U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Margarida Rios da Cruz

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Margarida Rios da Cruz

Hospital de Viladecans, Barcelona, Espanha

Farmácia Marques, Braga, Portugal

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

Orientador: Prof. Dr.ª Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra Junqueiro
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.ª Elena Díaz-Munío Merodio
Monitor Farmácia Comunitária: Dr.ª Maria Teresa Calheiros

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, 30 de setembro 2024

Margarida Rios da Cruz

Resumo

Ao longo do estágio realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Viladecans, em Barcelona, e na Farmácia Marques, em Braga, foi-me possível adquirir novos conhecimentos, relembrar conteúdos já abordados e entender de uma forma mais concreta o importante papel do farmacêutico em ambos os estabelecimentos de saúde.

O presente relatório de estágio descreve a experiência vivida nos últimos seis meses nos estágios realizados nos dois estabelecimentos de saúde mencionados anteriormente.

Na primeira parte, é feita uma contextualização do local de estágio bem como as tarefas realizadas durante esse período. De seguida, são apresentadas três atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar: "Pharmaceutical intervention in treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure in adults"; "Preparation of a solution of epirubicin for the treatment of superficial bladder tumor" e "Early transition from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients at Viladecans Hospital".

De seguida, é feita uma contextualização referente ao estágio em Farmácia Comunitária. Nesta parte incluem-se, também, as atividades elaboradas ao longo do mesmo, nomeadamente, "O impacto do serviço de Preparação Individualizada de Medicação na adesão terapêutica", "Riscos e Benefícios do Sol" – Apresentação dos benefícios da proteção solar aos alunos da Escola Básica nº 2 de Lamaçães, Braga e "Intervenção Farmacêutica em Situações Clínicas Ligeiras."

Por fim, são apresentados dois temas científicos relacionados com casos que surgiram várias vezes durante o estágio realizado na Farmácia Marques. O primeiro "Abordagem terapêutica e intervenção farmacêutica na enxaqueca" e o segundo tema, denominado "Abordagem terapêutica no doente com Queratose Actínica".

Assim, é possível através das atividades e temas desenvolvidos, demonstrar as competências adquiridas ao longo destes estágios bem como realçar o papel do farmacêutico em diferentes contextos de saúde. Além disso, percebe-se a importância do conhecimento científico que é necessário para um desempenho proficiente na profissão do farmacêutico.

Agradecimentos

A realização deste relatório de estágio com fim à obtenção do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas não teria sido possível sem o contributo, pessoal e profissional, de várias pessoas a quem gostaria de manifestar a minha gratidão.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra Junqueiro, pela disponibilidade e acessibilidade em orientar os meus estágios ao longo destes meses. À Drª. Elena Díaz-Munío Merodio agradeço a oportunidade de integrar a sua equipa nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Viladecans, em Barcelona. À Drª. Maria Teresa Calheiros e à sua "Equipa Maravilha" da Farmácia Marques (Braga), por me terem mostrado a melhor versão do mundo da farmácia comunitária. Agradeço todo o acompanhamento, entreajuda e integração na equipa ao longo destes meses. Foi uma experiência pessoal e profissional muito gratificante!

À minha querida colega e amiga do Mestrado, Cris, pela amizade e presença constante nos momentos bons e menos bons deste percurso.

Um grande obrigada a todos os restantes amigos que me foram acompanhando neste caminho e me permitiram viver momentos muito felizes fora do contexto de trabalho. As nossas pessoas e as amizades são do melhor que há na vida!

Por fim, e acima de tudo, agradeço do fundo do meu coração ao meu Kiko, à minha mãe, ao meu pai, aos meus irmãos, André, Nuno e Mariana, aos meus avós, e a toda a minha família pelo amor incondicional e apoio constante. Por me ajudarem sempre a ter força e a lutar pela concretização deste sonho, ser farmacêutica. Por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida, por serem luz e a prova de que a maior riqueza que temos na vida é a família. Obrigada!

Índice geral

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE ..... **III**

RESUMO ..... **IV**

AGRADECIMENTOS ..... **V**

ÍNDICE GERAL ..... **VI**

ÍNDICE DE ANEXOS ..... **VIII**

ÍNDICE DE FIGURAS ..... **VIII**

ÍNDICE DE TABELAS ..... **VIII**

LISTA DE ABREVIATURAS ..... **IX**

PARTE I. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR 1

SECTION A – Hospital Pharmacy 1

Activity 1 – Pharmaceutical intervention in treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure (CRF) in adults 5

Activity 2 – Preparation of a solution of epirubicin for the treatment of superficial bladder tumor 7

Activity 3 – Early transition from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients at Viladecans Hospital 9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 12

Atividade 1: O impacto do serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) na adesão terapêutica 14

Atividade 2: Riscos e Benefícios do Sol 16

Atividade 3: Intervenção Farmacêutica em Situações Clínicas Ligeiras 17

PARTE II. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO **19**

TEMA 1 – ABORDAGEM TERAPÊUTICA E INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA ENXAQUECA 19

1. ENQUADRAMENTO DO TEMA EM CONTEXTO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA **19**

2. CEFALEIAS **19**

2.1. CEFALEIAS PRIMÁRIAS 20

2.1.1. Enxaquecas 20

2.1.1.1. Fase premonitória 21

2.1.1.2. Fase de aura 21

2.1.1.3. Fase de cefaleia 22

2.1.1.4. Fase posdrómica 22

2.1.2. Cefaleias de Tensão 22
2.1.3. Cefaleias em salva 23
3. DIAGNÓSTICO DA ENXAQUECA 23
4. TERAPÊUTICA DA ENXAQUECA 23
4.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO 23
4.1.1. Tratamento agudo 23
4.1.1.1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) 24
4.1.1.2. Triptanos 24
4.1.1.3. Tratamento adjuvante – Antieméticos procinéticos 25
4.1.2. Tratamento preventivo 26
4.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO E INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA 27
5. CONCLUSÃO 28
TEMA 2 - ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO DOENTE COM QUERATOSE ACTÍNICA 29
1. ENQUADRAMENTO DO TEMA EM CONTEXTO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA 29
2. A PELE 29
3. A RADIAÇÃO SOLAR E OS MECANISMOS DE PROTEÇÃO DA PELE 30
4. QUERATOSE ACTÍNICA 31
4.1. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO 32
4.2. PREVENÇÃO – MEDIDAS DE PROTEÇÃO SOLAR 33
4.3. TRATAMENTO 33
4.3.1. Terapias focadas nas lesões 34
4.3.1.1. Crioterapia, laser, cirurgia e curetagem 34
4.3.2. Terapias de campo afetado 35
4.3.2.1. Peelings químicos 35
4.3.2.2. Terapia fotodinâmica (TFD) 36
4.3.2.3. Tratamentos tópicos 37
4.3.2.3.1. 5-Fluorouracilo 37
4.3.2.3.2. Imiquimod 38
4.3.2.3.3. Gel de Diclofenac a 3% e gel de Mebutato de Ingenol 38
5. CONCLUSÃO 39
CONCLUSÃO GLOBAL 40
BIBLIOGRAFIA 41
ANEXOS 48

Índice de Anexos

Anexo 1 - Apresentação sobre "Riscos e Benefícios do Sol" apresentada aos alunos da Escola Básica nº 2 de Lamaçães, Braga……. 48

Índice de Figuras

Figure 1 - Pharmaceutical interventions in treatment of symptomatic anemia associated with CRF in adults' patients of Viladecans' Hospital receiving darbepoetin-α or epoetin-β. 7
Figure 2 - Guideline to select eligible patients to STOP or switch to oral therapy.....10
Figura 3 - Classificação das Cefaleias..…….... 20
Figura 4 - As quatro fases clínicas da enxaqueca e os sintomas associados……. 21
Figura 5 - Progressão das lesões de queratose actínica……. 31

Índice de Tabelas

Table 1 - Schedule of activities carried out during the internship in hospital pharmacy…….. 3
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária……. 13
Tabela 3 - Vantagens e desvantagens das terapias direcionadas às lesões actínicas……. 35

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
AHA	α-hidroxiácidos
ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ANF	Associação Nacional de Farmácias
BPFC	Boas Práticas de Farmácia Comunitária
CAP	Community-Acquired Pneumonia
CEC	Carcinoma Espinocelular
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina
CKD	Chronic Kidney Disease
COX	Enzima cicloxigenase
CRF	Chronic Renal Failure
DCA	Depressão Cortical Alastrante
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EAU	European Association of Urology
EPI	Epirubicin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agents
FDA	Food and Drug Administration
FEFO	First Expired, First Out
FPS	Fator de Proteção Solar
5-FU	5-Fluorouracilo
GABA	Ácido γ-aminobutírico
GFR	Glomerular Filtration Rate
GPHP	Good Practices for Hospital Pharmacy
Hb	Hemoglobin
HPV	Vírus do Papiloma Humano
IGM	Gel de Mebutato de Ingenol
ITU	Infeção do Trato Urinário
IV	Intravenous
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MAL	Metilaminolevulinato

MMC	Mitomycin C
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica – Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NMIBC	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCA	Patient-controlled Analgesia
PF	Pharmaceutical Forms
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
QA	Queratose Actínica
QOL	Quality of Life
RBC	Red Blood Cells
RNA	Ribonucleic acid
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
TCA	Ácido tricloroacético
TFD	Terapia Fotodinâmica
TLR	*Toll Like* Receptor
UV	Ultravioleta
VIP	Péptido Intestinal Vasoativo
WCC	White Cell Count

Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy

- **Contextualization of the curricular internship**

The internship in hospital pharmacy took place at Viladecans Hospital in Barcelona, under the Erasmus+ Mobility Program - Internships. Founded in 1953, Viladecans Hospital serves as the reference hospital for five municipalities (Viladecans, Gavà, Castelldefels, Begues, and Sant Climent de Llobregat) and offers a wide range of medical and surgical specialties to a population of over 189,000 citizens. It has as referral hospitals the Bellvitge Hospital, the Sant Joan de Déu Hospital in pediatrics, and the Sant Boi de Llobregat Hospital in obstetrics, providing excellent healthcare to the reference population integrated into the social and community context, generating knowledge and promoting education, research, and innovation.

The internship took place between February 5th and April 30th under the supervision of Dr. Elena Díaz-Munío Merodio, a hospital pharmacy specialist at Viladecans Hospital. The pharmacy operates from Monday to Friday from 8 am to 5 pm and on Saturdays from 9 am to 2 pm. Therefore, my internship hours were from 9 am to 3 pm, allowing me to observe and participate in the daily tasks performed in the hospital pharmacy services. The hospital pharmacy team consists of the responsible specialist pharmacist, Dr. Tomàs Casasín Edo, three assistant pharmacists, five pharmacy technicians and an administrative assistant. Being a small department, I had the opportunity to actively participate in all pharmacy activities, quickly achieving learning objectives over the three-month internship period.

The pharmacy unit is located on floor -1 of the hospital and is organized into several sections. These sections include medication storage area for various pharmaceutical forms (PF), including compounded medications; unit dose preparation area; laboratory; repackaging area; sterile formulation preparation area - an antechamber and two rooms with laminar flow hoods (one vertical laminar flow hood for cytotoxic preparation and one horizontal laminar flow hood for injectables and parenteral nutrition preparation); refrigerators; pharmacist workstations; administrative work area, and medication receiving area. Additionally, the outpatient pharmacy

service, responsible for dispensing medications to external patients, is located on floor 0 of the hospital and includes a dispensing counter, a refrigerator with three modules, and a cabinet for non-temperature-sensitive medications. The work performed in the pharmacy is intrinsically linked to the healthcare services provided by the hospital, including gastroenterology, cardiology, endocrinology, neurology, pulmonology, rheumatology, orthopedics, dermatology, gynecology, ophthalmology, otolaryngology, urology, emergency services, and inpatient care.

Broadly, the pharmacy services provided by Viladecans Hospital focus on validating and preparing unit doses of all medical prescriptions for inpatients; pharmaceutical care and validation of treatments for outpatient care; pharmacovigilance; medication quality control; medication risk management; medication compounding; preparation of sterile medications, parenteral nutrition, injectables, and hazardous medications; control and distribution of special medications (narcotics/controlled substances, cytotoxic and costumized medications); management of medication purchases and pharmacy stock; participation in committees and working groups; and support for all patients and healthcare professionals of the hospital regarding the appropriate use of medication. Therefore, the pharmacy services of Viladecans Hospital contribute to ensuring the "7 rights" as outlined in the Manual of Good Practices for Hospital Pharmacy (GPHP): the right patient, right drug, right dose, right route, right time, right information, and right documentation.[1]

- **Schedule of activities and respective explanation**

Table 1 - Schedule of activities carried out during the internship in hospital pharmacy.

Activities	Period		
	February	March	April
Recognition of Good Pharmaceutical Handling Practices (GPHPs) and weekly planning of tasks			
Introduction to the Silicon® software program			
Outpatient medication dispensing			
Validation of medical prescriptions			
Preparation and dispensing of unit doses for inpatients			
Return of unused unit doses			
Tableting and repackaging of tablets			
Preparation of stock orders for various hospital services			
Preparation of cytotoxic medications			
Activity 1: Pharmaceutical intervention for patients using epoetin-β and darbepoetin-α in the treatment of anemia associated with Chronic Kidney Disease (CKD)			
Activity 2: Preparation of a solution of epirubicin for the treatment of superficial bladder tumor			
Activity 3: Early transition from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients at Viladecans Hospital			

During my internship at Hospital Viladecans pharmacy I had the opportunity to learn and perform several tasks as shown in **Table 1**. With the assistance of Dr. Elena Merodio and other pharmacists and pharmacy technicians, I developed several skills that made me independent in performing a wide range of tasks assigned to me, always bearing in mind the technical-scientific rigor imparted throughout the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences. In this regard, the functions of the hospital pharmacy at Viladecans Hospital are carried out considering a daily task plan, alongside the needs of the various hospital departments. Next, I will describe the heterogeneity of the activities I carried out during the internship.

Initially, I was introduced to the computer program used by the various hospital services, Silicon®. Among its many features, I particularly highlight the easy access to patients' clinical information by pharmacists, especially useful during the validation of medical prescriptions. Subsequently, in the early weeks of my internship, I acquired

the necessary skills to validate medical prescriptions - a pivotal step preceding the preparation of unit doses. In this process, conducted exclusively by pharmacists, careful review is applied to the prescribed active substances, dosage instructions, pharmaceutical formulations, as well as the start date and duration of treatment. Furthermore, appears essential to verify that the prescribed medications align with the patient's clinical condition and are compatible with their current medication regimen. This verification is based on credible sources of information such as the "Formulario Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)" and drugs.com, among others.

Subsequently, I carried out the preparation of unit doses for inpatients. The unit dose distribution system allows for rationalizing medication distribution and pharmacological therapy; reducing medication errors; ensuring proper medication administration to the patient; and integrating the pharmacist into the healthcare team in patient care.[2] This is prepared every day for a 24-hour period, from Monday to Thursday. Every Friday, unit doses are prepared for Friday and Saturday. On Saturday, unit doses are prepared for Sunday. Afterwards, I delivered the unit dose to the inpatient department. Additionally, the unit dose from the previous day is collected daily and checked, and if necessary, unused medications are returned. This procedure includes a computerized return process and, in parallel, an analysis of the reasons for medication returns, to confirm the correct implementation of the therapeutic plan.

Throughout the entire internship period, I actively engaged in outpatient medication dispensing, particularly those exclusively available through the hospital pharmacy. This hands-on experience helped me understand the crucial role of the pharmacist in providing this service to the community.

In the later part of my internship, I had the opportunity to prepare various compounded medications, such as a cream of 1% hydrocortisone + 2% ketoconazole O/W, cytotoxic medications (e.g., intravesical epirubicin), biosimilar medications (infliximab), and several units of intravenous patient-controlled analgesia (PCA). In addition, I also participated in the control and restocking of medications stored in restricted access areas in the emergency department and operating room.

- **Activities carried out during the internship**

Activity 1 – Pharmaceutical intervention in treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure (CRF) in adults

Anemia is a common complication of chronic renal failure (CRF) characterized by a reduction in the blood hemoglobin (Hb) concentration causing numerous unfavorable effects on patients' prognoses and quality of life (QOL).[3] Iron supplementation, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) and red blood cell transfusion are the established treatment options for anemia. In order to evaluate the necessity, efficiency, and response to the use of ESAs in the treatment of anemia associated with CRF, we included all the patients receiving darbepoetin-α and epoetin-β in different dosages at Viladecans Hospital. In this regard, we assessed the Hb serum concentration as well as the glomerular filtration rate (GFR) and conducted pharmaceutical interventions whenever the Hb values were below 10 g/dL or above 12 g/dL to prevent cardiovascular events and even death. In line with the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) guidelines, the first-line therapy recommended in CKD patients with anemia and iron deficiency is iron supplementation.[4,5,6,7] However, if anemia persists despite sufficient iron supplementation, the use of ESAs seems to improve patient outcome and QOL compared to red blood cells (RBC) transfusion. ESAs help restore Hb levels, reducing the need for blood transfusions, hospitalizations, and whole mortality.[8,9]

Human erythropoietin is an endogenous glycoprotein hormone that is the main regulator of erythropoietin receptor on the progenitor cells of the erythrocytes in the bone marrow.[10,11] KDIGO Anemia Guideline suggested that for patients with anemia of CKD on dialysis, ESA treatment should be introduced when the Hb concentration is between 9–10 g/dL to avoid having the fall of Hb below 9.0 g/dL.[6] To raise Hb levels above 10 g/dL, the initial recommended dose for adult patients not on dialysis is 1.2 μg/kg of body weight and 0.6 μg/kg of body weight for those not on dialysis, administered once monthly via a single subcutaneous injection, or once every two weeks via a single intravenous or subcutaneous injection. If the rate of Hb increase is less than 1.0 g/dL per month, the dose may be increased by approximately 25% of the previous dose. Additional dose increments of approximately 25% may be given at

monthly intervals until the individual target Hb value is achieved. However, if the rate of hemoglobin increase exceeds 2 g/dL per month or if the Hb level nears 12 g/dL, the dosage should be decreased by approximately 25%[10]. Lastly, the use of ESAs in correcting anemia also has some restrictions, such as the application of high ESA dose is associated with increased risk of hypertension, stroke, cardiovascular events and all-cause mortality.[12,13,14,15]

The main objective of this intervention was to evaluate the necessity, efficiency, and response to the use of ESAs in the treatment of anemia associated with chronic kidney disease in all eligible patients (n = 35) at Viladecans Hospital, a Level 1 hospital located in Barcelona, Spain, with a capacity of 130 beds.

Among the various pharmaceutical interventions conducted (**Figure 1**), we highlight direct communication with the nephrologist physicians prescribing ESAs to patients at Viladecans Hospital, in order to alert them to possible dose adjustments or even treatment discontinuation, taking into account Hb serum concentrations and renal function. Additionally, we emphasize direct contact with some patients to ascertain their adherence to medication, offering clear explanations and encouragement for treatment continuation when needed. In this way, we promoted adherence to therapy. Regarding the use of darbepoetin-α, five out of seven patients reported improvement in the Hb serum concentration since the beginning of the treatment. Therefore, we validated the continuation of darbepoetin-α treatment. On the other hand, two patients who started darbepoetin-α in 2023 gave up treatment with Hb serum concentrations of 9 g/dL. As a result, our intervention involved directly contacting the patients to understand the reasons that led them to stop, reinforcing the importance of restarting treatment and avoiding discontinuation without medical indication. Moreover, we contacted the prescribing nephrologist physician and suggested reassessing these cases in order to resume therapy, aiming to increase serum Hb concentration and ultimately enhance the quality of life for these patients.

Concerning the patients undergoing treatment with epoetin-β, nineteen out of the twenty-eight patients evaluated showed improvement in the Hb serum concentration, ranging between 10.0 and 12.0 g/dL. Therefore, we considered it appropriate to continue their treatment. However, four out of these twenty-eight patients had serum Hb levels between 12.9 and 15.8 g/dL, so we contacted the prescribing nephrologist physician suggesting a reevaluation of the prescribed dosage

for treatment. All patients underwent reevaluation, resulting in either cessation of treatment or dosage reduction, with the goal of further reducing the risk of adverse events linked to ESA overdosage. On the other hand, we encountered a patient who discontinued treatment without medical indication. Upon contacting him, we explained the necessity of resuming the administration of epoetin-β and arranged a date for him to visit the hospitals' outpatient pharmacy. Lastly, for two patients receiving epoetin-β at a dosage of 30 µg with serum Hb concentrations oscillating between 8 and 9 g/dL, we contacted the prescribing physician, alerting to the need for dose adjustment to improve the treatment and achieve the desired goal.

In conclusion, considering this evidence, the use of ESAs can be a viable alternative for the treatment of symptomatic anemia associated with chronic kidney disease in adults as it improves patient outcome and quality of life reducing the need for blood transfusions, hospitalizations, and overall mortality. Moreover, pharmaceutical intervention played a crucial role in optimizing treatments and enhancing adherence to therapy.

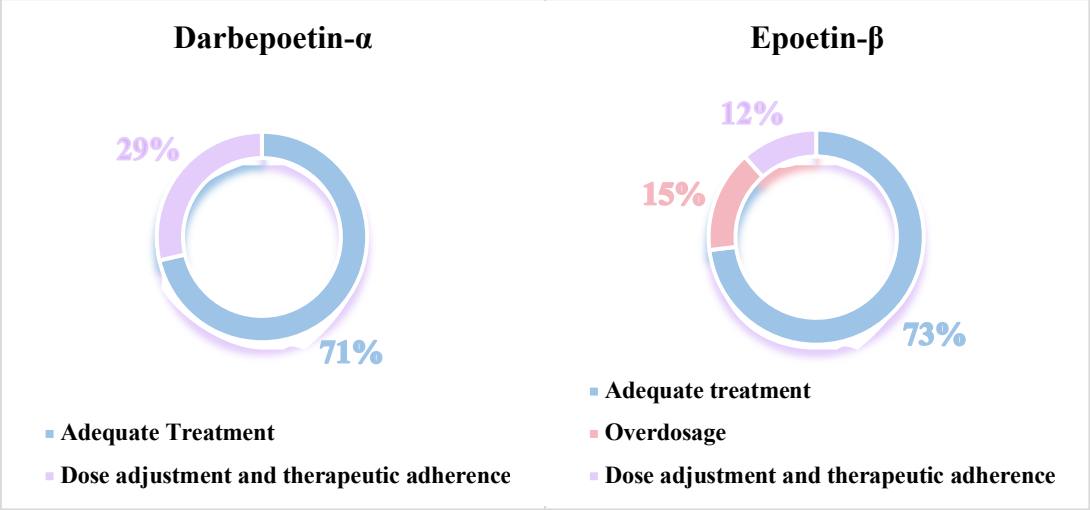


Figure 1 - Pharmaceutical interventions in treatment of symptomatic anemia associated with CRF in adults' patients of Viladecans' Hospital receiving darbepoetin-α or epoetin-β.

Activity 2 – Preparation of a solution of epirubicin for the treatment of superficial bladder tumor

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) represents 75% of bladder tumors, the 11th most common malignancy worldwide. NMIBC is a disease with a

diverse range of clinical behaviors due to its heterogeneity. Intravesical therapy and transurethral resection of bladder tumor are a critical step in initial management and staging of disease, nevertheless with a high probability of recurrence. The European Association of Urology (EAU) guidelines recommend immediate instillation of chemotherapy with mitomycin C (MMC), epirubicin (EPI), or pirarubicin, according to the risk classification.[16,17]

Although there is no oncology service at the Viladecans Hospital, there are some patients with bladder cancer who undergo treatment at this hospital. Therefore, during my internship, I had the opportunity to prepare an intravesical epirubicin solution. Epirubicin, an anthracyclin, acts by intercalating DNA, and stands as one of the most commonly used anthracyclines in clinical practice. In order to achieve therapeutic efficacy for each patient, I prepared a magistral formulation of epirubicin solution ensuring its quality and safety regarding the active substance dosage and the presence of interactions that may compromise the medication's effectiveness or the patient's safety.[18]

To accomplish this, I initiated the process by consulting the compounding procedure in the magistral formula present in the Pharmaceutical Services and performing calculations to prepare a solution containing 50 mg of epirubicin using a vial of injectable epirubicin solution labeled as 200mg/100ml. Thus,

200 mg epirubicin --- 100 mL injectable solution

50 mg epirubicin --- **25 mL injectable solution**

Afterwards, to reach a total volume of 50 mL, an additional 25 mL of saline solution was added to the syringe.

Next, I filled out the preparation form specifying the raw materials used, pharmaceutical forms, route of administration, packaging, storage, and expiration date. Additionally, I detailed the total quantity to prepare, as well as the required amount of each raw material, suppliers, batches, preparation date, prescribing physician's name, patient's name, and signatures of the pharmacist preparing and validating the preparation.

Subsequently, within a laminar flow hood, I loaded a syringe with 25 mL of injectable epirubicin solution (200mg/100mL) and supplemented it with 25 mL of saline solution, achieving a total volume of 50 mL. Additionally, I affixed labels for identifying the compounded medication, along with the corresponding worksheet. In conclusion,

the manipulation of cytotoxic substances for oncology patients, aimed at tailoring therapy to individual needs, is of paramount importance for pharmacists.[19]

Activity 3 – Early transition from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients at Viladecans Hospital

Antibiotic resistance stands a serious public health issue globally, highlighting the importance of effective antimicrobial management to ensure correct medication use, extend therapeutic efficacy, and mitigate antibiotic resistance.[20] Compared to intravenous (IV) therapy, oral treatments generally result in fewer severe side effects and complications.[20,21,22] Prolonged IV antimicrobial use may increase hospital stays, raise healthcare costs, and elevate the risks of morbidity and mortality associated with IV line infections.[20,21,22] To optimize antimicrobial usage, it is recommended to switch from IV to oral therapy as soon as it is clinically feasible. Typically, the consideration for transitioning a patient to oral therapy arises after 2 to 4 days of IV treatment. This approach is applicable to several conditions, including pneumonia, urinary tract infections, and skin and soft tissue infections, among others. This period of time allows healthcare providers to review the patient's microbiological data and evaluate their response to the initial treatment.[22]

Viladecans' Hospital implements this policy, ensuring greater quality and cost-effectiveness in healthcare. This statement is supported by a reduced likelihood of side effects, increased patient comfort, shortened hospital stays, and no increase in mortality or readmissions, resulting in lower economic costs. In this regard, a flow chart aids clinicians in determining whether it is safe to switch a patient from IV to oral antimicrobial therapy. First, patients who have negative blood cultures and have received at least 48 hours of IV therapy may be eligible to STOP or switch to oral therapy (**Figure 2**).

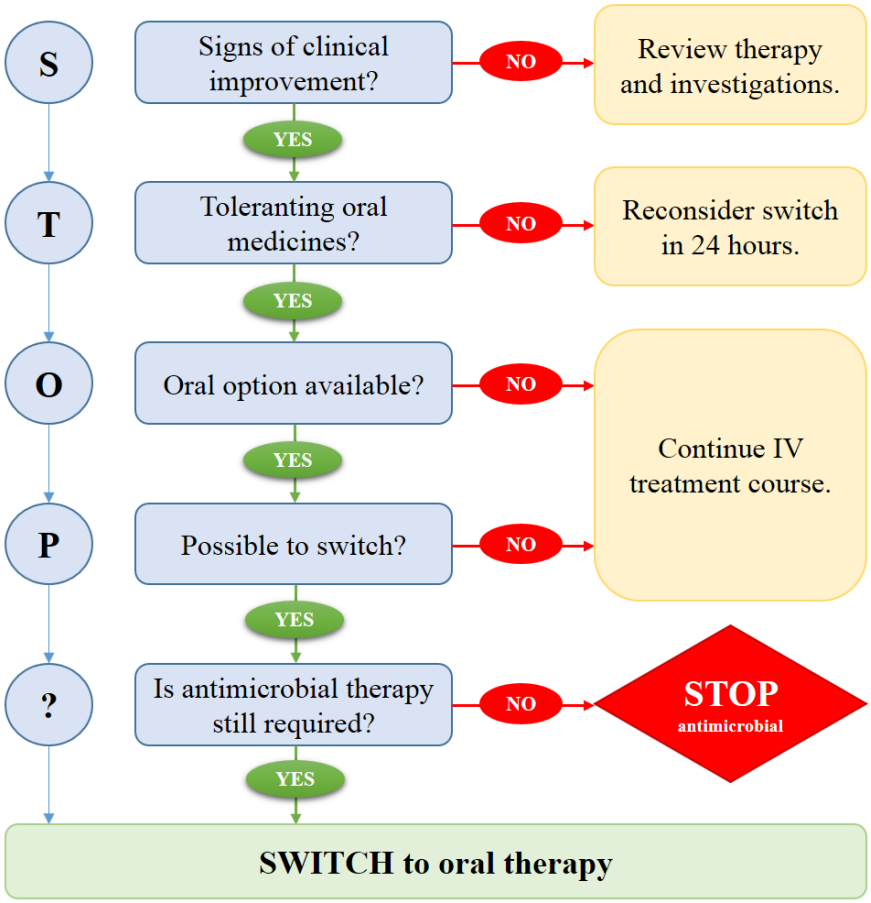


Figure 2 - Guideline to select eligible patients to STOP or switch to oral therapy (adapted from Milupi & Claybourn, L, et al.)[22]

Regarding signs of clinical improvement, the patient must meet the following criteria: being afebrile for the past 48 hours, showing a downward trend in C-reactive protein levels, maintaining a stable immune response (white cell count (WCC) between 4 and 12 x 10^9 cells/L), and exhibiting no unexplained tachycardia, hypotension, or tachypnea.[23] Additionally, the patient should not be nil by mouth, should have no risk of aspiration, and must be tolerating oral food or enteral feeding. It is also important that oral absorption is not compromised by conditions such as diarrhea, vomiting, malabsorptive disorders, recent gastrointestinal surgery, colostomy, or swallowing disorders.[23] Furthermore, clinicians must determine whether an oral alternative is available and if a switch from IV to oral therapy is feasible. It is important to note that some conditions necessitate prolonged parenteral therapy, including deep-seated infections such as abscesses or empyema, meningitis or encephalitis, necrotizing soft tissue infections, infections involving implants or prostheses, *Staphylococcus aureus*

bacteremia, osteomyelitis, septic arthritis, and endocarditis. Once these four criteria are met and all align, the transition from IV to oral antibiotic therapy can proceed. Taking all this into account, I was tasked with conducting a study involving all patients admitted to the hospital at that time who were receiving IV antibiotic therapy.[22,23]

Out of a total of 24 adult patients, the vast majority were admitted to the hospital with Community-Acquired Pneumonia (CAP), and the antibiotics administered ranged from amoxicillin/clavulanic acid and levofloxacin to ciprofloxacin, azithromycin, and a combination of ceftriaxone/piperacillin/tazobactam. Overall, the duration of IV treatment ranges from 2 to 8 days, and the treatment with equivalent doses of oral antibiotics lasts between 1 and 4 days, which means that patients may stay in the hospital for 4 to 16 days depending on their clinical condition and the possibility of transitioning from IV to oral therapy. In any case, it was observed that the earlier the transition to oral antimicrobial therapy is made, the shorter the hospital stay for patients, and consequently, the lower the costs associated with treating each patient.[24]

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

- **Contextualização do estágio curricular**

O estágio curricular em farmácia comunitária realizou-se entre 13 de maio e 13 de agosto de 2024, na Farmácia Marques, em Braga. A Farmácia Marques, fundada a 19 de março de 1953, localiza-se na Rua de São Marcos, nº 44, estando situada numa das ruas principais do centro histórico de Braga, com excelentes acessos a inúmeros estabelecimentos de restauração e comércio, além de serviços prestadores de cuidados de saúde tais como, centros de saúde, clínicas dentárias, consultórios médicos privados, hospitais privados, entre outros.

O horário de funcionamento da farmácia é de segunda a sexta-feira, das 9 horas às 19h30 e, aos sábados, das 9h às 13h. O meu horário de estágio iniciava às 9h30 e terminava às 17h30.

Efetivamente, tratando-se de uma zona central da cidade e com proximidade a diversos estabelecimentos de saúde, os utentes oscilavam entre utentes habituais e mais idosos residentes nesta área geográfica e/ou frequentadores dos espaços de saúde e, por outro lado, a par do aumento do turismo na cidade de Braga, verifica-se um aumento do número de clientes turistas e mais jovens.

Relativamente aos serviços fornecidos pela Farmácia Marques, destacam-se o atendimento ao público, a preparação individualizada da medicação (PIM) e as consultas de nutrição. No serviço de atendimento ao público incluem-se a dispensação clínica, o aconselhamento farmacêutico, a administração de injetáveis, a determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia) e a determinação da pressão arterial. Adicionalmente, a farmácia disponibiliza o serviço de PIM, quer para os utentes do Lar de Santa Cruz, quer para os utentes particulares que pretendam usufruir deste serviço. Finalmente, é ainda disponibilizado o serviço da VALORMED®, visando a recolha de embalagens e medicamentos fora de uso.

A gestão da farmácia está a cabo do Dr. Mário Calheiros e a direção técnica é assegurada pela Dr.ª Maria Teresa Calheiros, responsável pelo meu estágio curricular na farmácia. Além disso, a farmácia conta com uma equipa de 3 farmacêuticas, 2 técnicas de farmácia e 2 técnicas auxiliares de farmácia.

- **Cronograma de atividades desenvolvidas e respetiva explicação**

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Período			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Reconhecimento do circuito do medicamento e suas condições de armazenamento dentro da farmácia comunitária				
Backoffice: Receção de encomendas; reposição de medicamentos no gaveteiro; verificação dos prazos de validade dos produtos; realização de encomendas instantâneas; devolução de medicamentos ao laboratório				
Atendimento ao público e medição de parâmetros bioquímicos				
Preparação individualizada da medicação (PIM) para os utentes do Lar de Santa Cruz, entre outros				

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me desenvolver inúmeras atividades inerentes à profissão, tal como pode ser visualizado na **Tabela 2**. A Farmácia Marques é constituída por uma equipa dinâmica, com uma vontade crescente de desenvolvimento e evolução no conhecimento científico e nos serviços prestados aos seus utentes. Desta forma, tive a possibilidade de participar nas diversas tarefas do farmacêutico em contexto de farmácia comunitária, desde a realização de encomendas até à fase final de dispensação clínica e aconselhamento do mesmo, agindo de acordo com as Boas Práticas de Farmácia Comunitária (BPFC).

Relativamente ao *backoffice,* tive oportunidade de participar na gestão de *stocks*, nomeadamente, na encomenda e receção de encomendas diárias, instantâneas e por via verde, na qual é fundamental verificar o estado do produto, a validade e as condições de armazenamento; os principais distribuidores grossistas da Farmácia Marques são a Plural®, a Botelho & Rodrigues® e a COOPROFAR®. Verifiquei os prazos de validade dos medicamentos e produtos cosméticos dispondo-os sempre nos lineares segundo a metodologia "*first expired, first out* (FEFO)". Por conseguinte, realizei o procedimento relativo à devolução dos medicamentos ao laboratório correspondente, bem como a recolha dos contentores da VALORMED®.

No contexto de atendimento ao público, confirmei o papel do farmacêutico enquanto agente de saúde pública na comunidade. Realizei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), incluindo os medicamentos

psicotrópicos e estupefacientes, cujas regras de armazenamento e dispensa são especiais; medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF); produtos cosméticos e de higiente; entre outros. O sistema informático da farmácia utiliza o programa Sifarma® da Glintt, um programa muito simples e intuitivo com capacidade de armazenamento de diversas bases de dados.

Um outro serviço em que pude prestar o meu contributo foi a preparação individualizada da medicação, que é um dos serviços mais requisitados na Farmácia Marques. A farmácia prepara a medicação mensal para cerca de setenta utentes vinculados ao Lar de Santa Cruz e 8 utentes particulares. Este serviço é garantido por uma técnica de farmácia e uma farmacêutica.

Em última análise, no que diz respeito à estratégia comercial e marketing da farmácia pude contribuir para ambos, nomeadamente nas técnicas comerciais, como a disposição estratégica dos lineares e o auxílio na elaboração de pósteres de divulgação de determinados produtos e campanhas comerciais. Paralelamente, ao longo de todo o período do meu estágio curricular, foram-me transmitidos diversos conhecimentos acerca das várias temáticas que concernem à farmácia comunitária, das quais destaco o processo de cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos e o processo de negociação das compras com a indústria e com os distribuidores grossistas. Finalmente, tive ainda a oportunidade de participar em diversas formações muito enriquecedoras, umas realizadas na Farmácia Marques e outras em contexto pós-laboral, promovidas por diversas marcas ou laboratórios.

- **Exemplos de atividades desenvolvidas**

Atividade 1: O impacto do serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) na adesão terapêutica

A Farmácia Marques oferece o serviço de Preparação Individualizada da Medicação a cerca de 70 utentes do Lar de Santa Cruz, em Braga, e a 8 utentes particulares. Este serviço é preparado semanalmente por uma técnica de farmácia e depois é verificado e validado por uma farmacêutica. Após a validação, a medicação é entregue aos utentes do lar e particulares à sexta-feira.

Segundo a Norma Geral Nº 30-NGE-00-010-02 publicada pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) em outubro de 2018, este serviço define-se como "o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita em dispositivos de vários compartimentos, selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização". Além disso, este serviço também inclui toda a informação necessária referente ao uso responsável dos medicamentos (sob forma escrita ou em pictogramas), permitindo assim auxiliar os utentes na correta utilização dos medicamentos e, por conseguinte, promover uma melhor adesão à terapêutica. É ainda importante referir que, a comunicação com outros profissionais de saúde nomeadamente, os médicos e enfermeiros, é de extrema relevância para a implementação efetiva deste serviço.[25,26]

A PIM é direcionada a todos os utentes que encaram desafios diários no uso dos medicamentos, seja por limitações físicas, cognitivas ou por regimes terapêuticos complexos, nomeadamente, a polimedicação, entre outros.

De forma a implementar este serviço na farmácia, é necessário obedecer a alguns pressupostos de boas práticas, tal como referenciado na Norma Geral Sobre Preparação Individualizada da Medicação.[25] Deve ser realizada num local em que os equipamentos e todo o material utilizado estão localizados, adaptados e mantidos em ambientes que apresentem baixo risco de contaminação, com superfícies fáceis de limpar e manter, e que permita a estabilidade dos medicamentos, bem como uma supervisão adequada de todas as atividades. No caso da Farmácia Marques, este serviço é realizado num local destinado a preparação individualizada da medicação que está de acordo com as BPFC e as normas orientadoras da OF. Os medicamentos alvo de reacondicionamento são, primeiramente, desblisterados manualmente e depois colocados num dispositivo que embala os medicamentos por tomas e sela a caixa dispensadora de forma personalizada, incluindo o nome do utente a quem se destina a caixa, a hora da toma e os dias da semana referentes a cada uma das tomas. Sempre que há alterações terapêuticas, no caso dos utentes do lar, a equipa de enfermagem é responsável por contactar e comunicar à farmácia a fim de se proceder à alteração.

Em suma, ao realizar a PIM de alguns utentes reconheci o papel tão importante do farmacêutico como o profissional que contribui e assegura uma utilização correta, segura e efetiva do medicamento, promovendo assim a adesão à terapêutica.[25] Por

outro lado, alguns estudos sugerem que os utentes que beneficiam deste serviço melhoram alguns parâmetros clínicos, nomeadamente a glicémia, o colesterol e a pressão arterial.[27]

Atividade 2: Riscos e Benefícios do Sol

No início do meu estágio, fui desafiada pela Drª Teresa Calheiros a fazer uma sessão de apresentação sobre os riscos e benefícios da exposição solar a várias turmas da Escola Básica nº 2 de Lamaçães, em Braga, a qual intitulamos de "Campanha – O Sol".

É consensual que a exposição solar oferece benefícios para a saúde do Homem, mas também vários riscos. A síntese de vitamina D é o benefício mais conhecido, desempenhando um papel importante na homeostase do cálcio e na manutenção da saúde musculoesquelética.[28] Contudo, a radiação ultravioleta (UV) emitida pelo Sol também apresenta efeitos negativos para a saúde. O eritema solar ou queimadura solar é o efeito negativo mais conhecido relacionado com a exposição excessiva aos raios UV e que, consequentemente, contribui para o envelhecimento precoce da pele e, sobretudo, para o aumento marcado da incidência de vários tipos de cancro da pele.[29,30]

Assim sendo, no dia 20 de junho dirigimo-nos à Escola Básica nº 2 de Lamaçães, onde existem duas turmas do ensino pré-escolar e oito turmas do 1º ciclo. Decidimos fazer uma apresentação de um nível mais básico para as turmas do pré-escolar e 1º ano do 1º ciclo, e uma apresentação de nível mais avançado para as restantes turmas do 1º ciclo, perfazendo um total de, aproximadamente, 120 alunos presentes (**anexo 1**). Esta apresentação contou com o apoio de algumas marcas de produtos dermocosméticos que têm no seu leque de oferta produtos de proteção solar.

A sessão decorreu de forma muito interativa, recorrendo a perguntas e respostas de forma a captar a atenção de todos. Em primeiro lugar, começamos por abordar conceitos básicos como, por exemplo, o que é o Sol, a sua importância na vida da Terra e os tipos de radiação emitidos pelo Sol. Seguidamente, falamos sobre a pele e as suas várias camadas, os 6 fototipos de pele e algumas doenças de pele relacionadas com a exposição solar, nomeadamente, o cancro de pele. Finalmente,

reforçamos ideias chaves sobre a proteção solar, sobretudo como e quando nos devemos proteger, e concluímos com as 5 regras do Sol e um pequeno vídeo resumo.

Em suma, após a realização desta "Campanha – O Sol", constatei que o farmacêutico pode e deve ter um papel importante junto da população, designadamente na promoção da saúde, na prevenção da doença e, sobretudo, na contribuição para uma maior literacia em saúde da sociedade. Por outro lado, trabalhar diretamente com a população mais jovem ajuda a promover hábitos saudáveis desde cedo contribuindo assim para uma geração mais consciente e preparada para cuidar da sua saúde.

Atividade 3: Intervenção Farmacêutica em Situações Clínicas Ligeiras

Com a crescente afluência das pessoas às urgências hospitalares por problemas de saúde ligeiros, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) propôs a criação de um programa de intervenção farmacêutica, há semelhança do que acontece no Reino Unido com a implementação do "Pharmacy First Program", onde o farmacêutico é responsável por fazer uma avaliação, aconselhamento e/ou encaminhar situações clínicas ligeiras, nomeadamente, infeção aguda da orofaringe, tosse, infeção do trato urinário (ITU), constipação, febre, dor musculoesquelética, entre outras.[31,32,33] Deste modo, os utentes têm acesso a cuidados de saúde primários de qualidade e de acesso mais facilitado, diminuindo assim a sobrecarga das urgências hospitalares com casos não urgentes. Além disso, as farmácias também já estão capacitadas com uma ferramenta do sistema informático que permite aos farmacêuticos recolher dados para caraterizar as situações clínicas ligeiras geridas nas farmácias, com o objetivo de gerar evidência sobre o impacto da nossa intervenção profissional.[31,32,33]

Ao longo do meu estágio, tive a possibilidade de contactar com diversas situações clínicas ligeiras que me permitiram ter um papel ativo e interventivo. Destaco o caso de uma jovem adulta que se dirigiu à farmácia para comprar um antibiótico, sem indicação médica, para uma infeção urinária. Após algumas questões à utente, compreendi que se tratava de uma jovem com histórico de ITU frequentes, portanto que já conhece os sintomas associados a este problema, e que não se queria dirigir ao centro de saúde pois já sabia qual o antibiótico que tinha de tomar.

Em primeiro lugar, comecei por explicar que os antibióticos são MSRM e que o farmacêutico só pode dispensar na presença de uma receita médica válida. De seguida, fiz algumas perguntas de forma a perceber quais os sinais e sintomas que apresentava, sendo estes sugestivos de uma ITU não complicada (disúria, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, polaquiúria, entre outros). Seguidamente, recomendei realizar um teste rápido à urina (Combour^{10}Test®), de forma a obtermos uma resposta rápida e podermos registar o resultado para depois a utente entregar ao médico aquando da consulta, simplificando assim o processo de avaliação e diagnóstico.

Seguidamente, transmiti à utente algumas medidas não farmacológicas a adotar no seu estilo de vida, principalmente, a ingestão diária de, pelo menos, 1,5L de água, utilizar roupa interior de algodão e evitar roupas demasiado oclusivas, evitar estar mais de 3 horas sem urinar, urinar e reforçar as medidas de higiene após as relações sexuais e não utilizar antissépticos e desinfetantes vaginais com frequência. Para o alívio da dor recomendei um analgésico, em SOS. Uma vez que se trata de uma jovem adulta com ITU não complicada recorrente, aconselhei um suplemento alimentar à base de probióticos, arando vermelho e D-manose.[34] Apesar da qualidade de evidência da sua eficácia ser baixa e contraditória, algumas mulheres consideram estes produtos eficazes e há estudos que sugerem que estes suplementos podem reduzir os episódios de ITU recorrente ao restaurarem a flora bacteriana intestinal e vaginal. Por fim, encaminhei a utente para consulta médica e, pouco tempo depois a utente voltou à farmácia já com a receita médica, procedendo-se assim à dispensação clínica do antibiótico prescrito.

Esta atividade permitiu-me desempenhar um papel muito ativo enquanto farmacêutica. Compreendi que uma intervenção farmacêutica bem estruturada e abrangente é essencial para responder de forma mais eficaz às necessidades de saúde da população com sinais e sintomas clínicos ligeiros que procuram apoio na farmácia. Em suma, é crucial que este tipo de intervenções seja centrado no utente e nas suas preferências, em articulação com médicos e outros profissionais de saúde, contribuindo assim para aliviar a sobrecarga dos hospitais e centros de saúde com casos não urgentes.[35]

PARTE II. Temas de Desenvolvimento

Tema 1 – Abordagem terapêutica e intervenção farmacêutica na enxaqueca

1. Enquadramento do tema em contexto de Farmácia Comunitária

Atualmente, a cefaleia é uma patologia muito frequente, levando muitas pessoas a procurar ajuda nas farmácias comunitárias. A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que esta doença é um dos distúrbios mais frequentes do sistema nervoso e uma das principais causas de incapacidade. A enxaqueca, em particular, afeta cerca de 1 em cada 7 adultos no mundo, sendo até 3 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Embora seja mais comum entre os 35 e os 45 anos, a enxaqueca também pode afetar pessoas mais jovens, incluindo crianças.[36] Além disso, afirma que esta é uma doença subestimada, pouco reconhecida e inadequadamente tratada em todo o mundo.[37,38] De acordo com o "Global Burden of Disease Study", o impacto desta doença é tão profundo que, em 2019, foi classificada como uma das 10 principais causas de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY). O indicador DALY mede o número de anos de vida saudáveis perdidos por doença, incapacidade ou morte prematura.[39]

Sendo o farmacêutico comunitário frequentemente o primeiro profissional de saúde a ser procurado por pacientes que sofrem de cefaleia e/ou enxaqueca, e considerando o impacto negativo desta doença e o aumento significativo da procura por soluções farmacológicas, torna-se imperativo que os farmacêuticos estejam preparados para reconhecer os sinais e sintomas da doença. E ainda, devem também desempenhar um papel ativo no encaminhamento dos utentes para cuidados de saúde especializados sempre que necessário.

2. Cefaleias

A dor de cabeça ou cefaleia define-se como dor ou incómodo em qualquer parte da cabeça, incluindo couro cabeludo, pescoço e face.[40] As cefaleias podem ser divididas em dois tipos principais: primárias e secundárias (**Figura 3**). As cefaleias primárias, como a enxaqueca e a cefaleia tensional, não apresentam uma causa

subjacente, são condições de dor idiopática. Por outro lado, as cefaleias secundárias são provocadas por condições subjacentes, como infeções, traumas, tumores ou problemas vasculares, podendo ter consequências graves se não forem tratadas a tempo.[40]

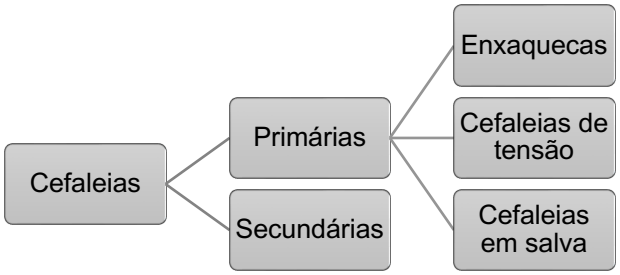


Figura 3 - Classificação das Cefaleias.

2.1. Cefaleias Primárias

2.1.1. Enxaquecas

A enxaqueca é definida como uma cefaleia intensa, pulsátil e unilateral, frequentemente acompanhada por sintomas debilitantes como náuseas, vómitos, fotofobia e fonofobia, que pode durar desde apenas algumas horas até 2 ou 3 dias. A fisiopatologia da doença é complexa e ainda não está totalmente compreendida, mas acredita-se que a ativação do sistema trigeminovascular, a desregulação de neuropéptidos vasoativos e disfunções dos nociceptores meníngeos estejam envolvidos neste processo.[39,40,41]

As enxaquecas podem ser divididas em quatro fases clínicas: pródromo e sintomas premonitórios, aura, cefaleia e pós-dromo (**Figura 4**). Aproximadamente 25% dos pacientes com enxaqueca experienciam aura, que se manifesta por sintomas neurológicos focais, como escotomas cintilantes (“flashes” de luz e escuridão no campo visual) e em casos suspeitos, deve-se considerar a possibilidade de um evento vascular agudo.[40,41]

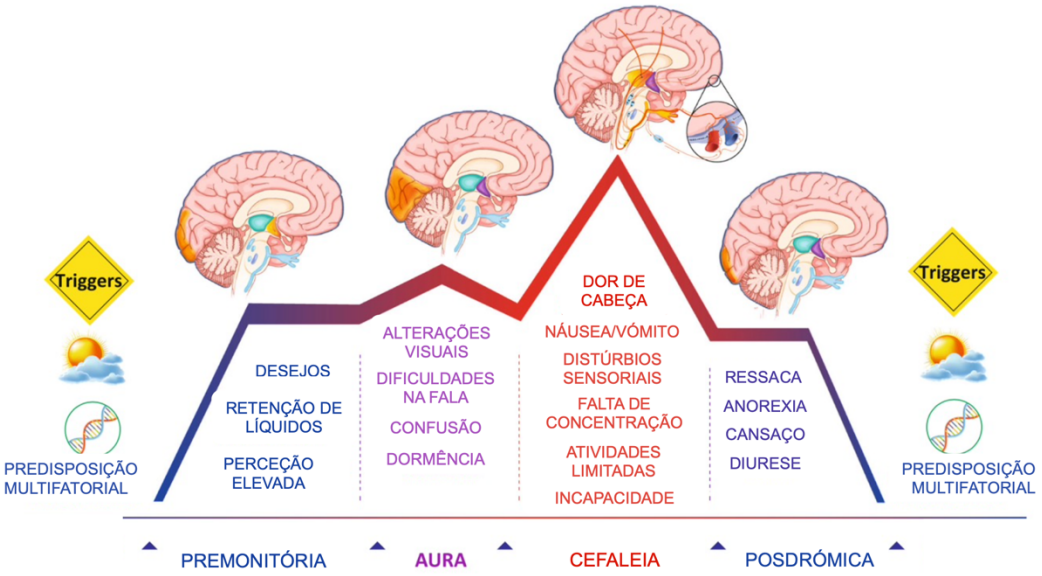


Figura 4 - As quatro fases clínicas da enxaqueca e os sintomas associados. (Adaptado de Andreou A. P., et al, J. Headache Pain 20, 2019)[49]

2.1.1.1. Fase premonitória

A fase premonitória que precede uma crise de enxaqueca, geralmente, ocorre até 72h antes do início da cefaleia. Os sintomas caraterísticos desta fase incluem a irritabilidade, alterações de apetite, oscilações de humor, fadiga, dor no pescoço e fonofobia, mas podem persistir durante a fase de aura e até durante a fase da dor de cabeça. Deste modo, alguns estudos indicam que há uma correlação entre os sintomas premonitórios e várias áreas intracranianas, nomeadamente o hipotálamo, tronco cerebral, sístema límbico e algumas áreas do córtex. Além disso, alguns autores verificaram um aumento do fluxo sanguíneo no hipotálamo nas primeiras fases das enxaquecas.[41,42]

2.1.1.2. Fase de aura

A fase de aura, que ocorre em aproximadamente um terço dos indivíduos que sofrem de enxaqueca, envolve a despolarização do córtex cerebral e a criação de uma onda passageira, conhecida como depressão cortical alastrante (DCA). Este processo tem sido identificado como um dos principais fatores responsáveis pela fase de aura, especialmente pela sua propagação no córtex visual.[41]

2.1.1.3. Fase de cefaleia

A dor de cabeça nesta fase ocorre devido à ativação das vias sensoriais do gânglio trigeminal, resultando na sobreregulação de mediadores pró-inflamatórios, tais como a substância P, o péptido intestinal vasoativo (VIP) e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que é o principal mediador da inflamação neurogénica responsável pelas cefaleias. Nesta fase, a cefaleia é tipicamente latejante ou pulsátil e é agravada pelo movimento e atividade física de rotina. Além disso, ocorre habitualmente num dos lados da cabeça, especialmente no início da crise, e é frequentemente acompanhada de sintomas como náuseas, vómitos e uma sensibilidade aumentada ao toque (alodinia), à luz (fotofobia), ao som (fonofobia) e a cheiros (osmofobia).[41,43,44]

2.1.1.4. Fase posdrómica

A fase posdrómica corresponde ao período de tempo desde que termina a cefaleia até o doente se sentir bem novamente, podendo durar até 12 horas. Os sintomas mais frequentes nesta fase são o cansaço, sonolência, alterações de humor, apetite reduzido, dificuldade de concentração e hipersensibilidade ao ruído. Estes sintomas serão tanto mais intensos e prolongados, quanto maior a intensidade da dor na fase de cefaleia.[44,45]

2.1.2. Cefaleias de Tensão

As cefaleias de tensão são o tipo de cefaleia mais comum na população em geral e caraterizam-se por uma pressão ou aperto bilateral, de intensidade leve a moderada e com duração de 30 minutos até 7 dias. O mecanismo de ação subjacente a este tipo de cefaleia acredita-se ser multifatorial e distingue-se clinicamente da enxaqueca pelo tipo de dor, pela ausência de sintomas como fotofobia, fonofobia e náuseas, e o agravamento da cefaleia com a atividade física de rotina mais específica da enxaqueca do que da cefaleia de tensão. Apesar destas diferenças clínicas, a cefaleia de tensão é muitas vezes incorretamente diagnosticada como enxaqueca, e ambos os tipos de cefaleias são frequentemente subdiagnosticados.[46]

2.1.3. Cefaleias em salva

As cefaleias em salvas são classificadas como cefaleias trigémino-autonómicas, caraterizadas por uma dor intensa e unilateral na cabeça sobretudo na zona do olho (zona orbital), frequentemente acompanhada de sintomas autonómicos como lacrimejo do olho, olho vermelho, miose, sensação de congestão nasal e rinorreia. Este tipo de cefaleia apresenta um padrão cíclico, com períodos de semanas a meses de dor intensa seguidos por períodos de remissão, que podem durar meses ou até anos. Alguns autores afirmam que é uma das condições de dor mais extremas que um ser humano pode sentir.[37,47,48]

3. Diagnóstico da Enxaqueca

O diagnóstico da enxaqueca baseia-se sobretudo na história clínica do doente e deve incluir os seguintes critérios:

1) Idade de início das enxaquecas - é essencial identificar em que período da vida da pessoa as dores de cabeça começaram a ocorrer;
2) Duração e frequência das crises - deve-se analisar quanto tempo dura cada crise de enxaqueca e com que periodicidade se manifestam;
3) Caraterísticas da dor - localização, gravidade, fatores que agravam e fatores que atenuam;
4) Sintomas associados - fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos;
5) Presença de aura
6) Histórico de uso de medicamentos preventivos ou de tratamento agudo.[50]

4. Terapêutica da Enxaqueca

O tratamento da enxaqueca tem como principal finalidade restabelecer a qualidade de vida da pessoa, adotando abordagens que reduzam tanto a intensidade da dor quanto a duração dos sintomas, além de atuar na prevenção de novas crises.

4.1. Tratamento Farmacológico

4.1.1. Tratamento agudo

No tratamento agudo, um dos aspetos mais importantes a considerar é ajudar a pessoa a reconhecer o início das crises de enxaqueca, uma vez que o tratamento

precoce é fundamental para obter uma resposta eficaz. Para a escolha do fármaco indicado é necessário ter em consideração a gravidade dos sintomas, a via de administração e as comorbilidades da pessoa. O tratamento agudo da enxaqueca assenta fundamentalmente nos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e nos triptanos.[41]

4.1.1.1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs)

Como tratamento de primeira linha para crises de enxaqueca leves a moderadas, são frequentemente utilizados os AINEs. Estes medicamentos, ao inibirem de forma inespecífica a inflamação neurogénica, ajudam a reverter a sensibilização associada à enxaqueca, resultando numa significativa redução da dor. Os AINEs como o ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, diclofenac e naproxeno mostraram eficácia no tratamento da enxaqueca. Estudos comprovam que uma dose única de ibuprofeno 400 ou 600 mg por dia e de AAS 500 mg por dia demonstraram ser eficazes no tratamento de sintomas ligeiros a moderados.[37]

Cada um desses medicamentos possui caraterísticas específicas e devem ser utilizados com base no objetivo terapêutico. O naproxeno, por exemplo, apesar de ter um início de ação mais lento, destaca-se pela longa duração de ação (tempo de semivida ($t_{1/2}$) de 14 horas) e é recomendado em crises de maior intensidade. O AAS também tem uma ação prolongada ($t_{1/2}$ 6 horas), enquanto o diclofenac, embora menos eficaz, ainda é utilizado. O paracetamol aparenta ser menos eficaz e só deve ser utilizado em casos de intolerância aos AINEs.[41,50]

4.1.1.2. Triptanos

Nas crises agudas de enxaqueca moderada a grave com ou sem aura, os triptanos são o tratamento de primeira linha mais eficaz, particularmente em pessoas cujo tratamento com analgésicos ou AINEs não é eficaz.[41,44,51]

Os triptanos são agonistas seletivos dos recetores de serotonina (5-HT) e quando se ligam aos recetores de serotonina 5-HT_{1B} nos vasos intracranianos, que estão dilatados durante a crise, promovem vasoconstrição. Além disso, quando se ligam aos recetores 5-HT_{1D} centrais e neurogénicos, inibem a libertação de péptidos

vasoativos, como o CGRP e a substância P, bloqueando a indução da inflamação neurogénica.[44]

Atualmente, existem sete triptanos disponíveis, e a escolha entre eles deve ser feita de forma personalizada, considerando diversos fatores como o momento do início da enxaqueca (diurno ou noturno), a gravidade do início (rápido ou gradual), a presença e o tempo até surgirem sintomas de náuseas ou vómitos, o nível de incapacidade e a frequência e padrão das crises. Em alguns casos, a combinação de triptanos com AINEs ou paracetamol, ou o uso de formas alternativas de administração, como injetáveis ou sprays nasais, pode resultar em melhores resultados do que os comprimidos de dose padrão de triptanos.[50]

Os medicamentos sumatriptano, eletriptano, rizatriptano, almotriptano e zolmitriptano possuem um início de ação rápido e uma duração de ação mais curta. No entanto, o naratriptano e o frovatriptano têm um início de ação mais lento, porém com uma duração prolongada. Todos estes fármacos estão disponíveis na forma de administração oral, além de haver opções alternativas, como o zolmitriptano em spray nasal e o sumatriptano subcutâneo. O sumatriptano subcutâneo tende a apresentar mais efeitos adversos em comparação com as formulações orais. Entre as formulações orais, o rizatriptano e o eletriptano destacam-se pela maior eficácia, enquanto o eletriptano e o almotriptano apresentam um melhor perfil de segurança.[52,53]

Estes fármacos, devido ao seu efeito vasoconstritor, estão contraindicados em pessoas com hipertensão descontrolada, doenças coronárias, cerebrovasculares ou vasculares periféricas.[51] Os efeitos adversos mais comuns incluem palpitações, sensação de aperto no pescoço ou tórax, alteração no paladar e desconforto laríngeo. Contudo, é importante esclarecer que apresentam um perfil de segurança vascular muito elevado.[51,52,53]

4.1.1.3. Tratamento adjuvante – Antieméticos procinéticos

A presença de náuseas e vómitos decorrentes de uma crise de enxaqueca torna necessário associar à terapêutica de crise aguda, a utilização de fármacos antieméticos procinéticos que ajudam a reduzir o impacto desta sintomatologia. Além disso, são importantes para que as náuseas e/ou vómitos não interfiram na absorção

dos medicamentos de terapêutica aguda. Os antieméticos mais utilizados neste âmbito são a metoclopramida e a domperidona.[41]

,[50]

4.1.2. Tratamento preventivo

O tratamento preventivo é utilizado para reduzir a frequência, duração e severidade das crises de enxaqueca, facilitando assim a eficácia do tratamento agudo quando necessário. Está recomendado para pessoas que apresentam, pelo menos, 2 crises por mês mesmo com o tratamento agudo otimizado.[50] Quando a medicação aguda não é tolerada ou efetiva, ou no caso de existir risco de aparecimento de cefaleia por utilização excessiva de medicação para o tratamento de crises, também se impõe a necessidade de investir num tratamento profilático.[53] Para um fármaco de tratamento preventivo ser considerado eficaz deve conseguir reduzir a frequência das crises de enxaqueca em, pelo menos, 50% num prazo de 3 meses.[44] Nesse sentido, o objetivo é melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto das enxaquecas na vida da pessoa.

Os fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca variam entre anticonvulsivantes, antidepressivos e bloqueadores β-adrenérgicos.[37,50]

Os bloqueadores β adrenérgicos são amplamente reconhecidos como a primeira linha de tratamento profilático para a enxaqueca episódica, sendo bastante utilizados nessa indicação. Entre os diversos tipos de bloqueadores β, aqueles com maior lipofilia, como o propranolol e o metoprolol, demonstram maior eficácia. A sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a ausência de atividade simpaticomimética intrínseca são fatores que potenciam os seus efeitos na prevenção da enxaqueca.[50,54]

No geral, são fármacos bem tolerados e apresentam poucos efeitos adversos que justifiquem a suspensão do tratamento. No entanto, existe contraindicação quando a broncoconstrição causada pelo antagonismo dos recetores β-2 nos pulmões e o efeito cronotrópico negativo estão desaconselhados.[54]

Além dos bloqueadores β adrenérgicos, os anticonvulsivantes têm um papel significativo na profilaxia da enxaqueca. Estes fármacos, como o topiramato e o ácido valproico, atuam reduzindo a excitabilidade cortical, o que é crucial para prevenir as crises. O topiramato, em particular, é recomendado como tratamento de primeira linha,

com eficácia comprovada tanto na enxaqueca episódica quanto na crónica, devido à sua ação neuromoduladora que interfere na hiperexcitabilidade do sistema nervoso central. Este fármaco atua através do bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que reduz a frequência das ondas de despolarização e modula a excitabilidade do córtex cerebral. Além disso, inibe a atividade excitatória do glutamato e interfere na função dos neurónios do complexo trigeminocervical por meio da ação do ácido γ-aminobutírico (GABA). O topiramato também diminui a libertação do CGRP nos neurónios pré-sinápticos do trigémeo. A sua ação inclui ainda a inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e, de forma crónica, a supressão da onda de depressão alastrante, reduzindo a transmissão excitatória e promovendo a neurotransmissão inibitória.[50,52]

Entre os principais efeitos adversos que comprometem a adesão à terapêutica com topiramato estão as parestesias, a perda de peso, a anorexia e, especialmente, os impactos neurocognitivos, resultantes da sua ação inibitória central. Além disso, o potencial teratogénico do topiramato é um fator crucial a ser considerado ao prescrever o fármaco para mulheres em idade fértil, dado o risco de malformações congénitas.[55]

Por fim, a classe dos antidepressivos, nomeadamente os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina e doxepina) são fármacos de primeira linha na enxaqueca episódica. Na ausência de contraindicação ou intolerância, estes fármacos são especialmente utilizados em pessoas que apresentam insónia ou depressão ou cujas crises de enxaqueca estão relacionadas com ansiedade e *stress*. Não é consensual o mecanismo de ação desta classe de fármacos no tratamento da enxaqueca, mas é possível que estejam envolvidos na inibição da recaptação de norepinefrina e/ou serotonina, o efeito antagonista sobre os recetores 5-HT2, a modulação da transmissão dopaminérgica e o aumento da ação do sistema modulador endógeno da dor.[52]

4.2. Tratamento não farmacológico e intervenção farmacêutica

As abordagens não farmacológicas no tratamento da enxaqueca desempenham um papel crucial como complemento à terapêutica farmacológica, ajudando a melhorar os resultados e, ao mesmo tempo, a reduzir a necessidade de fármacos. Intervenções como mudanças no estilo de vida, práticas de relaxamento,

acupuntura, neuromodulação não invasiva e o uso de suplementos alimentares têm mostrado eficácia na diminuição da frequência e severidade das crises.[56] O envolvimento ativo dos pacientes na implementação de comportamentos saudáveis, como uma rotina de sono adequada e a prática regular de exercício físico, pode ter um impacto significativo na redução da ocorrência de crises.[57,58,59]

A prática de exercício físico aeróbio moderado contribui para o controlo da enxaqueca ao diminuir a libertação de moléculas pró-inflamatórias e, em simultâneo, aumentar a produção de endorfinas. Além do exercício físico, uma dieta equilibrada e evitar jejuns prolongados ou consumo excessivo de cafeína e álcool também são medidas recomendadas.[57,58,59]

Por fim, os suplementos alimentares têm obtido um grande destaque como uma alternativa não farmacológica ou como complemento à terapêutica farmacológica na profilaxia da enxaqueca. Entre as substâncias estudadas, algumas das mais promissoras incluem o magnésio, coenzima Q10, riboflavina, *Tanacetum parthenium*, ácidos polinsaturados ómega-3 e *Petasites hybridus*.[52,56]

5. Conclusão

A enxaqueca é uma condição de cefaleia primária que afeta profundamente a vida pessoal, social e laboral dos indivíduos. A intervenção dos profissionais de saúde, especialmente dos farmacêuticos, é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que são frequentemente a primeira linha de acesso aos cuidados de saúde. A complexidade da fisiopatologia da enxaqueca apresenta desafios significativos na compreensão dos mecanismos envolvidos e são necessários mais estudos nesta área. Nos últimos anos, as opções de tratamento têm evoluído, procurando atuar de forma mais específica nos mecanismos patológicos da enxaqueca e diminuir os efeitos adversos associados ao tratamento. Uma contribuição ativa do farmacêutico nesta patologia é responsável por uma melhoria significativa da qualidade de vida das pessoas afetadas por esta doença.

Assim, a partir de uma visão focada no doente e nas suas necessidades, em colaboração com outros profissionais de saúde, é possível minimizar a severidade desta doença.

Tema 2 - Abordagem terapêutica no doente com Queratose Actínica

1. Enquadramento do tema em contexto de Farmácia Comunitária

A queratose actínica (QA) é uma doença de pele muito comum causada por danos celulares provocados pela exposição crónica e excessiva à radiação ultravioleta (UV). As lesões típicas surgem em áreas habitualmente expostas ao sol, como o rosto, couro cabeludo, ombros, pescoço e as extremidades do corpo, e podem variar entre pequenas pápulas eritematosas e grandes placas escamosas castanhas ou amarelas, frequentemente cobertas por crostas. As queratoses actínicas podem evoluir para carcinoma espinocelular (CEC), uma forma comum e, por vezes, invasiva da doença, e a sua progressão não pode ser prevista. Deste modo, a evidência científica demonstra que o uso de protetor solar ajuda a prevenir os danos causados pela radiação UV e pode ajudar a evitar a evolução para cancro.[60,61]

A intervenção farmacêutica no doente com queratose actínica torna-se fundamental, uma vez que, o farmacêutico é um profissional capacitado para ajudar desde o aconselhamento sobre a proteção solar que melhor se adequa a esta condição de saúde até à promoção de práticas preventivas eficazes. Além disso, é responsável por esclarecer os pacientes sobre o uso correto dos medicamentos tópicos prescritos para o tratamento da QA e pode ajudar na identificação precoce de sinais de alarme que possam indicar a necessidade de encaminhamento para um dermatologista ou outro especialista para uma avaliação e tratamento especializado.

2. A Pele

A pele é um órgão complexo que constitui a camada mais externa do corpo humano, funcionando como uma barreira entre o ambiente interno e os fatores de stress externos, desempenhando um papel essencial na manutenção da homeostasia. Está organizada em duas camadas principais: a epiderme e a derme, compostas por células epiteliais, mesenquimais, glandulares e componentes neurovasculares. A epiderme, sendo a camada mais externa, atua como uma interface entre o organismo e o ambiente externo, desempenhando um papel fundamental na proteção contra agentes químicos, infeciosos e radiação UV. Esta camada é predominantemente composta por queratinócitos, que estabelecem uma barreira físico-química muito

eficaz. No entanto, também inclui melanócitos, que desempenham um papel crucial na proteção contra a radiação UV, através da produção de melanina. A derme, situada abaixo da epiderme, é uma camada mais espessa, composta predominantemente por matriz extracelular, como o colagénio, produzido pelos fibroblastos. Além disso, contém estruturas essenciais como vasos sanguíneos, linfáticos, nervos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. Abaixo da derme, encontra-se a camada subcutânea, composta por tecido adiposo e conjuntivo, que desempenha um papel importante na proteção e isolamento do corpo.[62,63,64]

3. A radiação solar e os mecanismos de proteção da pele

A radiação solar, a poluição do ar, o fumo do tabaco, a temperatura e a humidade são fatores de stress ambiental conhecidos por desempenharem um papel na saúde da pele. O sol emite radiação em todo o espectro eletromagnético, sendo que a maior parte corresponde à radiação visível (50%) e infravermelha (45%). No entanto, apesar de representar apenas 5% da radiação solar, a radiação UV é a principal responsável pelos efeitos nocivos causados pela exposição ao sol.[65] A radiação UV divide-se em três componentes: UVA (λ = 320−400 nm), UVB (λ = 280−320 nm) e UVC (λ = 100−280 nm). Enquanto a radiação UVC é quase completamente absorvida pela camada de ozono, a radiação UVA e UVB atinge a superfície terrestre, sendo responsável por diversos danos nas estruturas cutâneas.[66]

A pele desempenha um papel essencial na defesa contra os raios UV devido aos diversos mecanismos de proteção. A estrutura em camadas da epiderme serve como a primeira barreira contra agentes externos nocivos. A epiderme é composta maioritariamente por queratinócitos (cerca de 90%) e melanócitos (aproximadamente 8%), ambos desempenhando papéis importantes na proteção contra a radiação UV. A melanina, o pigmento responsável pela cor da pele, é sintetizada pelos melanócitos e, ao longo do processo de maturação dos queratinócitos, é transferida para estas células, onde se acumula e atua como uma barreira protetora, absorvendo os raios UV. A adaptação da pele à radiação UV ocorre por meio de dois principais mecanismos: o espessamento da epiderme e a estimulação da produção de melanina. Um dos processos de adaptação envolve diretamente os queratinócitos. O primeiro efeito da radiação UV na pele é a ativação de uma resposta inflamatória, e, com uma

dose suficiente de radiação, há a indução da apoptose dos queratinócitos, levando à morte celular. Esse dano desencadeia a proliferação das células, resultando no aumento da espessura da epiderme, uma condição conhecida como hiperqueratose, que oferece maior proteção contra a radiação UV. Além desse espessamento, ocorre uma melanização adaptativa, que aumenta a produção e acumulação de melanina.[64,66,67]

4. Queratose Actínica

A queratose actínica é uma lesão cutânea causada por danos crónicos à pele, resultantes da exposição prolongada à radiação UV. Essa condição é caraterizada pela presença de queratinócitos atípicos na camada epidérmica, sendo considerada uma forma de neoplasia e precursora do carcinoma espinocelular cutâneo. O dano causado pela radiação UV, especialmente pela radiação UVB, afeta várias etapas da regulação celular e dos mecanismos de defesa da pele, envolvendo uma combinação de imunossupressão local, inflamação, stress oxidativo e alterações no DNA das células (**Figura 5**). Esses fatores, ao longo do tempo, contribuem para o desenvolvimento de lesões que podem evoluir para formas mais agressivas de cancro de pele.[68,69,70]

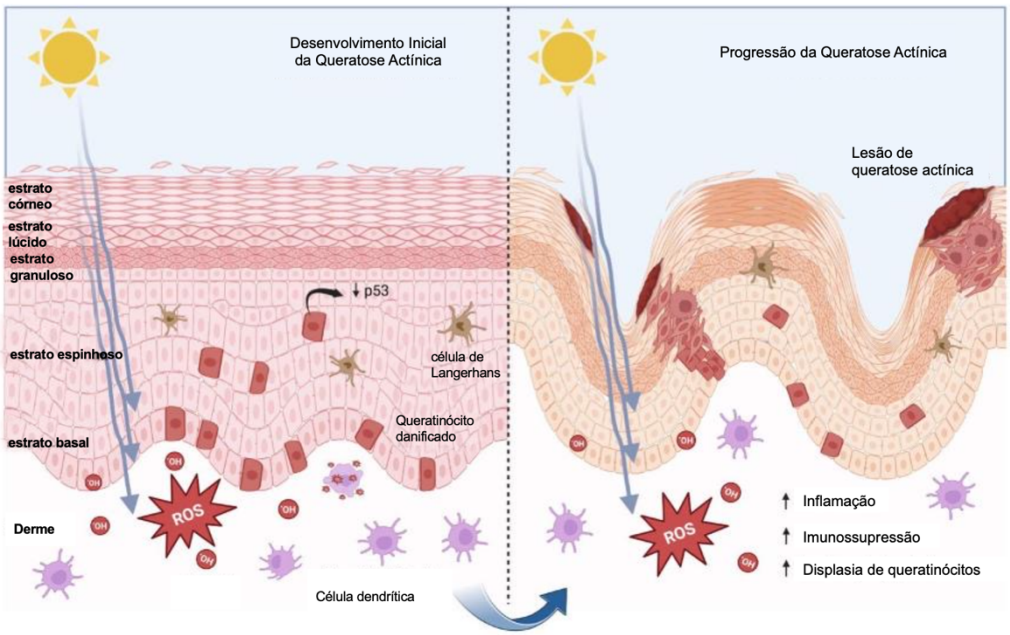


Figura 5 - Progressão das lesões de queratose actínica. (Adaptado de Arcuri, D. et al, Int. J. Mol. Sci. 24, 2023)[70]

4.1. Epidemiologia e Fatores de Risco

A queratose actínica é uma condição de pele bastante prevalente, especialmente em indivíduos acima dos 40 anos. Na América e na Austrália, pelo menos uma lesão de queratose actínica é diagnosticada em 60% das pessoas predispostas nessa faixa etária. Em países da Europa, a prevalência parece ser inferior, possivelmente devido ao subdiagnóstico e ao tratamento inadequado desta patologia.[60]

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da queratose actínica incluem idade avançada (afetando até 80% dos adultos entre 60 e 69 anos), género masculino, pele clara (fotótipos I e II de Fitzpatrick), exposição prolongada à radiação UV, imunossupressão, histórico prévio de queratose actínica ou cancro de pele, e condições genéticas. Entre esses, o fator de risco mais relevante é a exposição crónica ao sol, que interfere em vias regulatórias essenciais para o crescimento e diferenciação celular. A radiação UVB é responsável por causar mutações diretas no ADN e RNA, enquanto a radiação UVA contribui indiretamente para essas alterações através do stress oxidativo. Além disso, a radiação UV induz a produção de ácido araquidónico e citocinas, substâncias pró-inflamatórias que, em conjunto, contribuem para o agravamento das lesões. Esse processo inflamatório, aliado à exposição solar contínua, não apenas agrava as alterações celulares, mas também acelera a progressão da queratose actínica para carcinoma espinocelular, devido ao aumento de mutações no ADN. Como os indivíduos de pele clara possuem menos melanina, a proteção natural contra a radiação UV é reduzida, tornando-os mais suscetíveis aos danos solares. Essa vulnerabilidade aumenta progressivamente o risco de desenvolver queratose actínica ao longo dos anos de exposição. Além da exposição crónica ao sol, estudos recentes identificaram uma associação entre o vírus do papiloma humano (HPV) e o desenvolvimento de queratoses actínicas, sugerindo que o vírus também pode contribuir para o surgimento dessas lesões. A presença de ADN do HPV em lesões de queratose actínica, a persistência do vírus em indivíduos imunossuprimidos e a sua capacidade de atuar como cofator no desenvolvimento de neoplasias cutâneas são alguns dos mecanismos que podem estar envolvidos.[60,68,71,72]

Embora a queratose actínica não seja uma condição fatal, a sua elevada prevalência tem muito impacto tanto para o sistema de saúde quanto para a qualidade de vida dos pacientes devido aos sintomas associados, como sensação de ardor, prurido ou hemorragia, o que acentua o desconforto e agrava a dimensão emocional desta condição.[60,79]

4.2. Prevenção – Medidas de Proteção Solar

A incidência de queratoses actínicas está diretamente ligada com a exposição solar. Para prevenir ou retardar o desenvolvimento dessas lesões, é fundamental adotar medidas de proteção, como o uso regular de protetores solares e a redução da exposição ao sol. Estudos indicam que o uso de protetores solares com fator de proteção solar (FPS) elevado, preferencialmente superior a 50 e que ofereça proteção de amplo espectro contra raios UVA e UVB, não só previne o surgimento de novas queratoses actínicas, como também contribui para a regressão das lesões já existentes.[73]

4.3. Tratamento

O tratamento da queratose actínica envolve múltiplas abordagens terapêuticas, cada uma com indicações específicas e particularidades que devem ser cuidadosamente avaliadas. Na escolha do tratamento, é essencial considerar fatores como a densidade e o tipo clínico das lesões, a tolerabilidade e o custo das opções disponíveis, assim como a idade, o estado imunológico e a capacidade de adesão do paciente ao tratamento. As preferências e condições individuais do paciente também desempenham um papel crucial. As terapias podem ser classificadas em tratamentos direcionados exclusivamente às lesões e aqueles que atuam em toda a área afetada.[60,74] As terapias focadas nas lesões incluem: crioterapia; terapia a laser; cirurgia; e curetagem. Já as terapias que atuam em todo o campo afetado são: 5-fluorouracilo (5-FU); diclofenac 3%; *peeling* químico; imiquimod; e terapia fotodinâmica (TFD).[75]

4.3.1. Terapias focadas nas lesões

As terapias direcionadas são habitualmente utilizadas para tratar queratoses actínicas isoladas, especialmente quando há um alto risco de progressão ou necessidade de exame histológico para avaliar possível transformação em carcinoma espinocelular. Nesses casos, a curetagem ou a excisão cirúrgica são os procedimentos mais indicados.[74]

4.3.1.1. Crioterapia, laser, cirurgia e curetagem

A crioterapia com azoto líquido e é considerada o tratamento de eleição para pacientes com poucas lesões de queratose actínica, geralmente entre uma e seis lesões, ou para aqueles que apresentam lesões isoladas e não aderem bem ao uso de tratamentos tópicos. É uma técnica rápida e apresenta resultados eficazes. No entanto, apresenta alguns efeitos adversos, nomeadamente, vermelhidão, dor, bolhas e hipopigmentação. A taxa de resposta completa ao tratamento é alta, atingindo cerca de 98%, e alguns estudos sugerem que a eficácia desta técnica pode ser aumentada com o uso de gel de diclofenac 3% ou de 5-FU antes de iniciar a crioterapia. Além disso, o uso de imiquimod 5% após a crioterapia pode potenciar a remoção das lesões alvo, incluindo lesões subclínicas.[60,76,77,78]

A terapia a laser é uma das técnicas mais eficazes no tratamento da queratose actínica, embora apresente custos mais elevados do que a crioterapia e conhecimento mais especializado. Através desta técnica é possível remover as lesões da superfície da pele, promovendo a regeneração da epiderme e ajudando a melhorar a textura da pele afetada, prevenindo o surgimento de novas lesões e reduzindo o risco de progressão para CEC. A eficácia deste tratamento também pode ser significativamente aumentada quando combinado com medicamentos tópicos, reforçando os resultados clínicos e proporcionando uma recuperação mais eficiente. A taxa de resposta ao tratamento é cerca de 90%, no entanto, a taxa de recorrência das lesões pode atingir entre 10-15% em seis meses. Entre os possíveis efeitos secundários estão a dor, inflamação, alterações pigmentares e cicatrização retardada.[76,77,78]

Em casos de lesões suspeitas de CEC, especialmente as hiperqueratóticas, a cirurgia torna-se a opção preferida, permitindo a remoção completa da lesão com

anestesia local. Contudo, este procedimento pode resultar em cicatrizes e inflamação na área tratada. Quando as lesões são hiperqueratóticas ou resistentes a outras abordagens, a curetagem é a opção mais indicada. Este método, muitas vezes combinado com eletrodissecação para hemostasia e definição das margens, permite a remoção eficaz das lesões. Apesar de ser uma técnica eficaz, apresenta um risco elevado de cicatrizes e, tal como a cirurgia, permite obter material para exame histopatológico, essencial para o diagnóstico diferencial e monitorização da evolução das lesões (**tabela 3**). [76,77,78]

Tabela 3 - Vantagens e desvantagens das terapias direcionadas às lesões actínicas. (Adaptado de Dianzani, C. et al. Int. J. Dermatol, 2020.)[60]

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
Crioterapia	Técnica rápida	Vermelhidão, dor, bolhas, hipocromia
Laser		Dor, inflamação, cicatrização lenta, alteração na pigmentação
Cirurgia		Anestesia, inflamação, cicatrizes
Curetagem		

4.3.2. Terapias de campo afetado

As terapias de campo são aplicadas no tratamento de múltiplas queratoses actínicas e em regiões de pele expostas ao sol com elevado risco de desenvolvimento de novas lesões. Estas abordagens dividem-se em três categorias principais: *peeling* químico, terapia fotodinâmica (TFD) e tratamentos tópicos. [60,76,77,78]

4.3.2.1. *Peelings* químicos

Os *peelings* químicos são tratamentos que aplicam agentes cáusticos na superfície da pele, promovendo a destruição celular em diferentes profundidades. Esta abordagem é particularmente útil nas queratoses actínicas extensas, especialmente

em áreas como o rosto. Entre os agentes utilizados estão o ácido tricloroacético (TCA), os alfa-hidroxiácidos (AHA), o cloreto de zinco e o ácido fenólico. A eficácia do *peeling* químico pode variar conforme o tipo de agente, concentração, tempo de aplicação e espessura da lesão tratada. A combinação de *peelings* químicos com tratamentos tópicos, como o 5-FU ou a tretinoína, tem mostrado benefícios adicionais. Em geral, a taxa de sucesso do tratamento é cerca de 75%, com uma taxa de recorrência de aproximadamente 25-35% no decorrer de um ano após a terapia. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem infeções secundárias, inflamação, dor, alterações pigmentares e, em alguns casos, a formação de cicatrizes.[60,79]

4.3.2.2. Terapia fotodinâmica (TFD)

A terapia fotodinâmica é um tratamento local em dois passos, que começa com a aplicação de um agente fotossensibilizante na área de tratamento. Normalmente, substâncias como o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou os seus derivados, como o metilaminolevulinato (MAL), são aplicadas na área afetada e deixadas a incubar por um período de cerca de 3 horas antes da exposição à luz. Esses agentes são absorvidos preferencialmente por queratinócitos atípicos das queratoses actínicas e ativados pela luz. A exposição à radiação leva à ativação da protoporfirina IX e produção de radicais livres de oxigénio, que desencadeia a apoptose e necrose celulares.[80]

A TFD é eficaz no tratamento de múltiplas lesões, especialmente em áreas extensas de campo de cancerização como o rosto e o couro cabeludo. Embora os dois fotossensibilizantes apresentem características semelhantes, o MAL é mais lipofílico, o que pode favorecer a sua penetração nas células epiteliais superiores e, possivelmente, proporcionar uma eficácia superior. No entanto, estudos não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na eficácia entre os dois agentes. Por outro lado, o uso de MAL está associado a menor intensidade de dor durante e após o tratamento.[81] Este tipo de tratamento pode ainda ser útil em doentes que não aderem facilmente a terapias de campo tópicas e que habitualmente requerem períodos de tratamento mais longos.[60,80,81]

4.3.2.3. Tratamentos tópicos

4.3.2.3.1. 5-Fluorouracilo

O uso de 5-FU no tratamento das queratoses actínicas é, por muitos, consididerado o “golden standard” das terapias tópicas. Este fármaco é um análogo da pirimidina e pertence à classe dos antimetabolitos. A sua ação baseia-se na inibição da timidilato sintase, uma enzima essencial para a síntese de ADN e para a formação e função do RNA. Disponível em diversas formulações farmacêuticas, incluindo cremes e soluções com concentrações de 5%, 2%, 1% e 0,5%, o 5-FU pode ser aplicado uma ou duas vezes ao dia nas áreas afetadas por queratose actínica, com a duração do tratamento variando entre 2 a 12 semanas.[60,75,78]

Estudos demonstraram que a eficácia do 5-FU no tratamento destas lesões varia conforme a concentração do produto. A taxa de eliminação completa das lesões em 8 semanas pode chegar a 96% com a formulação de 5% e a cerca de 48% com a formulação de 0,5%. Recentemente, estudos que compararam a utilização de 5% de 5-FU e outros tratamentos, como imiquimod, TFD com metil aminolevulinato (MAL-TFD) e gel de mebutato de ingenol (IGM), mostraram que o 5% de 5-FU foi o mais eficaz entre os tratamentos direcionados ao campo afetado. O estudo demonstra a redução de pelo menos 75% das lesões de queratose actínica e identificou que o 5-FU teve uma taxa de sucesso de 74,7%, superior à de imiquimod (53,9%), MAL-TFD (37,7%) e IGM (28,9%).[75,82] Os efeitos secundários mais frequentes incluem inflamação, dor, eritema, formação de vesículas, prurido, erosão, necrose, que podem ser exacerbados pela exposição à luz solar, mas raramente afetam a adesão ao tratamento.[60,75,78]

De maneira geral, o 5-FU apresenta um bom perfil de segurança e é eficaz no tratamento de queratoses actínicas evidentes, bem como de lesões subclínicas associadas a áreas de cancerização, dentro de um período relativamente curto de 2 a 4 semanas. No entanto, a necessidade de adesão do paciente para a aplicação e uma eficácia limitada em queratoses espessas ou hiperqueratósicas são exemplos de desvantagens do tratamento com este fármaco.[60,75,78]

4.3.2.3.2. Imiquimod

O Imiquimod é um modificador da resposta imunológica que atua como um agonista do recetor *toll-like* (TLR) 7. Esses receptores, presentes na superfície de células dendríticas, monócitos, macrófagos e células de Langerhans, desempenham um papel crucial na ativação das respostas imunes inata e adaptativa, estimulando a libertação de citocinas e quimiocinas. Além disso, este fármaco também tem um efeito apoptótico direto sobre as células tumorais. [60,75,78]

Para o tratamento de queratoses actínicas localizadas no rosto ou no couro cabeludo em pacientes imunocompetentes, o imiquimod está disponível em concentrações de 5%, 3,75% e 2,5%. As formulações de concentrações mais baixas têm mostrado vantagens significativas em relação à formulação de 5%, nomeadamente, eficácia semelhante com menos efeitos adversos e uma duração de tratamento mais curta. Além disso, permitem a aplicação em áreas mais extensas, como o rosto ou o couro cabeludo. [60,75,78]

Os efeitos secundários mais frequentemes incluem eritema, formação de vesículas, erosões, exsudação e prurido. O tratamento com imiquimod também pode desencadear efeitos secundários sistémicos, incluindo estados gripais (fadiga, febre, arrepios, mialgias) e gastrointestinais (náuseas e diarreia), aumentando consoante a dose. [60,75,78]

O imiquimod, à semelhança do 5-FU, permite tratar queratoses actínicas múltiplas e associadas a um campo de cancerização, evidenciando resultados favoráveis.[60,78]

4.3.2.3.3. Gel de Diclofenac a 3% e gel de Mebutato de Ingenol

As queratoses actínicas estão associadas a uma expressão aumentada da enzima cicloxigenase-2 (COX-2), que desempenha um papel crucial na síntese de prostaglandinas. Estas, por sua vez, podem aumentar o risco de desenvolvimento de cancros não melanoma induzidos pela radiação UV. O diclofenac é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) que inibe as COXs, principalmente a COX-2. Atua bloqueando a atividade da COX e inibindo as citocinas pró-inflamatórias induzidas pela radiação UV. Aém disso, tem a capacidade de induzir a apoptose, altera a proliferação celular e inibe a angiogénese, contribuindo assim para a sua ação

terapêutica nas queratoses actínicas. Apesar da eficácia do gel de diclofenac ser mais baixo do que a de outros agentes de tratamento tópico, é considerado uma alternativa terapêutica em doentes que não toleram os efeitos secundários de outros fármacos, como o 5-FU e o imiquimod.[60,75,78]

Em 2012, o gel de mebutato de ingenol foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento tópico de queratoses actínicas não-hiperqueratósicas não-hipertróficas. O tratamento com este gel é mais rápido, exigindo apenas 2 a 3 dias de aplicação e apresenta três mecanismos ação: necrose das células queratinócitas alteradas; resposta inflamatória através do recrutamento de células inflamatórias; e estimula a produção de anticorpos específicos contra as células tumorais. As reações cutâneas locais mais frequentes incluem eritema, descamação e forrmação de crostas. Além disso, também pode ocorrer edema, formação de vesículas ou pústulas e ulcerações. No entanto, estas alterações tendem a ser transitórias e a adesão dos doentes à terapêutica é muito elevada (aproximadamente 98%).[60,75,78]

5. Conclusão

A exposição contínua à radiação UV pode causar danos a longo prazo, como o fotoenvelhecimento, imunossupressão e até o desenvolvimento de cancros de pele. A presença de queratoses actínicas é um indicador de exposição solar crónica e aumenta a probabilidade de desenvolvimento não apenas de carcinoma espinocelular, mas também de carcinoma basocelular e, em menor escala, melanoma. Assim, no acompanhamento de pacientes com queratose actínica, é essencial adotar estratégias de prevenção primária e secundária.

O farmacêutico desempenha um papel importante nos cuidados preventivos e de acompanhamento, uma vez que é um profissional capaz de fornecer informações e educar os pacientes sobre a importância das medidas de proteção solar. Além disso, o farmacêutico pode contribuir para a deteção precoce de lesões, orientando os pacientes e encaminhando-os para consultas médicas especializadas quando necessário.

Conclusão global

Os estágios realizados em diferentes contextos de saúde, farmácia hospitalar e farmácia comunitária, permitiram desenvolver competências e aplicar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

No estágio de farmácia hospitalar, foi possível compreender o papel do farmacêutico no circuito do medicamento e na gestão do mesmo assegurando, assim, a sua eficácia e segurança. Esta experiência também destacou a relevância do trabalho em equipa multidisciplinar, onde o farmacêutico encontra-se envolvido em diferentes áreas do hospital. As atividades desenvolvidas durante os três meses neste hospital permitiram-me perceber o impacto do especialista do medicamento na saúde pública, participar ativamente em situações que foram surgindo bem como compreender, de uma forma mais realista, a responsabilidade do farmacêutico na preparação de medicamentos.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, este revelou-se um desafio onde pude perceber a relação próxima que o farmacêutico tem com os utentes. Aprendi a importância do aconselhamento farmacêutico, da educação sobre o uso correto dos medicamentos e do papel do farmacêutico como um pilar de saúde pública. Além disso, é de realçar a necessidade de formação contínua e atualizada que o farmacêutico deve ter sobre produtos, condições de saúde, entre outros, ao longo do seu percurso profissional. Os temas desenvolvidos e as atividades tornaram-se importantes na medida em que pude aprimorar o meu conhecimento nas diversas áreas abordadas.

Assim, estes dois estágios permitiram-me reconhecer que o farmacêutico é insubstituível em ambos os estabelecimentos de saúde, ocupando um lugar central e de extrema importância na vida das pessoas.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos, Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo A: Processos de Suporte. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_a_b_d_137054591165d7257a2a4c2.pdf (acedido em março de 2024).
2. Serie Medicamentos Esenciales Y Tecnologia No. 5.3 - Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. (n.d.). https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/sdmdu.pdf (acedido em março de 2024)
3. Kuragano, T. et al. Anemia Treatment, Hemoglobin Variability, and Clinical Events in Patients With Nondialysis-Dependent CKD in Japan. Kidney360 4, E1223–E1235 (2023).
4. AlKharboush, H. *et al.* The Cost-Effectiveness of Using Epoetin-Beta Versus Darbepoetin-Alfa for the Treatment of Anemia Among Chronic Hemodialysis Patients. *Cureus* **12**, (2020).
5. Hayat, A., Haria, D. & Salifu, M. O. Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease. *Patient Prefer. Adherence* **2**, 195–200 (2008).
6. McMurray, J. J. V. *et al.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 279–335 (2012).
7. Ghosh, S. K. & Khandoker, A. H. Investigation on explainable machine learning models to predict chronic kidney diseases. *Sci. Rep.* **14**, 1–15 (2024).
8. Carrera, F. *et al.* Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: A randomized comparative trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 4009–4017 (2010).
9. Khullar, D., Muchhala, S. S. & T, A. Advancing Anemia Management in Chronic Kidney Disease: Assessing the Superiority of Darbepoetin Alfa Over Erythropoietin Alpha. *Cureus* **16**, 1–10 (2024).
10. Mircera. RCM – Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Infomed, Infarmed. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido em abril de 2024)

11. Aranesp. RCM – Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Infomed, Infarmed. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido em abril de 2024)
12. Fu, Z. *et al.* Efficacy and Safety of Daprodustat Vs rhEPO for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Front. Pharmacol.* **13**, (2022).
13. Vega, A. *et al.* Dose equivalence between continuous erythropoietin receptor activator (CERA), darbepoetin and epoetin in patients with advanced chronic kidney disease. *Hippokratia* **18**, 315–318 (2014).
14. Fernando Rivera, R. *et al.* Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Screening and management Approaches. *Nephrol. Ren. Dis.* **1**, 1–9 (2016).
15. Chung, E. Y. M. *et al.* Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, (2023).
16. Yanagisawa, T. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Chemoablation for Non–muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus* **9**, 463–479 (2023).
17. Woldu SL, et al. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 119(3):371-380 (2017).
18. Infarmed. Medicamentos Manipulados – Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados (acedido em maio de 2024)
19. Barbosa, C. M. Boletim CIM - Dispensa de Medicamentos. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* **ROF 88**, 1–4 (2009).
20. Bolton, W. J. et al. Personalising intravenous to oral antibiotic switch decision making through fair interpretable machine learning. Nat. Commun. 15, 1–13 (2024).
21. Deshpande, A. et al. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy among Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. Clin. Infect. Dis. 77, 174–185 (2023).
22. Milupi & Claybourn, L. IV to Oral Switch & 5 Day Stop Policy. NHS Found. Trust 3 (2020).

23. Landersdorfer, C. B., Gwee, A. & Nation, R. L. Clinical pharmacological considerations in an early intravenous to oral antibiotic switch: are barriers real or simply perceived? Clin. Microbiol. Infect. 29, 1120–1125 (2023).
24. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, Recomendações sobre antibioterapia. 1–7 (2018).
25. Ordem dos Farmacêuticos. Preparação Individualizada de Medicação. Norma Geral 9–10 (2018).
26. Sinnemäki, J. et al. Automated dose dispensing service for primary healthcare patients: a systematic review. Syst. Rev. 2, 1 (2013).
27. Mosca, C. et al. Assessing the impact of multi-compartment compliance aids on clinical outcomes in the elderly: A pilot study. Int. J. Clin. Pharm. 36, 98–104 (2014).
28. Neale, R. E. et al. Balancing the risks and benefits of sun exposure: A revised position statement for Australian adults. Aust. N. Z. J. Public Health 48, 100117 (2024).
29. 29. Tang, X., Yang, T., Yu, D., Xiong, H. & Zhang, S. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. Environ. Int. 185, 108535 (2024).
30. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Cuidados com a pele. Disponível em: https://www.spdv.pt/_cuidados_com_a_pele (acedido em junho 2024)
31. Ordem dos Farmacêuticos, Programa Pharmacy First arranca no Reino Unido. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/programa-pharmacy-first-arranca-no-reino-unido/ (acedido em julho de 2024)
32. National Health Service (NHS) England, Pharmacy First. Disponível em: https://www.england.nhs.uk/primary-care/pharmacy/pharmacy-services/pharmacy-first/ (acedido em julho de 2024)
33. Revista Saúda, Situações Clínicas Ligeiras. Disponível em: https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Situacoes-clinicas-ligeiras.aspx (acedido em julho de 2024)
34. Moro, C. et al. Cranberry Juice, Cranberry Tablets, or Liquid Therapies for Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur. Urol. Focus (2024).

35. World Health Organization, Health Literacy. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-literacy (acedido em agosto de 2024)
36. World Health Organization, Headache disorders: How common are headaches? Disponível em: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/headache-disorders-how-common-are-headaches (acedido em agosto de 2024)
37. Hernandez, J. et al. Headache Disorders: Differentiating Primary and Secondary Etiologies. J. Integr. Neurosci. 23, 1–14 (2024).
38. World Health Organization, Migraine and other headache disorders. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders (acedido em setembro de 2024)
39. Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R. & Wilkerson, J. L. Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. Front. Mol. Neurosci. 17, (2024).
40. MIGRA – Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias, O que são Cefaleias? Disponível em: https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/cefaleias/ (acedido em setembro de 2024)
41. Khan, J. et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. Biomed. Pharmacother. 139, 111557 (2021).
42. Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C. & Goadsby, P. J. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain 137, 232–241 (2014).
43. Martins, I. P., Sousa, L. & Monteiro, J. M. P. Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica. Sinapse 2, (2018).
44. Aguilar-Shea, A. L. & Diaz-de-Teran, J. Migraine review for general practice. Aten. Primaria 54, (2022).
45. MIGRA – Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias, O que é Enxaqueca? Disponível em: https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/ (acedido em setembro de 2024)
46. Onan, D. et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. J. Headache Pain 24, 1–16 (2023).

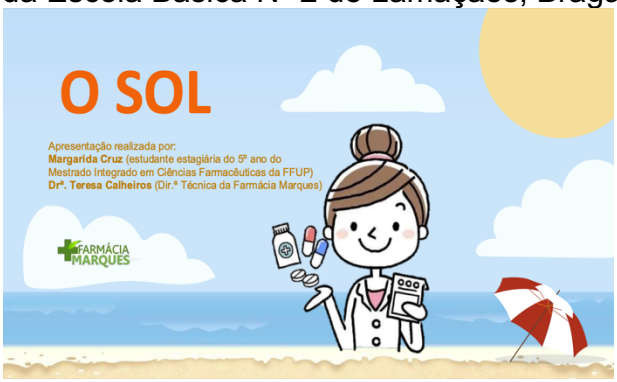
47. San-Juan, D. et al. Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Front. Pain Res. 5, (2024).
48. Rodriguez-Leyva, I. et al. Cluster headache: state of the art in treatment. Front. Pain Res. 4, 1–11 (2023).
49. Andreou, A. P. & Edvinsson, L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J. Headache Pain 20, (2019).
50. Eigenbrodt, A. K. et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat. Rev. Neurol. 17, 501–514 (2021).
51. Johnston, M. M. & Rapoport, A. M. Triptans for the management of migraine. Drugs 70, 1505–1518 (2010).
52. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Sinapse 21, (2021).
53. Ong, J. J. Y. & De Felice, M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. Neurotherapeutics 15, 274–290 (2018).
54. Danesh, A. & Gottschalk, P. C. H. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. Curr. Treat. Options Neurol. 21, 1–13 (2019).
55. Topiramato. RCM – Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Infomed, Infarmed. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido em setembro de 2024)
56. Puledda, F. & Shields, K. Non-pharmacological approaches for migraine. Neurotherapeutics 15, 336–345 (2018).
57. Robblee, J. & Starling, A. J. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. Cleve. Clin. J. Med. 86, 741–749 (2019).
58. Barber, M. & Pace, A. Exercise and Migraine Prevention: a Review of the Literature. Curr. Pain Headache Rep. 24, (2020).
59. Amin, F. M. et al. The association between migraine and physical exercise. J. Headache Pain 19, 83 (2018).
60. Dianzani, C. et al. Current therapies for actinic keratosis. Int. J. Dermatol. 59, 677–684 (2020).
61. Pinto, D., Trink, A., Giuliani, G. & Rinaldi, F. Protective Effects of Sunscreen (50+) and Octatrienoic Acid 0.1% in Actinic Keratosis and UV Damages. J. Investig. Med. 70, 92–98 (2022).

62. Chambers, E. S. & Vukmanovic-Stejic, M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology 160, 116–125 (2020).
63. De Los Santos Gomez, P., Costello, L., Goncalves, K. & Przyborski, S. Comparison of photodamage in non-pigmented and pigmented human skin equivalents exposed to repeated ultraviolet radiation to investigate the role of melanocytes in skin photoprotection. Front. Med. 11, 1–17 (2024).
64. D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A. & Scott, T. UV radiation and the skin. Int. J. Mol. Sci. 14, 12222–12248 (2013).
65. Modenese, A., Korpinen, L. & Gobba, F. Solar radiation exposure and outdoor work: An underestimated occupational risk. Int. J. Environ. Res. Public Health 15, 1–24 (2018).
66. Gromkowska-Kępka, K. J., Puścion-Jakubik, A., Markiewicz-Żukowska, R. & Socha, K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of in vitro studies. J. Cosmet. Dermatol. 20, 3427–3431 (2021).
67. Brenner, M. & Hearing, J. V. The protective role of melanin against UV. Photochem Photobiol. 84, 539–549 (2008).
68. Thamm, J. R., Schuh, S. & Welzel, J. Epidemiology and Risk Factors of Actinic Keratosis. What is New for The Management for Sun-Damaged Skin. Dermatology Pract. Concept. 14, 1–15 (2024).
69. Wang, Z. et al. Advancements in elucidating the pathogenesis of actinic keratosis: present state and future prospects. Front. Med. 11, 1–10 (2024).
70. Arcuri, D. et al. Pharmacological Agents Used in the Prevention and Treatment of Actinic Keratosis: A Review. Int. J. Mol. Sci. 24, (2023).
71. Hasche, D. & Akgül, B. Prevention and Treatment of HPV-Induced Skin Tumors. Cancers (Basel). 15, (2023).
72. Butani, A., Arbesfeld, D. M. & Schwartz, R. A. Premalignant and early squamous cell carcinoma. Clin. Plast. Surg. 32, 223–235 (2005).
73. Sandra C. Thompson, Damien Jolley & Marks, R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. N. Engl. J. Med. 329, 1147–1151 (1993).
74. Eisen, D. B. et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. J. Am. Acad. Dermatol. 85, e209--e233 (2021).

75. Micali, G., Lacarrubba, F., Nasca, M. R. & Schwartz, R. A. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part I. Pharmacology. J. Am. Acad. Dermatol. 70, 965.e1--965.e12 (2014).
76. Chetty, P., Choi, F. & Mitchell, T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. Dermatol. Ther. (Heidelb). 5, 19–35 (2015).
77. A., H. Management of patients with actinic keratoses. Br. J. Nurs. 21, S27--S30 (2012).
78. Del Regno, L., Catapano, S., Di Stefani, A., Cappilli, S. & Peris, K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. Am. J. Clin. Dermatol. 23, 339–352 (2022).
79. Del Regno, L., Catapano, S., Di Stefani, A., Cappilli, S. & Peris, K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. Am. J. Clin. Dermatol. 23, 339–352 (2022).
80. Berlin, J. M. Current and emerging treatment strategies for the treatment of actinic keratosis. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 119 (2010). doi:10.2147/ccid.s9910
81. Moloney, F. J. & Collins, P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. Br. J. Dermatol. 157, 87–91 (2007).
82. Jansen, M. H. E. et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. N. Engl. J. Med. 380, 935–946 (2019).

Anexos

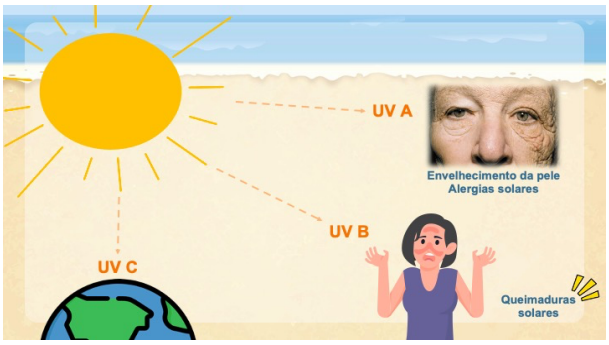
Anexo 1 – Apresentação sobre “Riscos e Benefícios do Sol” apresentada aos alunos da Escola Básica Nº 2 de Lamaçães, Braga.



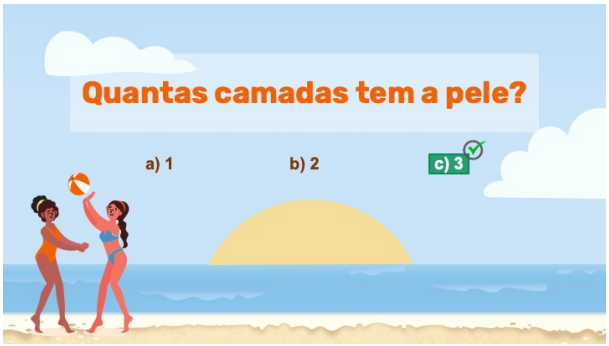


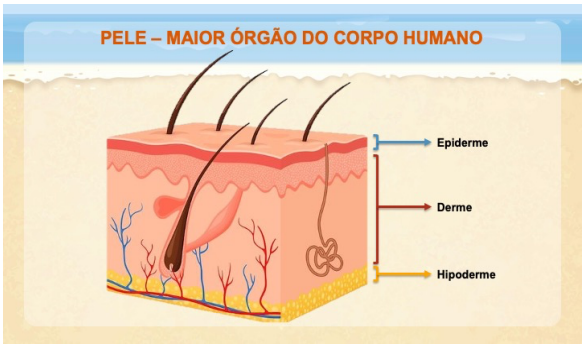












A PELE TEM MEMÓRIA



EXISTEM 6 FOTÓTIPOS DE PELE



Como nos protegemos do Sol?

PROTETOR SOLAR



Quando nos devemos proteger do Sol?

a) Só no Verão b) Verão e Primavera c) Todo o ano

Quando nos devemos proteger do Sol?

a) Só no Verão b) Verão e Primavera **c) Todo o ano** ✓



NÃO devemos apanhar Sol:

a) Entre as 11h e as 16h ✓ b) Antes das 11h e depois das 16h

AS 5 REGRAS DO SOL



OBRIGADA!

BOAS FÉRIAS!



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt