meses do meu estágio na Farmácia Martins.

**Tabela 2** – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Martins

| Atividades desenvolvidas                               | Abril | Maio | Junho | Julho |
|--------------------------------------------------------|-------|------|-------|-------|
| Receção e conferência de encomendas                    |       | X    | X     | X     |
| Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde      | X     | X    | X     | X     |
| Marcação de preços                                     |       |      | X     | X     |
| Atendimento com supervisão                             |       | X    |       |       |
| Atendimento autónomo                                   |       |      | X     | X     |
| Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos  |       | X    | X     | X     |
| Gestão de reservas                                     |       | X    | X     | X     |
| Controlo de prazos de validade e stocks                |       |      | X     | X     |
| Preparação da recolha Valormed                         | X     | X    | X     | X     |
| Observação do processamento do receituário e faturação | X     | X    | X     | X     |
| Controlo e gestão de medicamentos psicotrópicos        |       |      |       | X     |
| Preparação de medicamentos manipulados                 |       |      | X     | X     |
| Atividades 1, 2, 3 e 4                                 |       | X    | X     | X     |
| Temas de desenvolvimento 1 e 2                         |       |      | X     | X     |
| Participação em formações                              | X     |      | X     | X     |
| Verificação de produtos sem consumo                    |       |      |       | X     |

Nas primeiras semanas de estágio, realizei maioritariamente tarefas relacionadas com o *backoffice*, nomeadamente o armazenamento dos produtos que chegam nas encomendas, bem como a reposição de *stock* e a preparação da recolha de contentores da Valormed. Além disto, logo nas primeiras semanas observei alguns atendimentos e iniciei a aprendizagem relativa ao processamento do receituário e faturação.

Ao longo de todo o estágio, a receção das encomendas duas vezes por dia foi uma tarefa realizada bastantes vezes por mim, e considero que foi uma mais valia para um melhor conhecimento dos produtos comercializados na farmácia e para perceber ainda quais os produtos com maior rotatividade ao longo dos dias. Na Farmácia Martins a receção das encomendas é realizada ainda no Sifarma 2000, no entanto é das poucas tarefas realizadas neste *software*. A

reposição de *stock*, bem como o armazenamento das encomendas, é feito de acordo com o princípio “*first in, first out*”, de modo a que os primeiros produtos a serem adquiridos pela farmácia, sejam os primeiros a ser dispensados ao utente, de acordo também com os prazos de validade.

O atendimento ao público, com e sem supervisão, foi uma das funções na qual senti um maior impacto positivo nos meus conhecimentos a aplicar como futura farmacêutica. Apesar do contacto com o público sem acompanhamento ter sido um pouco tardio, considero que a observação de aconselhamentos e indicações farmacêuticas foi essencial no desenvolvimento da minha aprendizagem, o que me permitiu proporcionar um melhor atendimento aos utentes da farmácia. Não obstante, mesmo quando já a realizar atendimento sozinha, a equipa da farmácia sempre se dispôs a ajudar nas situações de atendimento mais complexas. Adicionalmente, melhorei as minhas aptidões relativamente ao aconselhamento de produtos cosméticos e de dispositivos médicos. Com o iniciar do atendimento ao público, surgiu também a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tendo tido a oportunidade de medir a pressão arterial sistólica, diastólica e batimentos cardíacos por minuto, com recurso a um tensiómetro de braço, bem como os valores da glicemia e do colesterol total capilares.

Além do atendimento no horário habitual do estágio, estive presente ocasionalmente em alguns dias em que a farmácia esteve de serviço de modo a poder observar qual a diferença entre ambos os contextos. De modo geral, durante o horário de serviço, os atendimentos eram mais simplificados, sem a necessidade de aviar prescrições longas e demoradas, sendo que na sua maioria os utentes provinham da urgência hospitalar ou procuravam um aconselhamento farmacêutico não complicado.

Nos últimos dois meses, uma tarefa importante e realizada esporadicamente foi o controlo dos prazos de validade. Geralmente na farmácia Martins, cerca de 4 meses antes do fim do prazo de validade, começam-se a marcar os produtos de modo a tentarem ser vendidos mais rápido. Além disto, no mês anterior ao fim do prazo, os produtos não vendidos são retirados de venda e devolvidos. Ainda neste espaço de tempo, houve a oportunidade de produzir alguns medicamentos manipulados simples, maioritariamente à base de cremes, pomadas e soluções de fácil preparação.

Nas últimas semanas, surgiu a oportunidade de auxiliar a DT na verificação dos produtos sem rotatividade no último ano na farmácia, de modo a avaliar quais as estratégias com maior eficácia para os tornar mais apelativos para o respetivo público-alvo.

Paralelamente com o estágio em si, além da participação em algumas formações, tanto presencialmente na farmácia como *online*, foram ainda realizadas as atividades e temas descritos nos seguintes pontos.

### **3. Exemplos de atividades desenvolvidas**

#### **3.1 Dinamização de informação sobre medicação com potencial fotossensibilizante**

##### Contextualização:

Devido à realização do estágio maioritariamente nos meses de verão, e com a chegada do calor, considerou-se importante a realização de um panfleto (anexo 10) para entregar à população aquando da compra de medicamentos com potencial fotossensibilizante. A informação contida neste panfleto, com um aprofundamento da mesma, foi ainda dada como formação à equipa da farmácia.

##### Desenvolvimento:

Inicialmente, procedi a uma pesquisa sobre o que consiste a fotossensibilização causada por medicamentos, tendo constatado que esta se desenvolve quando um medicamento sofre fotoativação ao interagir com a luz ultravioleta (UV) que incide sobre a pele, sendo que esta fotossensibilização pode ser de dois tipos: fototóxica e fotoalérgica.<sup>17</sup> Em ambos os casos, as manifestações (maioritariamente cutâneas) podem variar entre uma simples comichão e um escaldão mais grave na zona exposta ao sol.<sup>18</sup>

A fototoxicidade é a reação mais frequente de ocorrer, e depende da quantidade de luz UV que foi absorvida, podendo afetar qualquer pessoa. Quando um medicamento com potencial fotossensibilizante reage com a luz UV, pode ocorrer uma reação química dependente de oxigénio responsável pelo dano às células da pele. Nesta, os sintomas são muito semelhantes com os de uma queimadura solar agravada, com edema, prurido, ardor e eritema. Estes sintomas usualmente aparecem minutos ou horas após a exposição solar.<sup>18</sup>

A fotoalergia é uma reação imunológica e apenas pode aparecer após uma sensibilização repetida à luz solar bem como ao medicamento, não acometendo então qualquer indivíduo. Os sintomas desta são muito semelhantes aos de uma dermatite eczematosa, causando vermelhidão, prurido, bolhas e descamação, e aparece após um ou mais dias da exposição solar.<sup>18</sup>

É especialmente importante ter cuidados acrescidos na toma dessas medicações no caso de uma longa exposição solar, depilação a laser e uso de solário.<sup>19</sup> Os cuidados consistem maioritariamente na aplicação de protetor solar com fator de proteção (SPF) 50+ e o uso de roupas que funcionem como um filtro solar.<sup>18</sup>

Na maioria dos casos, a interrupção do tratamento melhora os sintomas da reação ao sol, no entanto, em casos mais graves, por vezes é necessário o tratamento tópico ou sistémico com corticosteróides ou imunossupressores.<sup>18</sup>

Procedi também à realização de um documento informativo (anexo 11) onde estão listados os medicamentos com potencial de causar fotossensibilidade para entregar aos colaboradores da

farmácia, dentro dos quais se destacam os antibióticos da classe das tetraciclinas, o voriconazol, o naproxeno e a isotretinoína como sendo dos maiores causadores destas reações.<sup>18</sup>

É ainda importante salientar a importância de informar a população que, mesmo que nunca tenham tido uma reação no passado, não significa que a mesma não possa ocorrer no futuro, sendo sempre necessário manter um cuidado acrescido.

#### Conclusão:

É essencial informar a população sobre os riscos que existem na toma de medicamentos, e sendo a fotossensibilização um assunto muitas vezes esquecido na explicação dos possíveis efeitos adversos, este panfleto tentou colmatar essa pequena falha pela parte da farmácia.

### **3.2 Aconselhamento farmacêutico sobre a paragem da menstruação**

#### Contextualização:

No atendimento na farmácia comunitária há por vezes pedidos pela parte dos utentes que não conseguem ser respondidos, no entanto podemos tentar dar ainda assim o nosso melhor aconselhamento e indicação em relação ao pedido feito. Como um desses exemplos, veio à farmácia uma utente com o intuito de comprar um medicamento denominado de Primosiston®.

#### Desenvolvimento:

O nome do medicamento pedido não foi reconhecido, e como tal fiz uma pesquisa no *software* Sifarma MA para ver se o mesmo existia na farmácia, não tendo obtido resultados. Foi então realizada uma procura no Google para averiguar qual medicamento seria o requisitado. Encontrei que o Primosiston® é um medicamento comercializado no Brasil, maioritariamente com o intuito de interromper ou atrasar a menstruação.<sup>20</sup> Questionei a utente sobre qual era o seu intuito com a compra do medicamento e ela indicou que iria de férias e queria certificar-se que não iria estar no período menstrual durante esses dias. Apesar de ter a ideia de que em Portugal não se comercializam produtos para interromper a menstruação, analisei na mesma quais as substâncias ativas presentes no Primosiston®. O Primosiston® é constituído por 2 mg de acetato de noretisterona e 0,01 mg de etinilestradiol.<sup>21</sup> Com essa informação, fiz uma nova pesquisa no Infomed usando como substância de pesquisa a noretisterona, não tendo obtido resultados de medicamentos que juntassem essa substância com o etinilestradiol. Após este resultado, achei melhor confirmar com a DT sobre a existência de medicamentos com o objetivo pretendido pela utente, tendo ela indicado que estes não são comercializados em Portugal e que o melhor seria explicar o mesmo à utente, bem como as opções disponíveis para tentar colmatar aquele problema.

Neste momento, em Portugal, a única maneira de interromper ou atrasar a menstruação é através da utilização de métodos contraceptivos hormonais combinados com estrogénios e progestativos. Dentro destes incluem-se a pílula contraceptiva oral combinada, os selos ou adesivos

transdérmicos e o anel vaginal. A toma/uso de forma contínua destes métodos leva então à supressão menstrual desejada, no entanto implica que isto seja discutido com um médico.<sup>22</sup> Com isto em mente, questionou-se a utente se esta não utilizava nenhum dos métodos listados, tendo ela indicado que não. Como tal, indicamos-lhe que o melhor seria ela consultar um médico para ser avaliada a possibilidade de iniciar o uso de um dos métodos contraceptivos enumerados, explicando-lhe, no entanto, que os mesmos têm riscos associados, não devendo ser iniciados apenas com o intuito de não ter período menstrual. Sugeriu-se ainda à utente que o melhor seria ela levar consigo tampões para as férias, de modo a conseguir aproveitar da melhor forma as mesmas.

#### Conclusão:

A supressão menstrual, quando não relacionada com motivos que coloquem em risco a saúde da mulher, pode ter vários riscos associados, e como tal medicamentos exclusivamente com esse intuito não são comercializados em Portugal. Apesar disso, o mesmo efeito pode ser atingido com o uso de métodos contraceptivos hormonais, no entanto, como mencionado anteriormente, não devem ser iniciados apenas com esse intuito em mente.

O aconselhamento farmacêutico deve ser feito de modo a ajudar o utente da melhor forma possível, aconselhando-o em relação às informações pertinentes sobre a questão que o levou à farmácia, ainda que por vezes isso signifique que o mesmo saia da farmácia sem ter adquirido nenhum produto.

### **3.3 Preparação de medicamento manipulado para uso em fisioterapia**

#### Contextualização:

Na Farmácia Martins, apesar de pouco frequente, ainda se preparam alguns medicamentos manipulados simples, especialmente para uso em centros de fisioterapia. A solução de salicilato de sódio a 20% foi um medicamento manipulado que preparei no estágio para esse uso. O salicilato de sódio é uma substância usada como analgésico no método fisioterápico da iontoforese, na qual ocorre a penetração da substância medicamentosa pela ação de correntes elétricas.<sup>23</sup>

#### Desenvolvimento:

A produção de medicamentos manipulados é sempre acompanhada pela sua devida ficha de preparação, devendo esta ser preenchida ao longo de todo o procedimento. Para a realização da solução de salicilato de sódio a 20% apenas são necessários água purificada e salicilato de sódio. Comecei por pesar 2 gramas de salicilato de sódio, em balança analítica, passando essa quantidade para um gobelé de 1 litro. Adicionei depois um pouco de água purificada, misturando com uma vareta até a dissolução completa do pó. Quando o pó se encontrou totalmente dissolvido, completei o volume de 1 litro com a mesma água purificada. Fiz ainda a verificação da solução, sendo que deveria ser transparente, com aspeto homogéneo e incolor, estando esses resultados

corretos e verificados. Finalmente, acondicionei a solução final na garrafa que iria ser entregue ao utente.

Foi também necessário preencher uma etiqueta com as informações do manipulado, nomeadamente a data de preparação, o prazo de validade e as condições de conservação. No caso, a solução de salicilato de sódio tem um prazo de validade de 6 meses e tem de ser mantida à temperatura ambiente e num ambiente seco.

No final, tem de ser calculado o preço de venda do manipulado (anexo 12). Para o cálculo do mesmo é necessária a consulta do livro “Medicamentos Manipulados” da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (ou Infarmed) para um melhor entendimento de como o mesmo é feito. O cálculo baseia-se no valor dos honorários, das matérias-primas e dos materiais de embalagem. O cálculo do valor das matérias-primas é realizado através da multiplicação do preço da quantidade unitária de matéria-prima, sem o valor do IVA, pela quantidade utilizada e finalmente por um fator que depende da unidade máxima de quantidade utilizada. O valor dos honorários é baseado num fator F fixo, que é atualizado anualmente e divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística, sendo que no presente ano o valor é 4,98. O valor da embalagem é calculado pela multiplicação do fator 1,2 pelo preço da embalagem. Os preços, tanto das matérias-primas como da embalagem, foram confirmados no *software* Sifarma 2000. Finalmente, o preço final de venda ao público é o resultado da soma dos 3 valores mencionados, multiplicada pelo fator 1,3, à qual se adiciona ainda o valor do IVA, que no caso é 6%. O preço de venda ao público calculado do medicamento manipulado em questão deu um total de 49,36€.<sup>24</sup>

No final, a ficha de preparação deve ser revista pelo supervisor (no caso, a DT), que deve certificar que tudo se encontrou corretamente realizado para a posterior venda do manipulado.

#### Conclusão:

A preparação de medicamentos manipulados foi importante para lembrar alguns conhecimentos aprendidos nas unidades curriculares de tecnologia farmacêutica, especialmente a técnica de espatulação utilizada frequentemente na preparação de outras fórmulas galénicas durante o estágio. Apesar deste tipo de manipulação já não ser tão usual como antigamente, continua a ser uma tarefa importante de realizar em contexto de farmácia comunitária, considerando que a realização da mesma contribuiu para um melhor futuro enquanto farmacêutica.

### **3.4 Aconselhamento de produtos farmacêuticos similares**

#### Contextualização:

A cidade de Chaves durante os meses de Verão tem uma alta presença de população emigrante que vem passar férias, e como tal a Farmácia Martins tem uma elevada afluência de

peessoas para adquirir produtos farmacêuticos que costumam comprar no país onde vivem, mas que muitas vezes não são comercializados em Portugal. No caso descrito em seguida, uma senhora que vive no Luxemburgo dirigiu-se à farmácia para adquirir Vomex-A® e Uri-cran Forte®.

#### Desenvolvimento:

Comecei por procurar ambos os produtos pedidos no Sifarma MA, não tendo obtido nenhum resultado. Efetuei então uma pesquisa no Google para entender quais os efeitos dos produtos pretendidos de modo a tentar encontrar uma possível substituição para os mesmos. Surgiu que o Vomex-A® é um medicamento à base de dimenidrinato que é uma substância utilizada pelas suas propriedades antieméticas e antivertiginosas.<sup>25</sup> Questionei a utente sobre qual o uso pretendido com a toma do mesmo medicamento, tendo ela indicado que seria para não enjoar numa viagem de carro. Na farmácia Martins é frequente a venda do Viabom® para esse mesmo efeito, e sendo ele composto também pelo dimenidrinato recomendei-o à utente como substituição do Vomex-A®. Indiquei-lhe ainda que o deveria tomar 30 minutos antes de iniciar a viagem, de modo a prevenir o enjoo por movimento.

O Uri-Cran Forte® surgiu como um dispositivo médico com o objetivo de controlar e prevenir infeções e cistites urinárias, constituído por xiloglucano, gelose, hibisco e própolis.<sup>26</sup> Inquiri à utente se poderia ser feita uma troca por um suplemento alimentar com um efeito semelhante, tendo ela indicado que sim. Realizei então uma procura sobre quais os suplementos disponíveis em *stock* na farmácia com efeito ao nível do trato urinário. Estavam então disponíveis o suplemento Gut4 Mulher® e o Uricoli®, sendo que este último era mais semelhante em termos de composição com o Uri-Cran Forte®.

O Uricoli® é um suplemento alimentar composto por Cranbe'Clear, D-Manose e própolis, sendo utilizado para manutenção do bem-estar do trato urinário, podendo ser usado como adjuvante de antibioterapia no caso de uma cistite ou ainda como profilaxia.<sup>27</sup> Devido à presença do própolis e aos usos mencionados, considerou-se a opção mais semelhante com o produto pedido pela utente. Instruí a utente que a mesma deveria tomar 2 cápsulas por dia, durante 10 dias no mínimo, tal como indicado no produto.

#### Conclusão:

Muitas vezes não há na farmácia os produtos desejados pelos utentes, e nesses casos é necessário agir rapidamente de modo a encontrar uma alternativa para os mesmos, de modo a conseguir servir o consumidor da melhor forma.

## **PARTE 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – Hipotireoidismo e tratamento com levotiroxina sódica em alta dosagem: quais as possíveis razões?**

#### **1. Enquadramento**

As patologias da tireoide afetam uma parte significativa da população mundial, estimando-se que cerca de 10% da população portuguesa sofre de uma destas condições. Entre elas, o hipotireoidismo é uma das mais prevalentes, resultando numa elevada procura por parte da população nas farmácias para a aquisição de medicamentos destinados ao seu tratamento e controlo.<sup>28</sup>

O hipotireoidismo é uma doença causada pela produção insuficiente de hormonas tireoideas, com uma prevalência de cerca de 5% na Europa e mais comum no sexo feminino, sendo que a falta de hormonas pode ser repostada com a toma de levotiroxina sódica (LT4).<sup>29, 30</sup> Geralmente esta reposição é conseguida com doses de LT4 de 1,6 a 1,8 µg/kg/dia, e em casos especiais de 2 a 2,1 µg/kg/dia, no entanto há casos na qual com estas doses não se atinge o nível de TSH desejado, sendo necessário aumentar a dose de levotiroxina tomada.<sup>30</sup> O hipotireoidismo pode ser considerado refratário à levotiroxina quando os sintomas se mantêm com doses de LT4 acima de 1,9 µg/kg/dia. Nestes casos pode ser necessário aumentar a dose de LT4, o que não é desejável devido aos efeitos adversos que podem ocorrer, sendo preciso avaliar as causas possíveis para este hipotireoidismo refratário.<sup>31</sup> Assim, várias das razões serão abordadas e detalhadas ao longo do desenvolvimento do tema.

#### **2. Hipotireoidismo**

##### **2.1 Tipos de hipotireoidismo e causas**

**Hipotireoidismo primário** – é causado por uma diminuição da produção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela tireoide, com consequente aumento da produção da hormona estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise. Geralmente resulta de uma tireoidite autoimune (ou de Hashimoto), mas pode ser também causado pelo tratamento excessivo de hipertireoidismo, cirurgia à tireoide, radioterapia, e alguns medicamentos e doenças.<sup>32, 33</sup>

**Hipotireoidismo secundário ou central** – é causado por uma menor produção de hormona libertadora de tireotrofina pelo hipotálamo, ou de TSH pela hipófise.<sup>32</sup> Causa uma diminuição dos níveis de TSH e de T4 livre, mas raramente pode haver um pequeno aumento da TSH. O mais comum é resultar da presença de adenomas pituitários, mas pode ainda ser causado por Síndrome de Sheehan, radiação e doenças infiltrativas.<sup>34</sup>

**Hipotiroidismo subclínico** – ocorre quando há uma elevação dos níveis de TSH, mas com níveis normais de T4 livre, não havendo praticamente a presença de sintomas sugestivos de hipotiroidismo. É também causado maioritariamente por uma tiroidite de Hashimoto, e pode eventualmente progredir para um hipotiroidismo clínico.<sup>33</sup>

**Hipotiroidismo gestacional** – a gravidez provoca uma maior produção de hormonas tiroideias e uma maior necessidade de iodo, levando isto a um *stress* ao nível da tiroide. Neste período, o mais comum é o desenvolvimento de um hipotiroidismo subclínico, porém também se pode diagnosticar um hipotiroidismo primário (de acordo com os valores de referência populacionais e de acordo com o trimestre).<sup>35</sup>

A tiroidite de Hashimoto é uma disfunção autoimune na qual o próprio sistema imune ataca a tiroide, levando a que esta deixe de produzir hormonas devido a uma inflamação.<sup>29</sup> Esta tiroidite pode ter como causa um excesso de iodo, que apesar de ser um micronutriente importante na síntese de hormonas tiroideias, pode afetar a indução e modulação de uma tiroidite autoimune.<sup>36</sup>

O hipotiroidismo secundário não deve ser tratado com a administração de levotiroxina sódica, até haver provas de que há uma secreção apropriada de cortisol, devido ao risco de poder provocar uma crise suprarrenal. Em consequência disto, este tema irá focar-se mais no hipotiroidismo primário, a partir dos próximos pontos.<sup>32</sup>

## **2.2 Sintomas e sinais sugestivos de hipotiroidismo primário**

Inicialmente, os sintomas mais comuns são a retenção de líquidos, acompanhada de inchaço, fadiga, letargia, aumento de peso, pele seca, queda de cabelo e menor tolerância ao frio. Apesar disto, os sintomas variam muito de pessoa para pessoa, sendo na sua grande maioria inespecíficos.<sup>32, 34</sup>

Todos os sistemas do corpo humano são afetados pelo hipotiroidismo, porém devido aos sintomas que provoca no sistema cardiovascular este tem sido o mais estudado. Frequentemente os pacientes com hipotiroidismo apresentam um aumento da resistência vascular, diminuição do débito cardíaco, hipertensão e dislipidemia.<sup>34</sup>

## **2.3 Diagnóstico de hipotiroidismo primário**

O hipotiroidismo primário é diagnosticado através de uma análise sanguínea para detetar os valores da concentração de TSH e o nível de T4 livre. Neste caso, os valores de TSH encontram-se elevados em relação aos valores de referência (0,4-4,0 mUI/ml) e os de T4 livre baixos.<sup>30</sup> Além disso, de modo a detetar se a causa é uma tiroidite autoimune, deve ainda ser feita uma pesquisa de anticorpos antitiroideos (antiperoxidase e/ou antitiroglobulina), que no caso de ser positiva indica que se trata de um hipotiroidismo com origem autoimune.<sup>37</sup> Pode ainda ser necessária a realização de uma ecografia da tiroide para verificar se há a presença de nódulos tiroideos.<sup>38</sup>

## 2.4 Tratamento do hipotireoidismo

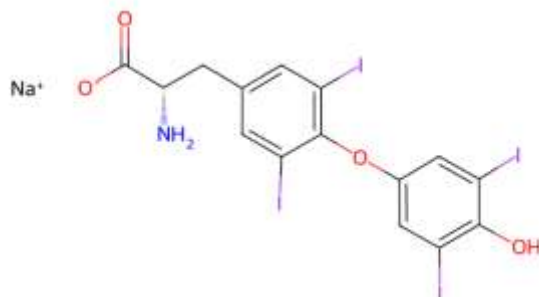
Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo, o tratamento mais aconselhável é a toma de LT4, cuja dosagem tem de ser ajustada de acordo com a idade, índice de massa corporal (IMC) e a presença de comorbilidades do paciente, bem como com os valores de TSH e T4 livre. O propósito do tratamento é recuperar um estado de eutireoidismo. Geralmente inicia-se o tratamento com uma dose baixa de LT4, que tem de ser ajustada a cada 6 semanas, sendo necessária a repetição de análises ao sangue até se chegar à dose de manutenção, sendo que a dose utilizada deve ser a mínima possível para atingir níveis normais de TSH. Normalmente, a dose de manutenção é de 75 a 150 mcg por dia. Quando esta dosagem é determinada, deve ser feita uma reavaliação a cada 6 meses ou 1 ano, com novas colheitas sanguíneas.<sup>32</sup> Geralmente o hipotireoidismo é uma doença crónica, sendo necessário o tratamento e seguimento para o resto da vida.<sup>33</sup>

Em alguns casos, poderia ser necessário equacionar um tratamento combinado de T3 com T4, no entanto ainda não há estudos suficientes que confirmem que isto seja vantajoso e além disto a T3 não é comercializada em Portugal. Por esse motivo, em casos específicos de dificuldade de manutenção de eutireoidismo, por exemplo em pacientes com baixa produção endógena de T3, é fundamental a referência a um centro especializado em endocrinologia.<sup>30</sup>

## 3. Levotiroxina sódica

### 3.1 Contextualização da levotiroxina sódica

A levotiroxina sódica (figura 1) é o sal pentahidratado do isómero levógiro da T4, sendo tomada para repor os níveis desta hormona em contexto de doenças tiroideias.<sup>39, 40</sup> As hormonas tiroideias partilham a presença de um núcleo de tirosina, sendo que a T4 é caracterizada pela existência de quatro substitutos de iodo e um grupo hidroxilo no núcleo. A T4 pode estar ionizada de quatro formas diferentes, dependendo do pH.<sup>41</sup>



**Figura 1** – Estrutura química 2D da levotiroxina sódica<sup>42</sup>

Em Portugal, neste momento, esta substância é comercializada na forma de comprimidos, tendo como nomes comerciais Eutirox® e Letter® além dos demais genéricos. A quantidade de levotiroxina sódica varia entre os 0,025 mg e os 0,2 mg.<sup>43</sup>

### **3.2 Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas**

Ao nível da sua farmacodinâmica, a LT4 atua de forma idêntica à T4, e como tal aumenta a taxa metabólica de todas as células, diminuindo a produção de TSH pela glândula pituitária e convertendo-se nos tecidos periféricos a T3, a hormona ativa.<sup>39</sup>

Em termos farmacocinéticos, a LT4 administrada oralmente é maioritariamente absorvida ao nível do jejuno e íleo superior.<sup>39</sup> A LT4 tem uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, mas devido a esta não ser uma ligação covalente, há uma constante conversão entre hormona livre e ligada.<sup>44</sup> Visto que ela é metabolizada a T3, tanto nessa forma como na forma de T4, vai sendo degradada pelo fígado, sendo ultimamente eliminada predominantemente na urina e em menor porção nas fezes.<sup>39</sup> Após ser ingerida, a ação inicia-se após 3 a 5 dias, tendo um tempo de semi-vida de cerca de 9 a 10 dias no caso do hipotireoidismo.<sup>44</sup>

### **3.3 Contraindicações e advertências**

A levotiroxina pode ser tomada pela maioria dos adultos e crianças, no entanto é contraindicada em algumas situações, das quais a existência de sensibilidade à LT4, problemas de saúde relacionados com as glândulas adrenais, insuficiência hipofisária e de tireotoxicose (tiroide reativa que produz demasiadas hormonas). É ainda desaconselhada a sua toma quando há presença de patologias do coração, como enfarte agudo do miocárdio, angina ou miocardite aguda. Caso o paciente tenha diabetes, a dosagem poderá ter de ser ajustada, já que existe a possibilidade da LT4 aumentar os valores de glicemia sanguínea.<sup>44, 45</sup>

### **3.4 Efeitos secundários**

Geralmente os efeitos adversos provenientes da toma de levotiroxina derivam de uma sobredosagem que provoca sintomas característicos de hipertireoidismo. As reações mais comuns são a taquicardia, fraqueza muscular, cefaleias, náuseas, insónia, perda de peso, diarreia, câibras, tremor e sudorese. No caso de algum efeito secundário se tornar presente, deve-se reduzir ou até suspender o tratamento com a LT4, devendo ser consultado um endocrinologista para avaliar adequadamente a situação.<sup>44, 45</sup>

## **4. Razões para o tratamento com levotiroxina sódica em alta dose**

### **4.1 Jejum e falta de aderência**

A levotiroxina sódica para exercer o efeito pretendido tem de ser tomada em jejum, pelo menos 30 a 60 minutos antes da primeira refeição. Apesar da sua absorção ocorrer maioritariamente a nível intestinal, é importante a presença do ácido no estômago para a sua dissolução, sendo por isso necessário o jejum. Muitas vezes os pacientes com hipotireoidismo têm dificuldade em aderir à terapêutica, não tomando a medicação no tempo de jejum suposto, levando isso a uma menor

absorção da LT4, e consequentemente a resultados laboratoriais que indicam uma necessidade de uma maior dosagem do medicamento.<sup>30</sup> Nestes casos, pode ser recomendada a toma da LT4 antes de ir dormir, pelo menos 3 horas após a última refeição, sendo tão efetiva como a toma em jejum.<sup>46</sup>

#### **4.2 Interação com outros medicamentos**

Há vários medicamentos que podem interagir com a levotiroxina sódica, levando a uma diminuição do efeito pretendido, tendo como consequência uma necessidade de aumentar a dose necessária para manter o eutiroidismo.

Há medicamentos que diminuem a absorção da LT4, como por exemplo os inibidores da bomba de prótons (IBP), o sucralfato, o orlistato, o sevelâmero, os sais de alumínio e os sequestradores de sais biliares (como a colestiramina e o colestipol). Os IBP e os sais de alumínio aumentam o pH gástrico, e como tal provocam uma diminuída absorção de LT4, que é geralmente potenciada na presença de um pH mais ácido. Os fármacos que contêm estrogénios também interferem com a LT4 dado que aumentam as proteínas de transporte das hormonas tiroideias, com consequente diminuição da T4 e T3 livres. A levotiroxina deve ser tomada 3 a 4 horas antes dos medicamentos listados anteriormente de modo a contrariar o efeito dos mesmos. Há ainda um conjunto de medicamentos que afeta ou o metabolismo ou a desionização da T4, como por exemplo os inibidores da protease, a fenitoína, os salicilatos, a furosemida, os inibidores da tirosina quinase, a sertralina, os barbitúricos e a carbamazepina. A fenitoína, os salicilatos e a furosemida deslocam a LT4 das proteínas plasmáticas, aumentando a T3 e T4 livre. Os barbitúricos e a carbamazepina podem aumentar a depuração hepática da LT4 e consequentemente diminuir a concentração sérica da hormona tiroideia. Caso existam valores laboratoriais sugestivos de necessidade de maior dose, é importante avaliar se há uma toma concomitante de algum dos medicamentos enunciados, de modo a ser possível providenciar um melhor ajuste de dose.<sup>30, 44, 47</sup>

#### **4.3 Patologias digestivas**

Há certas doenças do foro gastrointestinal que podem levar a uma necessidade de aumento da dose de levotiroxina tomada, como é o caso da gastrite (principalmente a provocada pela bactéria *Helicobacter pylori* e a autoimune), a doença celíaca, colite ulcerosa e a intolerância à lactose devido a levarem a uma menor absorção da substância a nível intestinal.<sup>30, 48</sup> Geralmente há uma suspeita de problemas relacionados com o trato digestivo quando além da menor absorção de LT4, há presença de sintomas gastrointestinais, má absorção de outros medicamentos e nutrientes e ainda anemia crónica.<sup>49</sup> Normalmente a secreção de ácido no estômago é reduzida em pacientes com gastrite, tendo como consequência uma menor absorção de tiroxina, sendo necessário aumentar a dose da medicação.<sup>50</sup>

Dentro das patologias enunciadas, a gastrite causada por uma infecção por *Helicobacter pylori* apresenta uma maior relevância devido à sua elevada prevalência, no entanto normalmente ao realizar um tratamento e erradicar a bactéria, a necessidade do aumento de dose é resolvida.<sup>49</sup>

A doença celíaca não tem uma prevalência alta, mas torna-se mais elevada em pacientes com uma tiroidite autoimune, e como tal quando há necessidade de uma dosagem mais elevada de LT4, deve-se suspeitar da possível presença de uma intolerância ao glúten. A doença celíaca provoca lesões na parede intestinal, diminuindo as microvilosidades e as proteínas e enzimas da borda em escova, o que pode ter como consequência uma menor absorção da levotiroxina. Na maioria dos casos, a difícil absorção resolve-se ao adotar uma dieta livre de glúten.<sup>50</sup>

A intolerância à lactose é uma condição causada pela menor atividade da lactase (a enzima responsável pela hidrólise da lactose), que pode provocar diarreia, inchaço abdominal e flatulência, relacionados com o consumo de produtos com lactose. Há vários motivos que podem justificar a necessidade de aumentar a dose em pacientes intolerantes à lactose. Um exemplo é o facto de que na ausência da hidrólise da lactose em glucose e galactose, a lactose não digerida acumula-se no intestino, atraindo água e acabando por complexar com a T4, impedindo a sua absorção. Além disso, devido à diarreia possivelmente causada por esta intolerância, há uma maior motilidade intestinal o que pode ter como consequência um menor tempo de absorção da T4.<sup>50</sup> Devido à lactose ser um excipiente presente nos comprimidos de LT4, nos pacientes mais suscetíveis pode também haver alteração na absorção.<sup>30</sup>

Estas doenças são uma causa comum da necessidade de uma dose aumentada de levotiroxina, e devem ser testadas no caso de não ser possível encontrar uma outra causa para a má absorção.

#### **4.4 Interação com alimentos e suplementos alimentares**

Há alguns alimentos e suplementos alimentares que podem limitar a absorção da levotiroxina, levando então a uma necessidade de maior dosagem da mesma. Uma dieta à base de fibras pode influenciar a biodisponibilidade da LT4, devido à ligação da mesma com as fibras e além disso as fibras insolúveis podem aumentar a motilidade intestinal, havendo possibilidade de alteração da absorção no intestino.

O café é outro alimento que pode diminuir a eficácia do tratamento com LT4, devido à possibilidade de o café sequestrar a mesma, alterando a sua absorção intestinal. No entanto, se a toma do medicamento for efetuada com 1 hora de espaçamento entre a toma de café, este efeito negativo é eliminado.<sup>51</sup>

Produtos alimentícios e suplementos alimentares à base de soja ou isoflavonas da soja podem também interferir com a absorção da LT4, levando a um aumento dos níveis de TSH, todavia sem

mudanças significativas nos valores de T3 e T4 livres, podendo não ser importante do ponto de vista clínico.<sup>52</sup>

Em relação à possível interação com suplementos alimentares, é comum a toma concomitante de levotiroxina e de suplementos à base de cálcio em pacientes com hipotireoidismo, de modo a prevenir a osteoporose causada pela toma da LT4, contudo o carbonato de cálcio presente nesses suplementos pode induzir uma menor absorção da mesma. Devido a isto, é aconselhado que esses suplementos sejam tomados pelo menos 4 horas após a toma de LT4. O mesmo tipo de interação ocorre com a toma concomitante da LT4 e de suplementos à base de sulfato ferroso devido à formação de complexos insolúveis com os grupos fenólicos, carboxílicos e aminofuncionais da levotiroxina.<sup>51</sup>

#### **4.5 Outras causas**

Há causas não relacionadas com uma má absorção da levotiroxina que podem levar a um aumento dos níveis de TSH. Por exemplo, no caso de ocorrer um aumento de peso significativo, é comum que seja necessário aumentar a dose de LT4 para manter o eutireoidismo. No caso da gravidez, esta necessidade torna-se ainda mais notória e como tal pode ser importante a realização de um teste de gravidez quando a paciente com hipotireoidismo refratário se encontra em idade fértil e é sexualmente ativa. Caso a gravidez se confirme, o tratamento com LT4 deve ser feito de acordo com os níveis de TSH esperados em cada trimestre.<sup>31</sup>

Ainda que raramente, é possível que o aumento de TSH possa estar relacionado com uma resistência às hormonas tiroideias, uma macro-TSH ou um adenoma hipofisário secretor de TSH, na medida em que caso não haja uma outra explicação para a decorrência de uma TSH elevada é necessário descartar a existência de alguma destas doenças.<sup>30</sup> A resistência às hormonas da tiroide é uma síndrome rara na qual as células alvo não respondem à sinalização destas hormonas. Esta condição é também tratada com a toma de levotiroxina, mas tal como no hipotireoidismo pode ser necessária uma dose mais alta de medicação.<sup>53</sup> A macro-TSH é uma doença rara caracterizada por valores elevados de TSH e normais de T3 e T4 livres, sem sintomas de disfunção tiroideia presentes. Esta é causada pela ligação da TSH a imunoglobulinas, levando a falsos valores altos de TSH no plasma, mas com a fração livre dentro do normal. Geralmente esta é confundida com hipotireoidismo, tratando-se com levotiroxina sódica, não sendo, contudo, necessário.<sup>54</sup> O adenoma hipofisário secretor de TSH é o adenoma pituitário menos comum e raramente existe simultaneamente com um hipotireoidismo primário, mas no caso de isso ocorrer o diagnóstico é dificultado devido aos resultados laboratoriais das hormonas tiroideias serem de fácil confusão.<sup>55</sup>

Finalmente, se todas as diferentes causas possíveis anteriores forem excluídas, é possível que o paciente não adira à terapêutica, tratando-se de uma pseudomalabsorção. Quando há suspeita

que este seja o caso, pode ser feito um teste de absorção de levotiroxina a nível hospitalar como confirmação.<sup>30</sup>

## **5. Possíveis abordagens**

### **5.1 Testes de absorção da levotiroxina**

Os testes de absorção da levotiroxina são utilizados para diagnosticar uma pseudomalabsorção no caso de haver uma normal absorção da LT4, ou confirmar se há realmente má absorção da mesma. Estes testes podem ser executados de forma rápida ou num espaço de tempo longo, sendo eles supervisionados por um endocrinologista ou outro profissional de saúde qualificado.<sup>56</sup>

Geralmente o teste rápido é realizado através da toma oral e em jejum de 1000 µg de levotiroxina, podendo este valor variar tendo em conta o IMC do paciente. São retiradas duas amostras de sangue do paciente, uma antes da toma de LT4 e outra 2 horas depois da administração. Após isto, é feito o cálculo da percentagem de LT4 absorvida.<sup>56, 57</sup>

O teste de absorção longa é considerado o teste padrão para diferenciar uma má absorção de uma pseudomalabsorção. Este é efetuado sete dias após o teste de absorção rápido, sendo administrada oralmente a quantidade LT4 necessária para uma semana. Isto é realizado durante 4 semanas, e no final são avaliados os valores de TSH. Se os níveis de TSH se encontrarem abaixo de 4,2 µIU/ml indica que é um caso de pseudomalabsorção, sugerindo que o paciente não toma a levotiroxina da maneira correta. Caso os valores se encontrem acima desse mesmo valor é porque há verdadeiramente uma má absorção, sendo necessário proceder à investigação da mesma.<sup>56</sup>

### **5.2 Novas formulações**

Em Portugal a levotiroxina sódica só existe comercializada na forma de comprimido e de solução oral, todavia existem já formulações em cápsulas moles ou soluções líquidas que não foram ainda aprovadas no país.<sup>30</sup> Nas cápsulas moles a LT4 é dissolvida em glicerina e rodeada por uma capa gelatinosa, enquanto que nas soluções orais esta é dissolvida em etanol e glicerol.<sup>49</sup> Estas formulações apresentam uma melhor absorção a pH mais elevado, o que poderá ser vantajoso em relação às formas tradicionais quando há um contexto de má absorção da LT4 devido à baixa acidez.<sup>30, 49</sup>

As novas formulações não necessitam de desintegração e dissolução para serem absorvidas, tendo demonstrado maior eficácia quando administradas juntamente com alimentos e café, sendo interessantes quando o paciente não consegue cumprir o tempo de jejum recomendado. Adicionalmente, estas podem melhorar a reduzida absorção da LT4 em comprimidos, quando relacionada com a toma de medicamentos e suplementos que interagem com a mesma.<sup>47</sup> A sua absorção é ainda mais eficaz num contexto de patologia digestiva, como gastrite e doença celíaca.

Por não conterem lactose como excipiente, representam uma opção útil quando há uma intolerância à mesma.<sup>50</sup>

As cápsulas moles têm demonstrado que a dose necessária para ter eficácia é menor do que ao tomar comprimidos, e por este motivo, a troca por estas pode ser benéfica no caso da dosagem tomada ser alta devido à presença de fatores que provocam uma menor absorção de LT4. As soluções orais podem também ser uma opção interessante para administrar em crianças e em pacientes que não conseguem tomar comprimidos.<sup>50</sup>

A levotiroxina em solução oral apesar de já se encontrar aprovada em Portugal, não está neste momento a ser comercializada.<sup>43</sup>

## **6. Conclusão e perspetivas futuras**

O hipotireoidismo é uma condição clínica que apresenta desafios na estabilização, impactando negativamente o bem-estar dos pacientes. É então de extrema importância a manutenção dos níveis de TSH dentro dos valores de referência de modo a eliminar os sintomas e à promoção de uma boa qualidade de vida. Embora a terapia com levotiroxina sódica seja geralmente bem tolerada, alcançar o eutiroidismo pode ser um processo complexo e nem sempre acessível a todos os pacientes. Dessa forma, é imperativa a monitorização da dosagem de modo a assegurar a eficácia e a proporcionar o melhor cuidado possível aos pacientes. Neste caso, o papel do farmacêutico é crucial, sendo importante avaliar minuciosamente as prescrições médicas com levotiroxina para identificar se a dose poderá ser elevada e se há a toma concomitante de medicações que interagem com a LT4, diminuindo o seu efeito. Assim, a intervenção farmacêutica desempenha um papel vital na otimização do regime terapêutico para alcançar a estabilidade necessária.

O aconselhamento à população sobre práticas seguras de saúde é igualmente essencial, como, por exemplo, esclarecer que os suplementos de selénio não tratam a doença nem melhoram a qualidade de vida, contrariamente ao que tem sido discutido recentemente.<sup>58</sup>

As novas formulações têm tido resultados cada vez mais promissores na estabilização do hipotireoidismo em pacientes com uma má resposta aos comprimidos convencionais, sendo essencial que a longo prazo estas sejam aprovadas em Portugal. No futuro, a implementação de ferramentas digitais e a terapia personalizada poderão ser novos focos a seguir para melhorar esta condição e auxiliar os profissionais de saúde num melhor gerenciamento.

## **Tema 2 – Melasma: abordagens terapêuticas disponíveis e inovações no tratamento**

### **1. Enquadramento**

O melasma é uma condição recorrentemente apresentada pelos utentes em farmácia comunitária, sendo que o mesmo leva facilmente a uma redução da qualidade de vida do paciente, causando impacto a nível emocional e psicológico. Desse modo, é essencial estar ciente dos tratamentos disponíveis de modo a auxiliar o utente da melhor forma possível, apesar dos mesmos serem muitas vezes insuficientes e complicados.<sup>59</sup>

### **2. Introdução ao melasma**

#### **2.1 Epidemiologia e etiologia**

O melasma, também conhecido como cloasma, é um distúrbio indutor de hiperpigmentação adquirido, simétrico e crónico, e afeta maioritariamente mulheres em idade fértil.<sup>60</sup> A prevalência desta condição varia entre 1-50% dependendo da região geográfica e da população envolvida.<sup>61</sup> É mais comum o desenvolvimento da mesma em pessoas com um fototipo de pele dos tipos III a VI, de acordo com a escala de *Fitzpatrick*, ocorrendo especialmente em pele castanha clara.<sup>62, 63</sup>

O melasma é uma doença com etiologia multifatorial, e apesar de ainda não se saber qual a causa específica, tem como principais fatores causais a predisposição genética, a exposição à luz UV e luz visível, a gravidez, a terapia hormonal, o uso de medicamentos e cosméticos fotossensibilizantes e medicamentos anticonvulsivantes e doenças autoimunes da tiroide. Estes fatores apresentam a capacidade de aumentar a melanocitose (o aumento do número de melanócitos) e a melanogénese (o processo responsável pela produção de melanina), alterações primárias encontradas histologicamente no melasma. Os valores hormonais, derivados de uma gravidez, da terapêutica ou de uma doença tiroideia, influenciam o desenvolvimento de melasma devido ao aumento dos níveis de estrogénio e progesterona, que parecem levar a um incremento da enzima tirosinase, que leva à síntese da melanina, e ao transporte de melanosomas.<sup>62, 63</sup> A exposição solar é possivelmente o maior fator de risco, dado que a luz UV induz diretamente a atividade dos melanócitos.<sup>60</sup>

O melasma que surge num contexto de gravidez tem tendência a regredir espontaneamente no pós-parto, ao contrário do melasma associado a outras causas.<sup>64</sup>

#### **2.2 Manifestações clínicas e diagnóstico**

O diagnóstico do melasma baseia-se na apresentação clínica do paciente e no seu historial, sendo depois classificado de acordo com os locais de deposição da melanina.<sup>64</sup> O melasma caracteriza-se então pela presença de manchas castanhas com contornos irregulares na pele, mais

frequentemente na zona da cara e cervical e menos frequentemente nos braços e zona torácica.<sup>60</sup> Este pode ser classificado de acordo com o padrão de distribuição na pele, havendo quatro subtipos do mesmo: centrofacial, mandibular, malar e extrafacial. O subtipo **centrofacial** é o mais comum no sexo feminino e caracteriza-se pela presença das máculas nas bochechas, nariz, testa e lábio superior; o **mandibular** pela sua presença na mandíbula e queixo; o **malar** é o mais frequente no sexo masculino, e apresenta-se como manchas no nariz e bochechas malares; o **extrafacial** apresenta um padrão mais variável, afetando na sua maioria as zonas expostas ao sol do tronco e braços. Pode haver ainda uma variação com formas inflamatórias ou eritematosas do melasma.<sup>63,65</sup>

A classificação do melasma pode também fazer-se de acordo com a deposição de melanina, recorrendo ao uso de uma lâmpada de Wood, dividindo-se em epidérmico, dérmico e misto. No tipo **epidérmico** encontra-se maior quantidade de melanina nas camadas suprabasal, basal e no estrato córneo; no **dérmico** há presença dos melanófagos na derme superficial e profunda; no tipo **misto** há uma junção dos dois tipos referidos anteriormente.<sup>63</sup>

O melasma tem características clínicas muito semelhantes com as de outras condições da pele, tornando essencial realizar um diagnóstico diferencial para excluir essas condições. Dentro dessas, podem-se encontrar as sardas, lentigo solar, melanoderma tóxica, melanose friccional, entre outras.<sup>60</sup> Recorrendo a um exame dermatoscópico, é possível observar-se uma pigmentação acentuada nas cristas epidérmicas da pele, que auxilia no diagnóstico final.<sup>61</sup>

O diagnóstico pode ser aperfeiçoado através de uma análise histológica das lesões, sendo frequente observar uma elastose solar, um achatamento das cristas na rede da epiderme e uma infiltração de células inflamatórias.<sup>63</sup>

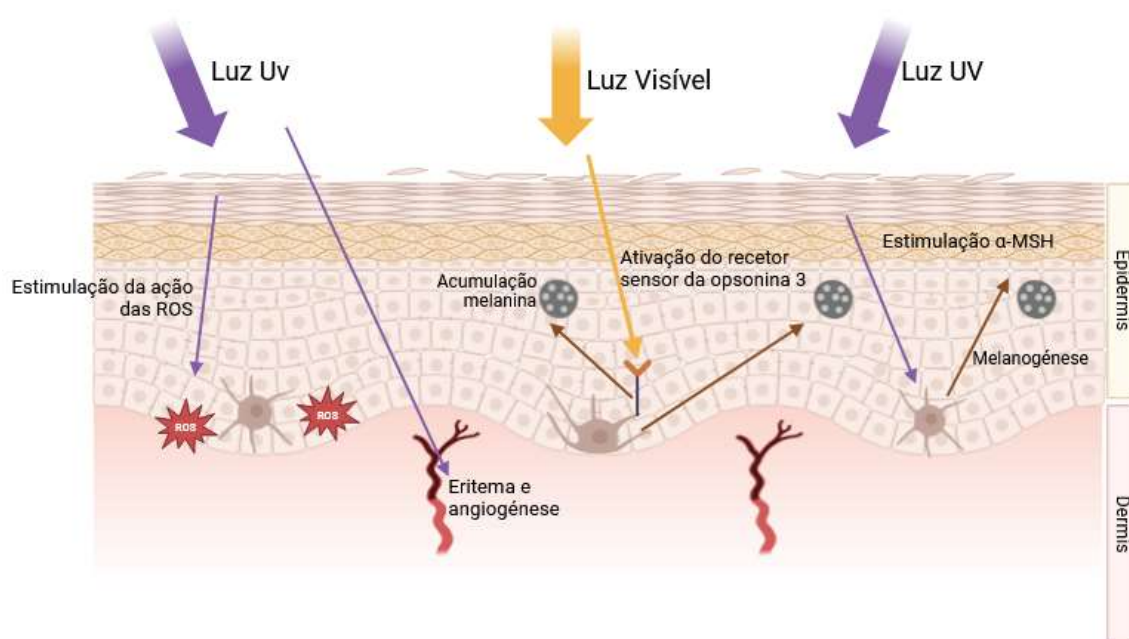
## 2.3 Patogénese

Os mecanismos patogénicos que levam ao desenvolvimento do melasma ainda não estão totalmente esclarecidos, todavia há uma associação clara com o fotoenvelhecimento provocado pelos fatores etiológicos mencionados já anteriormente.<sup>65</sup>

Os fatores genéticos estão fortemente relacionados com a ocorrência de melasma, existindo um fenótipo que expressa um maior número de genes responsáveis por uma maior produção de melanina.<sup>64</sup>

A exposição às luzes UV e visível (figura 2) tem sido sugerida como um ponto-chave no desenvolvimento de melasma, especialmente pelo facto de esta condição ser mais prevalente nos países tropicais (onde há um maior índice de luz UV) e normalmente ocorre uma melhoria no inverno e com a diminuição da exposição solar.<sup>64</sup> A luz UV provoca um aumento da melanogénese na pele, ativação da tirosinase, maior secreção da hormona alfa-estimuladora de melanócitos ( $\alpha$ -MSH), além de estimular a ação de espécies reativas de oxigénio (ROS), o eritema e a

angiogénese.<sup>64, 65</sup> A luz visível ativa o recetor sensor da opsonina 3, que poderá levar à formação de complexos associados com a hiperpigmentação de longa duração.<sup>64</sup>



**Figura 2** – Mecanismo explicativo da ação das luzes UV e visível no melasma (realizado no software BioRender)<sup>64,65</sup>

O melasma é mais comum em mulheres em idade fértil, especialmente quando em contexto de terapia hormonal ou de gravidez e, como tal, tem sido sugerido que os estrogénios e a progesterona podem ter um papel fundamental no surgimento do melasma. Os estrogénios poderão ser o mediador mais importante, pois provocam um aumento da expressão de  $\alpha$ -MSH, estimulando a melanogénese e a hiperpigmentação.<sup>64, 65</sup> Na gravidez, especialmente no terceiro trimestre, há também o estímulo da melanogénese possivelmente provocado pelo aumento dos níveis hormonais. Tem sido adicionalmente descrito que o melasma é mais frequente em homens com baixos níveis de testosterona.<sup>60</sup> O melasma extrafacial tem sido associado a um estado de perimenopausa e à terapia de reposição de estrogénios, o que indica também a possível influência hormonal nesta condição.<sup>65</sup>

Recentemente tem sido estudada a influência dos níveis das hormonas tiroideias no desenvolvimento de melasma, tendo sido encontrado que em alguns pacientes com esta condição, os valores de TSH encontram-se elevados e os de T4 diminuídos. A TSH pode induzir indiretamente a atividade dos melanócitos, contribuindo para a hiperpigmentação observada. Para além disso, encontrou-se uma relação substancial entre os valores de anticorpos antitiroideos e o melasma, podendo haver uma componente autoimune no desenvolvimento desta condição.<sup>66</sup>

Para além dos mecanismos apresentados anteriormente, tem-se verificado uma associação entre o melasma e o envolvimento de uma componente neuronal, existindo a possibilidade de que

o fator de crescimento neuronal possa modular o ambiente que envolve os melanócitos, exponenciando a melanogénese. Por este facto, o uso de um antagonista do fator de crescimento neuronal poderá vir a ser uma terapia no futuro.<sup>64</sup>

## **2.4 Fisiopatologia**

O melasma apresenta lesões na epiderme com melanócitos hiperativos sem hiperplasia, ou seja, não há um aumento do número de melanócitos presentes, no entanto estes encontram-se alargados o que tem como consequência um aumento na produção de atividade melanogénica.<sup>63</sup> Além disso, na pele lesionada, os queratinócitos apresentam uma maior quantidade de melanosomas quando em comparação com uma pele saudável.<sup>64</sup>

A penetração dos melanócitos na derme pode provocar uma disrupção na membrana basal, o que pode ajudar a explicar a complexidade e dificuldade do tratamento do melasma. A radiação UV ativa as metaloproteinases 2 e 9, que degradam por si só o colagénio, facilitando a entrada dos melanócitos na derme, contribuindo para a recorrência do melasma.<sup>64, 67</sup>

Há estudos que sugerem que em grande parte das lesões existe a presença de infiltrados linfocitários e histiocitários, caracterizados pela acumulação de células inflamatórias (linfócitos TCD4<sup>+</sup>, macrófagos CD68<sup>+</sup> e mastócitos) e níveis elevados de IL-17 e COX-2, que sintetiza prostaglandinas pró-inflamatórias através do ácido araquidónico. Este conhecimento pode também explicar a recorrência do melasma, devido à existência de uma inflamação crónica. A acumulação de mastócitos que pode ser encontrada, pode contribuir para a elastose dérmica, disrupção da membrana basal, hipervascularização e para uma libertação de histamina mediada pela luz UV, que estimula também a melanogénese.<sup>64, 67</sup>

O melasma apresenta uma elastose solar na derme (a acumulação de tecido elástico anormal), tal como já mencionado anteriormente, evidenciando o papel do fotoenvelhecimento no desenvolvimento desta condição, sendo que este é mediado pela luz UV e visível, bem como pela libertação de citoquinas melanogénicas pelos fibroblastos.<sup>64, 67</sup>

A exposição crónica à luz UV aumenta o nível de vascularização, tendo sido encontrada no melasma uma correlação entre o número e tamanho dos vasos e a extensão da hiperpigmentação. Nestas lesões, há ainda uma maior expressão do fator de crescimento endotelial vascular pró-angiogénico (VEGF), que pode estimular a melanogénese pois estimula a secreção de ácido araquidónico.<sup>64</sup> Esta exposição provoca também uma inflamação dérmica, resultando na ativação de fibroblastos, que libertam o fator de célula estaminal, que pode difundir-se e induzir a melanogénese, bem como o seu recetor, que por sua vez desencadeia a via da tirosina quinase, responsável também pela produção de melanócitos.<sup>64, 67</sup> Nas lesões de melasma, têm sido

encontrados fibroblastos com fenótipo senescente, que têm a capacidade de libertar citocinas inflamatórias e de degradar o colagénio.<sup>64</sup>

A radiação UVB estimula a produção de óxido nítrico pela regulação positiva da enzima iNOS nos queratinócitos, sendo que esta enzima aumenta a atividade da tirosinase, promovendo assim a melanogénese. A iNOS tem sido também associada à via de sinalização da proteína quinase B, que faz parte da via do NF- $\kappa$ B, sugerindo que provavelmente a expressão de iNOS pode ser mediada pela ativação desta via. Além disso, esta radiação aumenta a produção de plasmina pelos queratinócitos, resultando em níveis mais elevados de ácido araquidónico e  $\alpha$ -MSH, que podem contribuir para a hiperpigmentação observada no melasma.<sup>64, 67</sup>

É então possível observar que o melasma envolve vários mecanismos fisiopatológicos, especialmente relacionados com a luz UV, que contribuem para o seu desenvolvimento, tornando o seu tratamento e controlo particularmente desafiantes. Todavia, alguns destes mecanismos poderão ser explorados para a possibilidade de criação de novos tratamentos.

### **3. Abordagens terapêuticas do melasma**

O melasma envolve um tratamento multifacetado devido à complexidade da doença e à variabilidade de resposta ao mesmo. Os principais objetivos da terapia são a inibição da proliferação de melanócitos e da formação de melanosomas, geralmente alcançados através da inibição da melanogénese e da atividade melanocítica.<sup>68</sup> O tratamento mais comum envolve o uso de agentes que diminuem a produção de melanina, sendo que em 1ª linha recorre-se ao uso de agentes tópicos e em 2ª linha a agentes orais com ação sistémica. Em conjunto, pode também recorrer-se ao uso de técnicas ou procedimentos que ajudem a combater a hiperpigmentação.<sup>61, 62</sup>

A fotoproteção é essencial para prevenir a recorrência e a exacerbação do melasma, e como tal é importante a utilização de protetor solar e evitar a exposição solar.<sup>61</sup> A proteção solar deve ser de elevado espetro atuando contra a luz UVA, UVB e visível e deve ter SPF de pelo menos 30, mas é preferível que seja de 50+. <sup>65, 69</sup> É ainda desejável que o protetor solar possua filtros como o óxido de ferro, que bloqueiam melhor a luz visível.<sup>65</sup>

#### **3.1 Tratamento com agentes tópicos tradicionais**

Há vários agentes tópicos com eficácia comprovada no tratamento do melasma, sendo que a combinação dos mesmos tem demonstrado ser mais efetiva que a sua utilização em monoterapia.

A **hidroquinona** é o agente tópico despigmentante mais estudado no âmbito do tratamento do melasma, atuando através da inibição da tirosinase, eliminando a produção final de melanina. É aplicado em cremes com concentrações de 4% a 5%, contudo pode causar eritema e irritação em alguns pacientes. Quando utilizada cronicamente e especialmente em pele mais escura, esta

substância pode provocar, ainda que raramente, uma ocronose exógena, condição na qual ocorre um escurecimento de papulonódulos não inflamatórios da pele.<sup>61, 70</sup>

Os **retinoides** apresentam eficácia no tratamento do melasma através de diferentes mecanismos de ação, incluindo a interferência com o *turnover* de queratinócitos e também a inibição da tirosinase.<sup>70</sup> A **tretinoína** (ou ácido retinoico) é a substância mais usada neste contexto, em cremes com concentrações de 0,025% a 0,1%, sendo que em combinação com a hidroquinona pode aumentar a eficácia da mesma.<sup>69, 70</sup> Esta atua através do aumento da renovação dos queratinócitos epidérmicos, no entanto pode também provocar irritação da pele e fotossensibilização, devendo por isso ser iniciada em dose mais baixa.<sup>65</sup> O **adapaleno** é outro derivado retinoide com eficácia comprovada, com menos efeitos adversos associados.<sup>70</sup>

Os **corticosteroides** além de possuírem uma ação anti-inflamatória, provocam uma supressão da melanogênese, diminuindo a pigmentação da pele. Contudo, estes não devem ser usados em monoterapia devido à baixa eficácia comprovada e à capacidade de provocarem efeitos adversos como a atrofia epidérmica, telangiectasias, acne e hipopigmentação.<sup>61, 65</sup>

Os **cremes de tripla combinação** (TCC) têm sido considerados a melhor opção de tratamento, sendo compostos pela combinação da hidroquinona com um retinoide e um corticosteroide de baixa potência, que diminui a irritação da pele provocada pelas outras substâncias.<sup>70</sup> A **fórmula de Klingman** é dos TCC mais utilizados, contendo hidroquinona a 5%, tretinoína a 0,1% e dexametasona a 0,1% na sua composição, sendo que o tratamento com a mesma é feito durante 3 a 4 semanas.<sup>65, 70</sup> Outro TCC conhecido e utilizado é o **Tri-Luma**, composto por hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05% e fluocinolona acetônida a 0,01%.<sup>70</sup> Há vários outros regimes possíveis de ser utilizados, todavia o uso de todos eles a longo prazo não é recomendado, devido à possibilidade de causarem telangiectasias e irritação cutânea como efeitos adversos.<sup>69, 70</sup>

As substâncias a seguir mencionadas fazem parte da formulação de diversos produtos cosméticos de venda livre e, portanto, podem ser recomendadas por farmacêuticos para o tratamento de casos de melasma de menor gravidade.

O **ácido kójico** é um agente despigmentante que atua através da inibição da tirosinase, que pode ser usado numa concentração de 1 a 2%. Todavia, o seu uso em monoterapia apenas é recomendado para casos de melasma mais leves, sendo preferível o seu uso como adjuvante ou em combinação com outras terapias.<sup>65, 69, 70</sup>

O **ácido azelaico** atua pela inibição da tirosinase, possuindo ainda atividade anti-inflamatória e uma ação seletiva sobre os melanócitos hiperativos.<sup>70</sup> Quando aplicado em monoterapia numa concentração de 5 a 20% apresenta eficácia em casos de melasma epidérmico. Como efeitos secundários pode provocar descamação, secura e sensação de picada na pele.<sup>65</sup>

A **arbutina** inibe reversivelmente a atividade da tirosinase, causando a despigmentação da pele e consequentemente tendo ação no melasma. Pode resultar negativamente em vermelhidão e prurido.<sup>70</sup> Quando aplicada num gel com concentração de 3% tem demonstrado eficácia na diminuição da pigmentação.<sup>71</sup>

A **niacinamida** causa a inibição da transferência de melanosomas para os queratinócitos, além de ter ação antioxidante, o que tem demonstrado eficácia na diminuição da pigmentação. Geralmente é utilizada em concentrações de 4 a 5% em combinação com retinoides ou inibidores da tirosinase e pode causar irritação da pele.<sup>61, 70</sup>

O **ácido ascórbico** inibe as ROS, tendo ação despigmentante, mas, no entanto, não consegue penetrar dentro da epiderme.<sup>61, 70</sup> Quando utilizado em concentrações de 5 a 15% não apresenta efeitos adversos consideráveis, sendo usualmente bem tolerado.<sup>65</sup>

Os agentes tópicos mencionados ao longo deste ponto, apresentam frequentemente melhor eficácia quando aplicados em combinação, como por exemplo aplicar uma mistura de hidroquinona a 4% com o ácido ascórbico a 3% apresenta uma melhoria do melasma mais significativa, quando comparada com os componentes sozinhos.<sup>70</sup>

O tratamento recomendado com agentes tópicos inicia-se com um TCC de uso diário à noite, durante 8 semanas, ou com a hidroquinona em monoterapia. O tratamento de manutenção pode ser feito ou pela aplicação de cremes com ácido azelaico, ácido kójico, arbutina ou ácido ascórbico ou então pelo uso de um TCC duas vezes por semana, durante um máximo de 6 meses.<sup>69</sup> No contexto da gravidez, é necessário ter cautela nas abordagens utilizadas para o tratamento do melasma, devido aos potenciais riscos para o feto. Atualmente, as únicas opções seguras e recomendadas são o ácido azelaico, a niacinamida e o ácido ascórbico, no entanto é essencial que seja feito um acompanhamento rigoroso por um dermatologista para minimizar os riscos.<sup>70</sup>

### 3.2 Tratamento com agentes sistémicos

Em adição aos tratamentos tópicos convencionais, a terapia com agentes orais com ação a nível sistémica tem sido adotada no tratamento do melasma.

O **ácido tranexâmico** (TXA) é um medicamento antifibrinolítico utilizado primariamente para prevenir e tratar perdas de sangue elevadas.<sup>68</sup> Recentemente tem demonstrado resultados promissores no tratamento do melasma em *off-label*, tanto numa utilização em monoterapia como em terapia adjuvante.<sup>72</sup> Esta substância provoca a inibição da atividade da plasmina na epiderme, reduzindo a produção de melanina induzida pela luz UV e, além disso, possui a capacidade de inibir competitivamente a tirosinase e a VEGF, apresentando assim uma ação despigmentante por meio de dois mecanismos distintos.<sup>71, 73</sup> A nível oral, a TXA existe disponível em comprimidos com 250 ou 500 mg,<sup>72</sup> no entanto não está neste momento a ser comercializada em Portugal.<sup>74</sup> A dose na qual

revela um efeito positivo ao nível do tratamento é na ordem dos 500 a 750 mg por dia, durante um período máximo de 6 meses.<sup>69</sup>No entanto, tem sido estudado que uma maior duração do tratamento é mais efetiva que uma maior dosagem, sendo preferível efetuar a administração de 500 mg de TXA durante 12 semanas do que de 750 mg durante 8 semanas.<sup>73</sup>Pode também ser tomado num regime com outros tratamentos tópicos, como por exemplo a combinação de 250 mg de TXA com ácido azelaico a 20%.<sup>70</sup>Os efeitos secundários mais comumente reportados são maioritariamente a nível gastrointestinal, como náuseas, vómitos e diarreia, e também hipomenorreia e dores de cabeça.<sup>65, 69</sup>Este medicamento pode aumentar o risco de um evento trombótico e como tal é necessário avaliar o paciente no início do tratamento.<sup>65</sup>

O **picnogenol** é um extrato de casca do *Pinus pinaster* rico em flavonoides como as procianidinas e possui atividades anti-tirosinase, anti-inflamatória e antioxidante, e inibe ainda o VEGF tendo consequentemente ação potencial a nível do tratamento do melasma.<sup>69, 70</sup>Tem sido demonstrado que a sua toma oralmente em combinação com outros agentes ou na manutenção do melasma poderá ser eficaz.<sup>69</sup>A dose geralmente prescrita é de 75 a 150 mg por dia, durante 2 a 4 meses, existindo à venda na forma de suplementos.<sup>75</sup>

A **glutathione** é uma substância que, além de possuir atividade antioxidante, levando à inibição da tirosinase, também aumenta os níveis intracelulares de cisteína e N-acetilcisteína, causando uma mudança na produção do tipo de melanina para um pigmento mais claro (há conversão de eumelanina em feomelanina).<sup>75</sup>A dose geralmente prescrita no tratamento oral é de 20 a 40 mg/kg diários e 500 mg diários quando na fase de manutenção, e o tempo de resposta é variável de acordo com o tom de pele. Antes de iniciar o tratamento é fundamental informar o paciente sobre a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos severos, incluindo o potencial de disfunção renal, hepática e da tiroide.<sup>65, 68</sup>

A administração de ácido tranexâmico é amplamente recomendada em segunda linha para o tratamento do melasma, no entanto, em casos específicos, as outras substâncias mencionadas também poderão ser consideradas como opção terapêutica.

### 3.3 Inovações tópicas no tratamento

O desenvolvimento de novas terapias para o melasma tem sido explorado com o objetivo de introduzir alternativas eficazes e com menos efeitos adversos em comparação com os tratamentos convencionais. A seguir, algumas das substâncias estudadas nesse contexto serão abordadas.

A **cisteamina** é um aminotiol com propriedades despigmentantes e antioxidantes, que atua possivelmente através da inibição da tirosinase e da conversão de eumelanina a feomelanina, embora os mecanismos exatos ainda não estejam totalmente elucidados.<sup>71, 75</sup>Os cremes com cisteamina a 5% devem ser aplicados por um período de 15 minutos a 2 horas, devendo depois ser

removidos com água, e os resultados podem ser observados após um mínimo de 6 semanas de uso. Os efeitos adversos mais frequentes incluem a irritação e o eritema temporário da pele após a aplicação, contudo a cisteamina tem sido considerada uma terapia segura. Apesar de ter demonstrado menor eficácia em comparação com a hidroquinona a 4% e com o ácido tranexâmico oral, pode representar uma alternativa interessante para casos de melasma mais leves.<sup>68, 69, 70</sup>

O **tiamidol** é um recente inibidor reversível da tirosinase que previne a hiperpigmentação causada pela luz UVB.<sup>75</sup> Quando utilizado durante 12 semanas em formulações com concentração de 0,2% tem demonstrado uma eficácia superior à da hidroquinona a 2%, apresentando como efeito secundário raro a irritação da pele.<sup>70</sup> Apesar de ser uma substância relativamente nova no mercado, o tiamidol tem demonstrado boa tolerância, podendo ser recomendado por farmacêuticos em casos apropriados.

Diversos estudos têm sido realizados para avaliar a eficácia das administrações tópica e intradérmica do **ácido tranexâmico**. Alguns desses estudos demonstraram que o TXA tópico a 3% tem eficácia comparável ao da hidroquinona a 3% com a dexametasona a 0,01%, apresentando menos efeitos secundários.<sup>70</sup> O creme de TXA a 5% também tem mostrado melhores resultados no tratamento do melasma em comparação com cremes de hidroquinona a 2 ou 4%.<sup>69</sup> O uso dos cremes com TXA tem proporcionado resultados visíveis na pele após 2 a 3 meses de tratamento.<sup>68</sup> Embora a aplicação tópica apresente menos efeitos adversos, o uso de TXA numa concentração de 2 a 5%, duas vezes por dia, pode causar irritação, eritema e pele seca no local de aplicação.<sup>65</sup> Além disso, a administração intradérmica tem revelado ser potencialmente mais promissora do que a administração tópica.<sup>70</sup> Em Portugal, já estão disponíveis no mercado cosméticos com TXA na sua composição, o que pode ser relevante no aconselhamento farmacêutico.

A **metformina** é um medicamento utilizado no tratamento da diabetes mellitus, no entanto tem sido demonstrado recentemente que a sua aplicação tópica pode também melhorar os sintomas do melasma.<sup>71</sup> Através da inibição de genes relacionados com o adenosina monofosfato cíclico envolvidos na melanogénese, a metformina pode provocar um efeito de regulação negativa na síntese de melanina. Um estudo realizado comprovou que o uso de um creme com metformina a 30% apresenta eficácia semelhante à de um tratamento com um TCC, mas com menor incidência de efeitos secundários.<sup>70</sup> É de salientar que devido à sua baixa lipofilia, a metformina necessita de ser utilizada em alta concentração para ser eficaz topicamente.<sup>75</sup> Apesar dos resultados promissores, é ainda necessário conduzir mais estudos para avaliar a eficácia e segurança da metformina quando aplicada topicamente.<sup>71</sup>

### 3.4 Procedimentos e técnicas

O tratamento do melasma tem evoluído com o uso de técnicas dermatológicas avançadas e eficazes no manuseamento desta condição. Algumas dessas técnicas serão abordadas em seguida.

Os **peelings químicos** fazem parte dos procedimentos utilizados frequentemente, em combinação com outros tratamentos tópicos. Eles aumentam a capacidade de renovação celular da epiderme e dos queratinócitos,<sup>61</sup> tendo como efeitos principais a diminuição da síntese de melanina e a produção de citocinas, que vão estimular a síntese de colagénio e elastina.<sup>75</sup> Vários tipos de peelings podem ser empregados, mas o ácido glicólico tem sido o mais explorado no contexto do melasma. Um estudo revelou que a realização de um peeling com ácido glicólico a 30-50%, de 3 em 3 semanas, durante 6 meses, juntamente com a aplicação de um creme de ácido azelaico a 20% duas vezes por dia, é mais eficaz que a utilização do creme isoladamente.<sup>61</sup> No entanto, este regime não apresenta mais eficácia do que a aplicação de um creme de hidroquinona a 4% em monoterapia. Além do ácido glicólico, outros agentes utilizados são o ácido tricloroacético, em concentrações de 15 ou 20% em solução aquosa, e o ácido salicílico a 20 ou 30% em etanol.<sup>75</sup> Dentro destes, o peeling com ácido salicílico tem demonstrado ser o mais seguro em pacientes com pele sensível e mais escura.<sup>76</sup> É fundamental aconselhar o paciente sobre os cuidados de pele a adotar após a realização do peeling, devido à possibilidade de o mesmo sensibilizar a pele. São essenciais a aplicação de protetor solar com SPF elevado e o uso de cremes emolientes, especialmente em pacientes com pele seca e sensível.<sup>70</sup> Embora raro, há ainda a possibilidade, de o peeling causar hiperpigmentação inflamatória após a exposição ao ácido.<sup>76</sup>

O **microagulhamento** é um procedimento minimamente invasivo que tem vindo a ser utilizado como complemento, no qual se criam microperfurações na pele e, no caso de ser associado à mesoterapia, ocorre a injeção de pequenas quantidades de uma substância tópica.<sup>61, 77</sup> Estudos revelaram que esta técnica, quando associada ao uso de um TCC, apresenta uma maior redução das manchas, comparando com o uso isolado do mesmo. O mecanismo associado à eficácia deste procedimento ainda não é totalmente compreendido, no entanto verificou-se que após o tratamento ocorre uma proliferação de queratinócitos, aumentando consequentemente a eliminação da melanina.<sup>75</sup> Os efeitos secundários provocados são geralmente poucos e temporários, sendo que os mais comuns são o eritema, o prurido e uma sensação de queimadura. Este procedimento tem-se mostrado seguro, podendo ser utilizado em tons de pele mais escuros, sendo recomendado primariamente em relação a outras técnicas em alguns casos.<sup>77</sup>

Para finalizar, os **tratamentos a laser** têm sido explorados no tratamento do melasma. Os lasers não ablativos são frequentemente utilizados devido à sua capacidade de atuar nas camadas mais profundas da pele sem remover a epiderme, o que resulta em menor inflamação.<sup>61</sup> O laser Nd QS de baixa fluência que também pode ser utilizado, e provoca a termólise dos melanosomas sem

ocorrer a destruição das células circundantes, reduzindo o risco de vascularização e a ativação dos melanócitos pela inflamação dérmica.<sup>70</sup> Estes tratamentos podem melhorar a eficácia dos tratamentos tópicos, tendo sido estudado que a combinação do laser com a administração oral de TXA aumenta a eficácia do mesmo. Embora esta técnica seja segura, podem ocorrer efeitos secundários como a discromia e a recorrência do melasma.<sup>75</sup> Como tal, os tratamentos a laser devem ser considerados apenas numa última instância, quando as terapias tradicionais não apresentam resultados satisfatórios.<sup>70</sup>

#### **4. Conclusão e perspectivas futuras**

O melasma é uma condição dermatológica crónica, influenciada por vários fatores que tornam o seu tratamento complexo e desafiante. Os tratamentos abordados ao longo deste tema apresentam resultados variados, sendo essencial que cada paciente seja monitorizado ao longo do tratamento para avaliar a eficácia do mesmo. Devido à natureza multidisciplinar do tratamento, os farmacêuticos desempenham um papel fundamental, não só por serem muitas vezes os primeiros profissionais a serem procurados pelos pacientes com queixas relacionadas com o melasma, mas também pelo aconselhamento em relação ao uso correto e seguro dos diferentes tratamentos e sobre o uso imprescindível de protetor solar.

Apesar de já existirem várias alternativas para o tratamento do melasma, ainda há desafios a ultrapassar, especialmente no que diz respeito à prevenção da recorrência e dos efeitos adversos associados a muitos dos tratamentos disponíveis. Deste modo, estudos recentes têm explorado novas substâncias, como a malassezina e a melatonina. A malassezina é um composto natural que tem demonstrado capacidade de induzir a apoptose de melanócitos e reduzir a síntese de melanina. Um estudo mostrou que aplicação tópica duas vezes por dia resultou na redução da pigmentação da pele, no entanto mais estudos são necessários para confirmar a segurança e eficácia do uso da mesma.<sup>75</sup> A melatonina está a ser investigada devido às suas propriedades antioxidantes e de inibição da  $\alpha$ -MSH. Um estudo sobre a administração tópica e oral de melatonina revelou uma diminuição da pigmentação, no entanto são também necessários mais estudos para uma melhor avaliação.<sup>78</sup> Por fim, é importante ressaltar que a pesquisa e o desenvolvimento são essenciais para proporcionar novas opções terapêuticas eficazes e seguras para os pacientes.

## Conclusão global

A unidade curricular de Estágio revelou-se como uma das experiências mais enriquecedoras, tanto a nível pessoal como profissional, de todo o meu percurso como estudante de Ciências Farmacêuticas.

O meu estágio no *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein* proporcionou-me uma nova perspetiva sobre a prática farmacêutica num contexto internacional, destacando a relevância da multidisciplinaridade no exercício da profissão. Foi especialmente interessante e impactante ter a possibilidade de acompanhar e colaborar com os farmacêuticos clínicos no seu dia-a-dia, permitindo-me observar a forma como estão diretamente envolvidos com os diferentes profissionais de saúde que compõem a equipa hospitalar. A forma como o farmacêutico é integrado nas decisões clínicas mostrou a importância do mesmo na intervenção e cuidado ao doente, algo que considere essencial no meu futuro como profissional de saúde. Este estágio tornou-se dos desafios mais exigentes e recompensadores dos meus cinco anos como estudante na Faculdade de Farmácia, não apenas em termos de adaptação a uma nova realidade e pelas diferenças linguísticas, mas também em termos das metodologias exigentes e rotinas hospitalares que tive de aprender e adotar. No entanto, foi esta exigência tão típica alemã que me permitiu adquirir competências valiosas e fundamentais para o meu futuro na profissão farmacêutica.

O meu estágio na Farmácia Martins mostrou-se também transformador e desafiante, considerando-o fundamental na minha formação como futura farmacêutica. Ao longo de três meses obtive uma visão mais aprofundada do impacto que podemos ter na comunidade, não só por sermos muitas vezes a porta de entrada do utente para o Sistema Nacional de Saúde, mas também por desempenharmos o papel de conselheiro e, em muitos casos, de amigo da população. Considero que este estágio me fez adquirir competências essenciais que irei aplicar ao longo da minha vida como profissional de saúde, e a vivência no ambiente da farmácia comunitária permitiu-me compreender as dificuldades do atendimento ao público e o quão gratificante pode ser o acompanhamento dos utentes. Devido à localização da Farmácia Martins numa cidade mais pequena, com alguma população idosa, há um círculo de utentes que recorre quase semanalmente à farmácia, e considero recompensador ter tido a oportunidade de acompanhar cada um deles de forma contínua e prestar-lhes o melhor apoio possível.

Concluo este estágio curricular com uma nova perspetiva sobre o que significa verdadeiramente a profissão farmacêutica, e é profundamente gratificante perceber que o farmacêutico tem um papel tão ativo e essencial na vida da comunidade.

## Bibliografia

1. Klinikum Ludwigshafen. Klinikum» Über uns» Klinikum Ludwigshafen. [Internet] Available from: [https://www.kli.lu.de/ueber\\_uns/klinikum/index\\_ger.html](https://www.kli.lu.de/ueber_uns/klinikum/index_ger.html) [Accessed 12 Feb 2024]
2. Bundesministerium für Gesundheit, The German healthcare system. [Internet] Bundesministerium für Gesundheit. 2020 Apr 30. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/200629\\_BMG\\_Das\\_deutsche\\_Gesundheitssystem\\_EN.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/200629_BMG_Das_deutsche_Gesundheitssystem_EN.pdf) [Accessed 12 Feb 2024]
3. ABDA, Pharmazeutisch-technische Assistenten (PTA) [Internet]. ABDA. 2020. Available from: <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/berufsbilder/pta/> [Accessed 14 Feb 2024]
4. ABDA, Pharmazeutisch-kaufmännische Angestellte (PKA) [Internet]. ABDA. 2020. Available from: <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/berufsbilder/pka/> [Accessed 14 Feb 2024]
5. Drugs.com, Epinephrine Injection: Uses, Dosage, Side Effects & More [Internet]. Drugs.com 2023 Available from: <https://www.drugs.com/epinephrine-injection.html> [Accessed 20 Feb 2024]
6. Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. Piritramid. Der Schmerz [Internet]. 2017 Mar 6;31(4):345–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0197-y> DOI: 10.1007/s00482-017-0197-y
7. Soleimani M, Haydar AA, Cheraqpour K, Zeidabadinejad H, Esfandiari A, Eshaghhosseiny N, et al. In praise of povidone-iodine application in ophthalmology. Survey of Ophthalmology [Internet]. 2024 Mar 1;69(2):211–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625723001431> DOI: 10.1016/j.survophthal.2023.11.002
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA). Versorgung der Krankenhauspatienten durch Krankenhausapotheken: Leitlinie zur Qualitätssicherung. Stand der letzten Änderung: 2024 Jan 1. [Accessed 22 Feb 2024]
9. Skaat A, Rosman MS, Chien JL, Mogil RS, Ren R, Liebmann JM, et al. Effect of pilocarpine hydrochloride on the Schlemm canal in healthy eyes and eyes with Open-Angle glaucoma. JAMA Ophthalmology [Internet]. 2016 Sep 1;134(9):976. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2529730> DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1881

10. DAP Networks GmbH. DAC [Internet]. DeutschesApothekenPortal. Available from: <https://www.deutschesapothekenportal.de/medien/dap-lexikon/dac/> [Accessed 6 Mar 2024]
11. Klinikum Ludwigshafen Apotheke » Institute A-Z » Kliniken und Fachbereiche » Medizin & Pflege » Klinikum Ludwigshafen [Internet]. Available from: [https://www.klilu.de/medizin\\_pflege/kliniken\\_und\\_fachbereiche/institute\\_a\\_z/apothek\\_e/index\\_ger.html](https://www.klilu.de/medizin_pflege/kliniken_und_fachbereiche/institute_a_z/apothek_e/index_ger.html) [Accessed 14 Mar 2024]
12. ADKA-Zielepapier 2014 [Internet]. Home. Available from: <https://www.krankenhauspharmazie.de/heftarchiv/2014/02/adka-zielepapier-2014-krankenhausapotheker-schaffen-den-bestmöglichen-nutzen-der-arzneimitteltherapie-für-die-patienten.html> [Accessed 14 Mar 2024]
13. DrugBank Online: Anthralin: Uses, interactions, mechanism of action [Internet]. DrugBank; 2015 Dec 03 [updated 2021 Feb 21] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11157> [Accessed 15 Mar 2024]
14. TOPITEC® Mischsysteme [Internet]. WEPA Apothekenbedarf. Available from: <https://www.wepa-apothekenbedarf.de/marken/topitec-mischsysteme/#main-navigation> [Accessed 19 Mar 2024]
15. AIDKlinik – Dosing GmbH Heidelberg – A Dedalus Company [Internet]. Available from: <https://www.dosing-gmbh.de/produktloesungen/aidklinik-2/> [Accessed 21 Mar 2024]
16. Medicines Agency (EMA): Biktarvy [Internet]. European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy> [Accessed 9 Apr 2024]
17. Eucerin, Sensibilidade ao sol causada pela medicação – Reconhecer os sintomas e compreender as causas [Internet]. Eucerin. 2024. Available from: <https://www.eucerin.pt/sobre-a-pele/indicacoes/sensibilidade-ao-sol-causada-pela-medicacao> [Accessed 03 May 2024]
18. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest evidence regarding the effects of photosensitive drugs on the skin: pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Nov 17;12(11):1104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698592/> DOI: [10.3390/pharmaceutics12111104](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111104)
19. Eau Thermale Avène, Sol e tratamento médico [Internet]. Eau Thermale Avène. 2020. Available from: <https://www.eau-thermale-avene.pt/a-sua-pele/sol/os-beneficios-e-danos-do-sol-sobre-a-pele/sol-e-tratamento-medico>. [Accessed 03 May 2024]

20. Costa F, Costa F. Primosiston: para que serve, como tomar (e efeitos colaterais) [Internet]. Tua Saúde. 2024. Available from: <https://www.tuasaude.com/primosiston/> [Accessed 05 Jun 2024]
21. Primosiston [bula]. São Paulo: Bayer S.A. [Internet]. Available from: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/primosiston.pdf>
22. DECO PROTESTE, Suprimir a menstruação tem riscos associados? [Internet]. DECO PROTESTE. 2024. Available from: <https://www.deco.proteste.pt/saude/saude-feminina/dicas/suprimir-menstruacao-tem-riscos-associados> [Accessed 07 Jun 2024]
23. Marques J. Medicina Física e de Reabilitação – seu uso racional. MG familiar [Internet]; 2000. Documento de trabalho. Available from: [https://www.mgfamiliar.net/MMGF/textos/48/313\\_texto.html](https://www.mgfamiliar.net/MMGF/textos/48/313_texto.html)
24. Ivo R. Medicamentos manipulados. INFARMED: Lisboa. 2005 Jun.
25. Vomex A® Coated Tablets [Internet]. MeinArztbedarf. Available from: <https://meinarztbedarf.com/pt-pt/products/vomex-a-comprimidos-revestidos> [Accessed 06 Jul 2024]
26. Uricran. Uri-Cran® Forte, contre la cystite aigüe | Uri-Cran® [Internet]. Uricran. Available from: <https://www.uricran.be/fr/produits/uri-cran-forte> [Accessed 06 Jul 2024]
27. Calçada D. UriColi - LifeWell Portugal [Internet]. LifeWell Portugal. 2022. Available from: <https://lifewell.pt/uricoli/> [Accessed 06 Jul 2024]
28. Brito, J. Doenças da tireoide: a importância do diagnóstico, prevenção e tratamento [Internet]. Farmácias Holon; 2020 Jul 13. Available from: <https://www.farmaciasholon.pt/noticias/doencas-da-tiroide-importancia-do-diagnostico-prevencao-e-tratamento> [Accessed 5 Jun 2024]
29. NIH: Hypothyroidism (Underactive thyroid) [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2022. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hypothyroidism> [Accessed 5 Jun 2024]
30. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, treatment and follow up of primary hypothyroidism in the adult. Position statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). Revista Portuguesa De Endocrinologia Diabetes E Metabolismo [Internet]. 2019; 14(2). Available from: <https://doi.org/10.26497/na190056> DOI: 10.26497/na190056
31. Centanni M, Benvença S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. Journal of Endocrinological Investigation [Internet]. 2017 Jul 10;40(12):1289–1301. Available from:

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-017-0706-y> DOI: 10.1007/s40618-017-0706-y
32. Braunstein GD. Hipotireoidismo [Internet]. Manuais MSD Edição Para Profissionais. 2024. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/hipotireoidismo> [Accessed 5 Jun 2024]
33. Cuf: Hipotiroidismo [Internet] cuf. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/hipotiroidismo> [Accessed 5 Jun 2024]
34. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, types, causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism. Cureus [Internet]. 2023 Sep 30;15(9) Available from: <https://www.cureus.com/articles/175208-epidemiology-types-causes-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment-of-hypothyroidism#!/> DOI: [10.7759/cureus.46241](https://doi.org/10.7759/cureus.46241)
35. Centeno M, Carvalho MR, Monteiro MJ, Massa AC, Belo S, Namora G, et al. Doença Tiroideia na Gravidez. Normas de orientação SPOMMF. 2022.
36. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Jun 13;23(12):6580. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9223845/> DOI: 10.3390/ijms23126580
37. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo: Hipotiroidismo [Internet]. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo. Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/hipotiroidismo> [Accessed in 8 Jun 2024]
38. Trofa Saúde Gaia: Hipotiroidismo, Hipertiroidismo e Nódulos da tiroide: conheça as diferenças [Internet]. Trofa Saúde Gaia. 2022. Available from: <https://www.trofasaude.pt/gaia/artigos/hipotiroidismo-hipertiroidismo-e-nodulos-da-tiroide-conheca-as-diferencas/> [Accessed in 8 Jun 2024]
39. DrugBank Online: Levothyroxine: uses, interactions, mechanism of action [Internet]. DrugBank. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00451> [Accessed in 10 Jun 2024]
40. PubChem: Levothyroxine sodium [Internet]. PubChem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levothyroxine-sodium> [Accessed in 10 Jun 2024]
41. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2021 Jan 28;11:621616. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7876372/> DOI: 10.3389/fendo.2020.621616
42. ChemSpider: Levothyroxine sodium | C15H10I4NNAO4 [Internet] ChemSpider. Available from: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.56705.html> [Accessed in 10 Jun 2024]
  43. Infomed: Base de dados de medicamentos de uso humano. Levotiroxina sódica [Internet] Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. . [Accessed in 10 Jun 2024]
  44. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Eutirox. 2023. [Accessed in 12 Jun 2024]
  45. NHS. Levothyroxine [Internet]. NHS. [updated 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/levothyroxine/> [Accessed in 12 Jun 2024]
  46. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2020 Feb 16;92(5):475–481. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen.14172> DOI: 10.1111/cen.14172
  47. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [Internet]. 2023 Jun 1;Volume 19:503–523. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/TCRM.S414460#d1e324> DOI: 10.2147/tcrm.s414460
  48. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [Internet]. 2021 Oct 20;23(3):463–483. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09691-9> DOI: 10.1007/s11154-021-09691-9
  49. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 Jan 28;11:621616. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7876372/> DOI: 10.3389/fendo.2020.621616
  50. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2019 Feb;40(1):118–136. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/1/118/5198605> DOI: 10.1210/er.2018-00168

51. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 Mar 2;14(3):206. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/206> DOI: 10.3390/ph14030206
52. Otun J, Sahebkar A, Östlundh L, Atkin SL, Sathyapalan T. Systematic review and meta-analysis on the effect of soy on thyroid function. *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Mar 8;9(3964). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40647-x> DOI: 10.1038/s41598-019-40647-x
53. Yao B, Yang C, Pan C, Li Y. Thyroid hormone resistance: Mechanisms and therapeutic development. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2022 Aug 1;553:111679. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720722001277> DOI: 10.1016/j.mce.2022.111679
54. Larsen CB, Petersen ERB, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: a diagnostic challenge. *European Thyroid Journal* [Internet]. 2020 Aug 21;10(1):93-97. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/10/1/ETJ509184.xml> DOI: 10.1159/000509184
55. Ren X, Wang X, Chen G, Liu X, Guo H, Li M. Coexistence of TSH-secreting adenoma and primary hypothyroidism: a case report and review of literature. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. 2023 May 23;23(116). Available from: <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-023-01357-8> DOI: 10.1186/s12902-023-01357-8
56. Alhassan AA, Alidrisi HA, Mansour AA. Validity of the rapid thyroxine absorption test for the differentiation between levothyroxine non-compliance and malabsorption in Thyroid-Stimulating Hormone Refractory Hypothyroidism. *Cureus* [Internet]. 2023 Apr 18;15(4):e37776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10194831/> DOI:10.7759/cureus.37776
57. Caron P, Declèves X. The use of levothyroxine absorption tests in clinical practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2023 Mar 14;108(8):1875–1888. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/108/8/1875/7076934?login=false> DOI: 10.1210/clinem/dgad132
58. Larsen C, Winther KH, Cramon PK, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, Knudsen NJ, et al. Selenium supplementation and placebo are equally effective in improving quality of life in patients with hypothyroidism. *European Thyroid Journal* [Internet]. 2024 Jan 1;13(1). Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/13/1/ETJ-23-0175.xml> DOI: 10.1530/ETJ-23-0175

59. Chang Y, Lee TL, Oyerinde O, Desai SR, Aljabban A, Bay CP, et al. Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology* [Internet]. 2022 Dec 25;22(4):1168–1176. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15566> DOI: 10.1111/jocd.15566
60. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros De Dermatologia* [Internet]. 2014 Sep 1;89(5):771–782. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/WPYDvDFnT6JrMDr9ZgtGkxJ/?lang=en> DOI: [10.1590/abd1806-4841.20143063](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063)
61. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and Therapy* [Internet]. 2017 Jul 19;7(3):305–318. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574745/> DOI: [10.1007/s13555-017-0194-1](https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1)
62. Basit H, Godse KV, Aboud AMA. Melasma [Internet]. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. 2023 Aug 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459271/> DOI:
63. Abdalla MA. Melasma Clinical Features, Diagnosis, Epidemiology and Etiology: An update review. *Siriraj Medical Journal* [Internet]. 2021 Dec 1;73(12):841–850. Available from: <https://doi.org/10.33192/smj.2021.109> DOI: 10.33192/smj.2021.109
64. Grimes PE, Dellavalle RP, Alexis AF, Rosamaria Corona. Melasma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate*. 2023 Aug 18.
65. Doolan BJ, Gupta M. Melasma. *Australian Journal of General Practice* [Internet]. 2021 Dec 1;50(12). Available from: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/december/melasma/> DOI: 10.31128/AJGP-05-21-6002
66. Tekou A, Labbene I. Association of Melasma with Thyroid Disorders. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences* [Internet]. 2023 Sep 26;11(09):1736–1742. Available from: <https://doi.org/10.36347/sjams.2023.v11i09.024> DOI: 10.36347/sjams.2023.v11i09.024
67. Rajanala S, De Castro Maymone MB, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatology Online Journal* [Internet]. 2019 Jan 1;25(10). Available from: <https://escholarship.org/uc/item/47b7r28c> DOI: 10.5070/d32510045810

68. [Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, Kassir M, Konnikov N, Gold MH, et al. Medical therapies for melasma. Journal of Cosmetic Dermatology \[Internet\]. 2022 Jul 31;21\(9\):3707–3728. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.15242> DOI: \[10.1111/jocd.15242\]\(https://doi.org/10.1111/jocd.15242\)](#)
69. Sarkar R, Handog EB, Das A, Bansal A, Macarayo MaJ, Keshavmurthy V, et al. Topical and Systemic Therapies in Melasma: A Systematic review. Indian Dermatology Online Journal [Internet]. 2023 Jan 1;14(6):769–781. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10718129/> DOI: [10.4103/idoj.idoj\\_490\\_22](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_490_22)
70. Gan C, Rodrigues M. An update on new and existing treatments for the management of melasma. American Journal of Clinical Dermatology [Internet]. 2024 Jun 19; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-024-00863-2> DOI: 10.1007/s40257-024-00863-2
71. AlSalem S, Alexis A. Melasma hyperpigmentation: An overview of current topical therapeutics. Dermatological Reviews [Internet]. 2022 Aug 24;4(1):38–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/der2.152> DOI: 10.1002/der2.152
72. Godse K, Sarkar R, Mysore V, Shenoy MM, Chatterjee M, Damisetty R, et al. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: evidence and experience-based consensus statement from Indian experts. Indian Journal of Dermatology [Internet]. 2023 Jan 1;68(2):178. Available from: [https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2023/68020/oral\\_tranexamic\\_acid\\_for\\_the\\_treatm\\_ent\\_of\\_melasma\\_.8.aspx](https://journals.lww.com/ijd/fulltext/2023/68020/oral_tranexamic_acid_for_the_treatm_ent_of_melasma_.8.aspx) DOI: 10.4103/ijd.ijd\_266\_22
73. Wang WJ, Wu TY, Tu YK, Kuo KL, Tsai CY, Chie WC. The optimal dose of oral tranexamic acid in melasma: A network meta-analysis. Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology [Internet]. 2022 Aug 31;89(2):189–194. Available from: <https://ijdv.com/the-optimal-dose-of-oral-tranexamic-acid-in-melasma-a-network-meta-analysis/> DOI: 10.25259/IJDVL\_530\_2021
74. Infomed: Base de dados de medicamentos de uso humano. Ácido Tranexâmico [Internet] Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. . [Accessed in 15 Jul 2024]
75. Cassiano DP, Espósito ACC, Da Silva CN, Lima PB, Dias J a. F, Hassun K, et al. Update on Melasma—Part II: Treatment. Dermatology and Therapy [Internet]. 2022 Jul

- 29;12(9):1989–2012. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-022-00780-4> DOI: [10.1007/s13555-022-00780-4](https://doi.org/10.1007/s13555-022-00780-4)
76. Wawrzyńczak A. Cosmetic and Pharmaceutic Products with Selected Natural and Synthetic Substances for Melasma Treatment and Methods of Their Analysis. *Cosmetics* [Internet]. 2023 Jun 2;10(3):86. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9284/10/3/86> DOI: [10.3390/cosmetics10030086](https://doi.org/10.3390/cosmetics10030086)
77. Bailey AJM, Li HOY, Tan MG, Cheng W, Dover JS. Microneedling as an adjuvant to topical therapies for melasma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2022 Apr 1;86(4):797–810. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962221007672> DOI: [10.1016/j.jaad.2021.03.116](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.116)
78. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *International Journal of Women's Dermatology* [Internet]. 2019 Feb 1;5(1):30–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352647518300431> DOI: [10.1016/j.ijwd.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.004)

## Anexos

**Appendix 1.** Photograph of on aisle inside the storage room at KliLu



**Appendix 2.** Photograph of the distribution boxes inside the storage room at KliLu



### Appendix 3. Protocol of the pilocarpine hydrochloride analysis test

| <b>ARBEITSBLATT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 | ID 02083                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| für die Untersuchung von<br><b>Pilocarpinum hydrochloricum</b><br><small>Pilocarpinhydrochlorid, Pilocarpini hydrochloridum</small>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |                                        |
| <b>PHEUR. 11.0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26.01.2024                                                      |                                        |
| Leitmonographie:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CAVE! Schwangere                                                |                                        |
| Prüfungen zu Eigenschaften/Identität/ggf. Reinheit:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |                                        |
| <b>Eigenschaften</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                        |
| <i>Weißes bis fast weißes, kristallines Pulver oder farblose Kristalle, hygroskopisch.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |                                        |
| <i>Sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol 96%.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                        |
| <i>Schmelztemp.: etwa 203°C.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                                        |
| <b>PHEUR.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                        |
| C: DC: Fm.: konz. Ammoniak-Lsg.R - MethanolR - DichlormethanR 1+14+85.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                        |
| Platte: DC-Platte mit KieselgelR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                 |                                        |
| Prüflsg.: 10 mg Subst. in MethanolR zu 2 ml lösen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                 |                                        |
| Ref.-Lsg.: 10 mg authent. analog Prüflsg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                        |
| Detektion: 10 Min bei 100 bis 105°C trocknen / erkalten lassen / mit verdünntem Dragendorffs-Reag.R behandeln / Auswertung im Tageslicht.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                        |
| D: Identreaktion a) auf Chlorid (2.3.1): Etwa 30 mg Subst. in 2 ml WasserR lösen / Lsg. mit verd. SalpetersäureR ansäuern / 0,4 ml Silbernitrat-Lsg.R1 zusetzen / schütteln / stehen lassen - es bildet sich ein zusammenballender, weißer Nd. / Mischung zentrifugieren und Nd. dreimal (rasch, bei gedämpftem Licht) mit je 1 ml WasserR waschen (Überstand muss nicht klar sein) / Nd. in 2 ml WasserR suspendieren - der Nd. löst sich in 1,5 ml Ammoniak-Lsg.R leicht auf. |                                                                 |                                        |
| <b>PHEUR.-IR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                                        |
| A: Spezifische Drehung (2.2.7): +89 bis +93 (s. Reinheit).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |                                        |
| B: IR-Spektroskopie (2.2.24): Das Spektrum der Subst. zeigt im Vergleich zum Spektrum der Referenzsubst. Maxima bei denselben Wellenzahlen mit gleichen relativen Intensitäten.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 |                                        |
| D: Identreaktion a) auf Chlorid (2.3.1): Etwa 30 mg Subst. in 2 ml WasserR lösen / Lsg. mit verd. SalpetersäureR ansäuern / 0,4 ml Silbernitrat-Lsg.R1 zusetzen / schütteln / stehen lassen - es bildet sich ein zusammenballender, weißer Nd. / Mischung zentrifugieren und Nd. dreimal (rasch, bei gedämpftem Licht) mit je 1 ml WasserR waschen (Überstand muss nicht klar sein) / Nd. in 2 ml WasserR suspendieren - der Nd. löst sich in 1,5 ml Ammoniak-Lsg.R leicht auf. |                                                                 |                                        |
| <b>DAC-Alternat.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                        |
| Schmelztemperatur (2.2.60): 201 bis 205°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                        |
| Mischschmelzpunkt (DAC-Probe 3): Die Differenz zwischen der Schmelztemperatur (2.2.60) der Substanz und dem Mischschmelzpunkt darf höchstens 1 °C betragen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |                                        |
| Haltbarkeit: - ab Zertifikatsdatum. (interne Angabe)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                        |
| 1. Ergebnis der Prüfung Eigenschaften:<br>Befund(e):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="radio"/> entspricht                                | <input type="radio"/> entspricht nicht |
| 2. Ergebnis der Prüfung Identität:<br>Befund(e):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="radio"/> entspricht                                | <input type="radio"/> entspricht nicht |
| 3. Ggf. Ergebnis der Prüfung Reinheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="radio"/> entfällt, da gültiges Zertifikat vorliegt |                                        |
| © Dr. Lennartz Laborprogramm für Apotheken, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart<br>Die Benutzung des Laborprogramms und seiner Daten erhöht nicht die Anschaffung der vorgeschriebenen bzw. unentbehrlichen Fachliteratur, wie Arzneibuch oder DAC/NRF. Diese Publikationen bleiben auch bei Gebrauch des Programmes unverzichtbar, da das Laborprogramm deren Inhalte zum Zweck der Dokumentation nur partiell und in gekürzter Form wiedergeben kann.                       |                                                                 |                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 | Seite 1 von 2                          |



## Appendix 5. Protocol of the anthralin in salicylic vaseline ointment preparation

|                                                                                                         |                                                                                                   |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <br>Wir leben Medizin. | <b>Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen</b>                                                   |                 |
|                                                                                                         | <b>Herstellungsprotokoll</b><br><b>Cignolin 1/16 % / Salicylvaseline 2 %</b><br><b>NRF 11.51.</b> | Seite 1 (von 2) |

Chargengröße: 6 x 100 g + 1 Rückstellmuster Herstellungsdatum: \_\_\_\_\_ Ch.-Bez.: \_\_\_\_\_

Die Herstellung erfolgt nach der Herstellungsanweisung „Cignolin x % / Salicylvaseline 2 %“

| Ausgangsstoffe                                       | Qualität     | Ch.-Bez./ Prüf.-Nr. | Masse [g]  |     |
|------------------------------------------------------|--------------|---------------------|------------|-----|
|                                                      |              |                     | Soll       | Ist |
| Cignolin (=Ditranol)                                 | PH.EUR.      |                     | 0,375      |     |
| Salicylsäure-Verreibung 50 % DAC mit weißem Vaseline | Caelo        |                     | 24,0       |     |
| Paraffin, dickflüssig                                | Caelo/Fagron |                     | 2,0        |     |
| Vaseline, weiß                                       | Caelo/Fagron |                     | ad 600,0 g |     |

Korrekturfaktor Cignolin:

Arbeitsplatz ist sauber und frei von Rückständen: Ja ☐ Nein ☐

Hygienepläne wurden ordnungsgemäß ausgeführt: Ja ☐ Nein ☐

Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen wurden durchgeführt: Ja ☐ Nein ☐

| Herstellungsschritte inkl. In-Prozess-Kontrollen                                                                                                                                     | Erliegt                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Alle eingewogenen Mengen (auch Teilmengen) werden durch einen Ausdruck dokumentiert und an das Herstellungsprotokoll geheftet.                                                       |                                                                                 |
| <b>Soll – und Ist – Werte der Einwaagen weichen maximal <math>\pm 5\%</math> voneinander ab.</b>                                                                                     | <b>Entspricht:</b><br>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| Es wird ein 600g Ansatz hergestellt.                                                                                                                                                 |                                                                                 |
| In TopiTec Defekture-Metall-Gefäß werden 24,0 g Salicylsäure-Verreibung 50% vorgelegt, dazu werden 2,0 g dickflüssiges Paraffin und 0,375 g Cignolin (auf Analysenwaage) eingewogen. |                                                                                 |
| Das Gefäß wird verschlossen und im TopiTec 5Min bei 1000Upm rühren gelassen.                                                                                                         |                                                                                 |
| Das TopiTec-Gefäß wird geöffnet und Inprozessprüfung wird durchgeführt. Die Verreibung ist gelb gefärbt, homogen und es sind keine Pulvernester sichtbar.                            |                                                                                 |
| In das gleiche TopiTec-Gefäß wird weißes Vaseline auf 600,0 g aufgefüllt und wiederholt im TopiTec bei 1000UpM 10Min rühren gelassen.                                                |                                                                                 |
| <b>Die Salbe muss homogen, gleichmäßig gelb gefärbt und frei von sichtbaren Agglomeraten sein.</b>                                                                                   | <b>Entspricht:</b><br>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| Je 100g Salbe werden in beschichtete Aluminiummembrantruben abgefüllt und verschlossen.                                                                                              |                                                                                 |
| Die Tuben werden etikettiert.                                                                                                                                                        |                                                                                 |
| <b>Alle hergestellten Tuben sind etikettiert.</b>                                                                                                                                    | <b>Entspricht:</b><br>Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |
| Anzahl der hergestellten Tuben in den Ordner „Defekture Buchung“ eingetragen.                                                                                                        |                                                                                 |
| Verfalldatum in den Ordner „Verfalldaten“ eingetragen.                                                                                                                               |                                                                                 |
| Defektureprüfung durchführen.                                                                                                                                                        |                                                                                 |
| Ein „Rückstellmuster“ entnehmen, etikettieren und einlagern.                                                                                                                         |                                                                                 |

|                                                                                                           |                                                                                                   |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <br>Wir leben Medizin. | <b>Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen</b>                                                   |                 |
|                                                                                                           | <b>Herstellungsprotokoll</b><br><b>Cignolin 1/16 % / Salicylvaseline 2 %</b><br><b>NRF 11.51.</b> | Seite 2 (von 2) |

Besonderheiten während der Herstellung:

Gesamtausbeute:

Verfalldatum: (6 Monate)

ETIKETT

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Herstellenden

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift verantwortl. Apotheker(in)

## Appendix 6. Ophthalmic excel sheet

| Handelsname           | Wirkstoff                                   | Stärke                                       | Darreichungsform               | Haltbarkeit nach Anbruch                |
|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|
| Acivision             | Aciclovir                                   | 30 mg/g                                      | Augensalbe                     | 1 Monat                                 |
| Azyter                | Azithromycin                                | 15 mg/g                                      | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| Bepanthen             | Dexpanthenol                                | 5%                                           | Augensalbe                     | 1 Woche = 7 Tage                        |
| Brimo-vision          | Brimonidin                                  | 2 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 3 Monate                                |
| Brolene               | Propamidin Isetionat                        | 0,1%                                         | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Ciloxan               | Ciprofloxacin                               | 3 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Clonid-Ophtal         | Clonidin                                    | 1/8% sine                                    | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!<br>(Cave Kühl lagern) |
| Conjucaïn EDO         | Oxybuprocain                                | 4 mg/ml                                      | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| COSOPT-S              | Dorzolamid<br>+ Timol                       | 20 mg/ml<br>+ 5 mg/ml                        | Augentropfen EDO               |                                         |
| Cyclopentolat Alcon   | Cyclopentolat                               | 1%                                           | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Dexafluid             | Dexamethason                                | 1,315 mg/ml                                  | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| Dexagent-Ophtal       | Gentamicin<br>+ Dexamethason                | 5 mg/g<br>+ 0,3 mg/g                         | Augensalbe                     | 6 Wochen                                |
| Dexagent-Ophtal       | Gentamicin<br>+ Dexamethason                | 5 mg/g<br>+ 1 mg/ml                          | Augentropfen                   | 6 Wochen                                |
| Dexamytrex            | Gentamicin<br>+ Dexamethason                | 5 mg/g<br>+ 1 mg/ml                          | Augentropfen                   | 6 Wochen                                |
| Dexapos COMOD         | Dexamethason                                | 1 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Dorzolamid Micro Labs | Dorzolamid                                  | 20 mg/ml                                     | Augentropfen EDO               |                                         |
| Dorzo-vision          | Dorzolamid                                  | 20 mg/ml                                     | Augentropfen                   |                                         |
| Gentamicin-POS        | Gentamicin                                  | 5 mg/g                                       | Augensalbe                     | 4 Wochen                                |
| Gentamicin-POS        | Gentamicin                                  | 5 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 6 Wochen                                |
| Hydrocortison-POS     | Hydrocortison                               | 1%                                           | Augensalbe                     | 4 Wochen                                |
| Hydrocortison-POS N   | Hydrocortison                               | 2,5%                                         | Augensalbe                     | 4 Wochen                                |
| Hylo Comod            | Natriumhyaluronat                           | 1 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 6 Monate                                |
| Hylo Night            | Retinol                                     | 250 I.E.                                     | Augensalbe                     | 6 Monate                                |
| Hylo-Vision sine      | Hyaluronsäure                               | 0,35 ml                                      | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| Inflanefran forte     | Prednisolon                                 | 10 mg/ml                                     | Augentropfensuspension         | 4 Wochen                                |
| Isopto-Max            | Dexamethason<br>+ Neomycin<br>+ Polymyxin-B | 1 mg/g<br>+ 3500 I.E.<br>+ 6000 I.E.         | Augensalbe                     | 4 Wochen                                |
| Isopto-Max            | Dexamethason<br>+ Neomycin<br>+ Polymyxin-B | 1 mg/g<br>+ 3500 I.E.<br>+ 6000 I.E.         | Augentropfensuspension         | 4 Wochen                                |
| Kanamycin-POS         | Kanamycin                                   | 6,2 mg/ml                                    | Augensalbe                     | 4 Wochen                                |
| Lotemax               | Loteprednoletabonat                         | 5 mg/ml                                      | Augentropfensuspension         | 28 Tage                                 |
| Monoprost             | Latanoprost                                 | 50 µg/ml                                     | Augentropfen EDO               |                                         |
| Mydriaticum Stulln    | Tropicamid                                  | 5 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Neosynephrin-POS      | Phenylephrin                                | 10%                                          | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Ocuflur O.K.          | Flurbiprofen                                | 0,3 mg/ml                                    | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| ODM 5                 | Natriumchlorid<br>+ Hyaluronsäure           | 5%<br>+ 0,15%                                | Augentropfen                   | 3 Monate                                |
| Ofloxa-vision sine    | Ofloxacin                                   | 3 mg/ml                                      | Augentropfen EDO               |                                         |
| Ofloxa-vision sine    | Ofloxacin                                   | 3 mg/ml                                      | Augensalbe                     | 6 Wochen                                |
| Pan-Ophtal Gel        | Dexpanthenol                                | 50 mg/g                                      | Augengel                       | 6 Wochen                                |
| Pilomann              | Pilocarpin                                  | 2%                                           | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Polyspectran          | Polymyxin-B<br>+ Neomycin<br>+ Gramicidin   | 7500 I.E./ml<br>+ 3500 I.E./ml<br>+ 20 µg/ml | Augentropfen<br>+ Ohrentropfen | 4 Wochen                                |
| Prednifluid           | Prednisolon                                 | 10 mg/ml                                     | Augentropfensuspension         | 4 Wochen                                |
| Proparacain-POS       | Proxymetacain                               | 0,5%                                         | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Spersacarpin          | Pilocarpin                                  | 2%                                           | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Televis-Stulln DU     | Naphazolin                                  | 0,6 mg / 0,6ml                               | Augentropfen                   |                                         |
| Thilorbin             | Oxybuprocain<br>+ Fluorescein               | 4 mg/ml<br>+ 0,8 mg/ml                       | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!<br>(Cave kühl lagern) |
| Tim-Ophtal            | Timolol                                     | 0,5%                                         | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |
| Vidisic               | Carbomer 980                                | 2 mg/g                                       | Augengel                       | 6 Wochen                                |
| Vigamox               | Moxifloxacin                                | 5 mg/ml                                      | Augentropfen                   | 4 Wochen                                |
| Virgan                | Ganciclovir                                 | 1,5 mg/g                                     | Augengel                       | 4 Wochen                                |
| Zyklolat              | Cyclopentolat                               | 10 mg/ml                                     | Augentropfen EDO               | Sofort verwenden!                       |

Nach dem ersten Öffnen des Beutels sollten die Einzeldosenbehältnisse nicht länger als 15 Tage verwendet werden.

Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels sollten die übrigen Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 28 Tagen verwendet werden.

Nach dem ersten Öffnen des Beutels sind die Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 10 Tagen zu verwenden.

Nach dem ersten Öffnen des Siegelrandbeutels sind die ungeöffneten Einzeldosenbehältnisse 12 Monate haltbar.

## Appendix 7. Protocol for the Biktary Individual medication preparation

|                                                                                                                      |                                                                                                                  |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|  <b>KliLu</b><br>Wir leben Medizin. | <b>Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen</b>                                                                  | FB 4.1.1_1.7.1 |
|                                                                                                                      | <b>Vereinfachte Dokumentation</b><br><b>Verblistern von Tabletten (Auseinzeln von FAM)</b><br><b>§ 7 ApBetrO</b> | Seite 1 von 2  |

Therapiebeginn (Datum und Tageszeit der ersten Einnahme): Mo, 22.4.

Therapiedauer (in Tagen): 7

| Fertigarzneimittel (FAM)/ Stärke | Tagesdosierung | Charge FAM | Verfall FAM | Namens-<br>zeichen<br>PTA |
|----------------------------------|----------------|------------|-------------|---------------------------|
| Biktary                          | 1-0-0          | 22BIC158D  | 11/25       | Joam                      |
|                                  |                | 22 BIC135D | 04/25       | Joam                      |
|                                  |                |            |             |                           |
|                                  |                |            |             |                           |
|                                  |                |            |             |                           |

| Herstellungsschritte                                                                                                                                                                         | Erliegt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| APO prüft Plausibilität der Verordnung, d.h. die Angaben Patient, AM, Dosierung.                                                                                                             | ✓       |
| APO füllt Therapiebeginn, Therapiedauer und die Spalten Fertigarzneimittel, Tagesdosierung, Charge, Verfall aus.                                                                             | ✓       |
| APO belastet der anfordernden Station die Menge der benötigten Tabletten in MobiDik.                                                                                                         | ✓       |
| APO gibt die (Sonder-)Anforderung mit angeheftetem Buchungsbeleg, dieses Protokoll und die benötigten FAM auf einem Tablett ins Labor.                                                       | ✓       |
| PTA kontrolliert Charge, Verfall und die Haltbarkeit nach Anbruch des FAM.                                                                                                                   | ✓       |
| PTA beschriftet den Blister<br>-> die Spalten bekommen eine Tageszeitangabe, z.B. „morgens“ oder „abends“ oder die Einnahmezeit.<br>-> die Wochentage werden mit dem genauen Datum versehen. | ✓       |
| PTA packt die entsprechende Anzahl Tabletten in den Blister und füllt den Rest dieses Protokolls aus.                                                                                        | ✓       |
| PTA etikettiert (Lennartz- und ggf. Zusatzetikett) den Blister.                                                                                                                              | ✓       |
| PTA vermerkt auf den FAM-Packungen (Primär- und Sekundärverpackung) die aktuelle Anzahl der Tabletten und bei Bedarf das Anbruchsdatum.                                                      | ✓       |
| PTA bringt einen „mit Berechnung“-Aufkleber an (falls noch nicht vorhanden).                                                                                                                 | ✓       |
| PTA gibt Anforderung, Protokoll, FAM und Blister mit dem Tablett zur Freigabe in die Ausgabe (Ausgabeapotheke).                                                                              | ✓       |

- **Aufbewahrung:** ☐ Lichtschutz ☐ Sonstiges:
- **Lagerung:** ☐ Raumtemperatur ☐ Kühlschrank
- **Haltbarkeit:** Gerichteter Applikationszeitraum PLUS 7 Tage

Hergestellt am/von: Joam

Etikett, Prüfung und Freigabe des Endprodukts siehe Rückseite

Letzte Bearbeitung: 28.03.2019 JD

X:\Apotheke\Allgemein\QMS\Kap 4 Pharmaz Tätig\4.1 Herstellung von AM\4.1.1\_1.7.1 FB Vereinfachte Dokumentation Verblistern von Tabletten.doc

**Appendix 8.** Photograph of the finalized Biktarvy individual blister



**Appendix 9.** Photograph of the Biktarvy individual medication preparation final product



# Medicação fotossensibilizante

Cuidados a ter ao tomar medicação que pode reagir com a luz UV

Importante ter precaução ao apanhar sol, na depilação a laser e no solário



## Sintomas

**Fototoxicidade** - queimadura solar grave com comichão e inchaço (no momento da exposição)

**Fotoalergia** - semelhante a dermatite atópica, com prurido e lesões avermelhadas (24h após a exposição)



## Prevenção

- Usar proteção solar 50+ sempre
- Usar roupas leves que cubram a pele
- Informar os profissionais da medicação que está a tomar



## No caso de uma reação

- Evitar a luz solar
- Consultar um profissional de saúde para avaliação

Mesmo que no passado não tenha tido nenhuma reação, não significa que não haja risco!

**PROTEJA-SE**

**U. PORTO**  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Farmácia Martins**  
Estagiária Joana Oliveira

**Lista de medicamentos com potencial fotossensibilizante:**

**Antibióticos** – tetraciclina (doxiciclina, minociclina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), ceftazidima.

**Antifúngicos** – voriconazol (a 2ª substância mais comum em reações de fotossensibilidade).

**Antimaláricos** – hidroxicloroquina.

**AINEs** – naproxeno (o AINE mais comum de provocar fotossensibilização), ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenac e indometacina.

**Anti-hipertensores** – hidroclorotiazida, furosemida, ramipril, enalapril, losartan, irbesartan, valsartan, amlodipina, nifedipina e diltiazem.

**Antiarrítmicos** – amiodarona (pode levar a uma descoloração acinzentada da pele numa exposição a longo prazo).

**Antidepressivos** – amitriptilina, imipramina e fluoxetina.

**Anti-histamínicos** – cetirizina e hidroxizina.

**Medicamentos para colesterol** – sinvastatina, atorvastatina e fenofibrato.

**Antidiabéticos** – metformina, glibenclamida e glimepirida.

**Tópicos** – aciclovir, hidrocortisona, benzidamina, diclofenac, cetoprofeno, piroxicam, clorhexidina, fluorouracilo e isotretinoína (também oralmente).

# **Anexo 12.** Cálculo do preço de venda ao público do medicamento manipulado

Cálculo do preço de venda

**MATÉRIAS-PRIMAS:**

| matérias-primas     | embalagem existente em armazém |                            | preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA) |         | quantidade a usar | factor multiplicativo | valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|---------|-------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
|                     | quantidade adquirida           | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade unitária                                        | preço   |                   |                       |                                                |
| Salicilato de sódio | 1kg                            | 24,98                      | 1g                                                         | 0,02498 | 200g              | x 1,9                 | = 0,94924                                      |
| água purificada     | 5L                             | 2,95                       | 1L                                                         | 0,59    | 1L                | x 1,3                 | = 0,767                                        |
|                     |                                |                            |                                                            |         | x                 | x                     | =                                              |
|                     |                                |                            |                                                            |         | x                 | x                     | =                                              |
|                     |                                |                            |                                                            |         | x                 | x                     | =                                              |
|                     |                                |                            |                                                            |         | x                 | x                     | =                                              |
|                     |                                |                            |                                                            |         | x                 | x                     | =                                              |
| subtotal A          |                                |                            |                                                            |         |                   |                       | 1,72                                           |

**HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:**

|                                   | forma farmacéutica | quantidade | F(€) | factor multiplicativo | valor   |
|-----------------------------------|--------------------|------------|------|-----------------------|---------|
| valor referente à quantidade base | solução            | 100g       | 4,98 | x 3                   | = 14,96 |
| valor adicional                   |                    | 100g       | 4,98 | x 0,005               | = 2,49  |
| subtotal B                        |                    |            |      |                       | 33,37   |

**MATERIAL DE EMBALAGEM:**

| materiais de embalagem | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade | factor multiplicativo | valor  |
|------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|--------|
| Frasco plástico        | 0,80                       | x 1        | x 1,2                 | = 0,96 |
|                        |                            | x          | x 1,2                 | =      |
|                        |                            | x          | x 1,2                 | =      |
|                        |                            | x          | x 1,2                 | =      |
| subtotal C             |                            |            |                       | 0,96   |

**PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO**

(A + B + C) x 1,3 = 46,97

+ IVA 10% = 5,17

**D 49,36 €**

**DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:**

| dispositivo | preço unitário | quantidade | valor |
|-------------|----------------|------------|-------|
|             |                |            |       |
|             |                |            |       |
| E           |                |            |       |

**PREÇO FINAL: D + E 49,36 €**

Operador joana

Supervisor [assinatura]

Rúbrica do Diretor Técnico [assinatura]

Data



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)