



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Margarida Tavares Pinho

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Margarida Tavares Pinho

Budapesti Szent Margit Kórház

(22/01/2025 – 18/04/2025)

Farmácia Lever

(28/04/2025 – 08/08/2025)

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

Orientador: Professora Doutora Margarida Borges

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Tibor Tátrai

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Nuno Cardoso

Outubro 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 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, 31 de outubro de 2025

Margarida Tavares Pinho

Resumo

O presente relatório de estágio curricular, cadeira incluída no plano de estudos, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, constitui a etapa final deste percurso académico.

O estágio curricular teve a duração de 6 meses e iniciou-se em janeiro, ao abrigo do Programa ERASMUS+, na Farmácia Hospitalar do *Budapesti Szent Margit Kórház*, em Budapeste na Hungria, tendo findado em abril. O estágio em Farmácia Comunitária ocorreu de abril a agosto, na Farmácia Lever, em Vila Nova de Gaia.

A componente relativa à Farmácia Hospitalar contém uma breve contextualização do estágio e descreve três atividades realizadas na mesma, tendo surgido necessidade de pesquisa bibliográfica adicional, a saber: Reconciliação e revisão de medicamentos em cardiologia; Evidência clínica do uso da preparação tópica de sinvastatina em xantomias; Preparação do colutório esteroide de dexametasona em oncologia.

A componente da Farmácia Comunitária, aborda três atividades, sendo elas: Alergia à proteína do leite de vaca em lactentes: Capacitação da equipa farmacêutica; Desenvolvimento de uma síntese informativa/consultiva das canetas injetáveis comercializadas para o controlo da diabetes como apoio à prática farmacêutica; Anti-histamínicos em doentes em diálise: qual o papel do farmacêutico. Além das três atividades contempla também 2 temas de desenvolvimento: Acromegalia: fisiopatologia, tratamentos atuais e a nova abordagem com Ocyesa®; e Vírus sincicial respiratório e atuais estratégias de imunização: Abrysvo® e Beyfortus®.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Índice Geral	v
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vi
Índice de Anexos	vi
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	vii
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECTION A - Hospital Pharmacy	1
1. Curricular Internship Contextualization	1
2. Activities Timeline	2
3. Example of Developed Activities	4
Activity 1: Medication Reconciliation and Review in Cardiology	4
Activity 2: Clinical evidence of the use of the Topical preparation of Simvastatin in Xanthomas	6
Activity 3: Preparation of Dexamethasone Steroid mouthwash in Oncology	7
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Alergia à Proteína do Leite de Vaca em Lactentes: Capacitação da Equipa Farmacêutica	13
Atividade 2: Desenvolvimento de uma síntese informativa/consultiva das canetas injetáveis comercializadas para o controlo da diabetes como apoio à prática farmacêutica	15
Atividade 3: Anti-histamínicos em Doentes em Diálise: Qual o Papel do Farmacêutico? ..	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Acromegalia: fisiopatologia, tratamentos atuais e a nova abordagem com Ocyesa®	20
Tema 2 – Vírus Sincicial Respiratório e Atuais Estratégias de Imunização: Abrysvo® e Beyfortus®	30
Conclusão global	41
Bibliografia	42
Anexos	51

Índice de Figuras

Figura 1 Mecanismos de regulação da secreção da hormona de crescimento (GH) pelo eixo hipotálamo - hipófise, incluindo o papel da grelina, hormona libertadora de GH (GHRH) e somatostatina, bem como as vias intracelulares ativadas; SRFI- Somatostatina; SSTR – Recetores acoplados à proteína G da somatostatina; POU1F1 - Fator de transcrição hipofisário 1. Adaptado de [55]	22
Figura 2 Causas de acromegalia por excesso central e ectópico da hormona de crescimento (GH). IGF-1 - Fator de crescimento insulínico tipo I. Adaptado de [55]	23
Figura 3 Regulação do eixo hormona do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina 1 e locais para intervenções farmacológicas, com ação pela via de sinalização JAK-2/STAT. GHRH - hormona libertadora de GH; SRIH - Somatostatina. Adaptado de [76]	27
Figura 4 Estrutura do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92]	32
Figura 5 Sequência que codifica as proteínas do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92].....	32
Figura 6 Ciclo de vida do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92]	33

Índice de Tabelas

Table 1 Activity Timeline of the Budapesti Szent Margit Kórház during the Curricular Internship ...	2
Table 2 Current medications of an 84-year-old female patient with multiple comorbidities (Type 2 Diabetes Mellitus, Heart Failure, Chronic Kidney Disease, Atrial Fibrillation, History of stroke)	5
Tabela 3 Cronograma de atividades durante o Estágio Curricular na Farmácia Lever	11

Índice de Anexos

Anexo 1 Preparation method of Dexamethasone Steroid mouthwash in Oncology described in the home manual of Budapesti Szent Margit Kórház.....	51
Anexo 2 Apresentação à equipa da farmácia sobre Alergia às Proteínas do Leite de Vaca	52
Anexo 3 Esquema Canetas Insulínicas	63
Anexo 4 Esquema Canetas Não Insulínicas.....	67

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AF - *Atrial Fibrillation*

APLV - Alergia À Proteína do Leite de Vaca

BSMK - *Budapesti Szent Margit Kórház*

CKD - *Chronic Kidney Disease*

CVDs - *Cardiovascular Diseases*

DM - *Diabetes Mellitus*

DRTI – Doenças do Trato Respiratório Inferior

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EU - *European Union*

FAA - Fórmulas de Aminoácidos ou Elementares

FC - Farmácia Comunitária

FEH - Fórmulas Extensamente Hidrolisadas

FL - Farmácia Lever

GH - Hormona do Crescimento

GHRH - Hormona Libertadora de GH

GIP - *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide*

GLP-1 - *Glucagon-Like Peptide 1*

HF - *Heart Failure*

IFN - Interferão

Ig - Imunoglobina

IgG1k - Anticorpo Monoclonal Humano Imunoglobulina G1 kappa

IGF-1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1

LAR - Libertação prolongada

MSR- 1 - *Macrophage Scavenger Receptor type 1*

NF-Kb - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NT-proBNP - *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*

OLR-1 - *Oxidised Low-Density Lipoprotein Receptor 1*

Ox-LDL - *Oxidised Low-Density Lipoproteins*

PNV - Programa Nacional de Vacinação

POUF1 -Fator de transcrição hipofisário 1

PVP - Preço de Venda ao Público

SGLT2 - *Sodium-Glucose Co-Transporter 2*

SoC - *Standard of Care*

SRLs - Análogos da Somatostatina

SSTR - Recetores Acoplados à proteína G da Somatostatina

Th - T Auxiliar

T1D - *Type 1 Diabetes Mellitus*

T2D - *Type 2 Diabetes Mellitus*

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A - Hospital Pharmacy

1. Curricular Internship Contextualization

My curricular internship took place under the Erasmus+ programme. It occurred at the *Budapesti Szent Margit Kórház* (BSMK) in Budapest, Hungary, between January 22, 2025, and April 18, 2025.

Hungary is a Central European country with a population of 9,6 million [1], of which 1,6 million reside in Budapest [2]. The country faces some issues in health due to some risk factors, such as an older population [3], behavioral hazard factors, such as smoking, being one of the heaviest smokers in the European Union (EU), poor diet leading to overweight and obesity, which is one of the significant concerns of Hungary [3]. All these factors make the leading cause of death in this country, the cardiovascular diseases (CVDs), as well as chronic diseases such as diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, chronic liver diseases and cancer having mortality rates superior to the EU [3].

Another main concern in Hungary's health system is the shortage of professionals, who often migrate to the private sector or other countries [3].

The BSMK was established in 1897, and since then, it has developed a complex history that is closely intertwined with the nation itself. It has gone through many struggles, transformations, and resilience in the context of war [4].

The hospital offers several services, which are the responsibility of the pharmacists, including individually prepared magistral pharmaceutical products, cytotoxic drug preparation, special mixed infusions for patients treated at the hospital, participation in clinical drug trials, and clinical pharmacy services [4]. Clinical pharmacy includes services such as medication reconciliation, medication order review, and patient education [5], contributing to optimising medication therapy and promoting health, wellness, and disease prevention [5]. The BSMK currently has 7 pharmacists, 8 pharmacy assistants (specialists), and 1 support assistant [4]. The hospital pharmacy schedule is from 7h30 to 15h30.

2. Activities Timeline

Table 1 Activity Timeline of the Budapesti Szent Margit Kórház during the Curricular Internship

	January	February	March	April
Community Pharmacy	x	x	x	x
Clinical Pharmacy	x	x	x	x
Prescription Validation		x	x	
Preparation of Pharmaceutical Drugs	x	x	x	x
Clinical Drug Trials			x	x
Observation of Cytostatic Preparation			x	x

Since the start of my hospital internship, I have learned how the hospital's **Community Pharmacy** operates, the dispensing system used, the types of prescriptions that exist and how they are handled, the kinds of medicines available, participated in the storage and organisation of the medications, and gained a closer understanding of how the healthcare system in Hungary works. My role in this area was primarily observational.

During my hospital internship, I also had the opportunity, from the outset, to learn how community pharmacy operates within the context of **Clinical Pharmacy** and to observe different pharmacists in their respective departments. Typically, rounds through the departments commenced at 8 a.m.; however, I also attended the pre-visit meetings and accompanied the team during the visits to the patients. During these pre-visit meetings, the patient's conditions were discussed, any new developments since the previous day were noted, and the status of new patients was updated. In these meetings, the team was formed by every health professional in that department. During patient visits, the team asked questions about the patients' conditions, provided updates on their treatment, and answered any questions the patients may have had. After the visits, the pharmacist carried out reconciliation, reviewed and optimised therapies, including validating prescriptions.

From February, I was also allowed to assist directly in the **Prescription Validation**, which is indirectly part of the Clinical Pharmacy. This process was conducted in an integrated online health system where all the patient's clinical history, including diseases, analyses, exams, and treatment prescriptions by the doctor, needed to be validated by the pharmacist. This was also a means of communication between healthcare professionals.

The **Preparation of Pharmaceutical Drugs** was also an activity promoted since the beginning of the internship. Under supervision, I prepared and handled magistral and officinal formulas for the hospital, gaining the opportunity to learn about the differences between Portuguese and Hungarian practices. Every day, preparation requests arrive at the pharmacy from all departments.

Regarding **Clinical Drug Trials**, I had the opportunity to follow up on some ongoing trials in which the BSMK was involved, assisting with data collection and reporting from March to April. I learn about the process that it takes for a hospital to be part of this activity, from the software used to the cautions that should be taken according to Good Clinical Practice guidelines.

During the last two months, I accompanied the Oncology Department, where I **Observed the Preparation of Cytostatic Drugs**. I learned about the protocols, increased my knowledge of various drugs, their mechanisms of action, and how to identify the most suitable drug for a patient's condition, as well as how to manage some of the most common adverse effects of these drugs, through participation in hospital clinical case discussions.

3. Example of Developed Activities

Activity 1: Medication Reconciliation and Review in Cardiology

Context:

In the context of Clinical Pharmacy, pharmacists play a crucial role in implementing and intervening in therapy, aiming to optimise medication therapy and improve patient health, wellness, and disease prevention [5].

To achieve that purpose, they maintain close contact with the patient, being present during daily rounds at the wards, with a voice that is actively involved in the patient's care, serving as an updated source of information. In one of those rounds at the wards comes up the case of an elderly woman with signs of needing a revision and reconciliation of the therapy, asking me to show some suggestions.

Elderly people, in most cases, present multimorbidity and a complex medication regimen as a result. In these cases, the pharmacist takes a careful look at possible interactions between the medicines and health conditions, the number of daily medication administration times, multiple or complicated dose forms, and special administration instructions [6].

As previously mentioned, CVDs are among the leading causes of morbidity and mortality in Hungary, making their control a major public health priority [3]. As such, the Department of Cardiology plays an important part in the management and prevention of these chronic conditions.

Development:

The following activity happens upon hospital admission of an elderly lady of 84 years, with multiple morbidities, because of the nocturnal onset of dyspnea. The clinical history of the lady highlights type 2 Diabetes *Mellitus* (T2D), Heart Failure (HF), arterial hypertension, right nephrectomy, chronic kidney disease (CKD) stage G3a (KDIGO), history of stroke, biological aortic valve prosthesis implantation, and Atrial Fibrillation (AF).

While waking, the patient described a sensation of chest tightness, nausea, and palpitations. She experienced dyspnea and was only able to sleep in a seated position. Both lower limbs presented edema up to the knees.

In the laboratory exams, an elevation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was observed, at 1682 pg/mL, whereas normal levels are below 125 pg/mL. NT-proBNP is used to monitor the response to treatment in HF [8], indicating that the

treatment is not effective. Chest X-ray revealed a moderate enlargement of the cardiac silhouette, indicating cardiac decompensation, especially from HF [8, 9]. Also shown CRP (23,5) and HbA1c levels elevated, indicating that an infection is likely occurring and the diabetes is not well-controlled, respectively [10].

With the present data, the patient was admitted due to cardiac decompensation. The patient's therapy at the time of hospital admission is presented in Table 2.

Table 2 Current medications of an 84-year-old female patient with multiple comorbidities (Type 2 Diabetes Mellitus, Heart Failure, Chronic Kidney Disease, Atrial Fibrillation, History of stroke)

Brand name	Active Ingredient	Dose x Regimen
Valsartan	Valsartan	160 mg, 2x/day
Atoris	Atorvastatin	40 mg, 1x/day
Milurit	Allopurinol	300 mg, 1x/day
ASA Protect	Acetylsalicylic Acid	100 mg, 1x/day
Glurenorm	Gliquadone	600 mg, 1x/day
Kaldyum	Potassium Citrate	5 mg, 3x/day
Elenium	Dantrolene Sodium	5 mg, 3x/day
Adexor	Trimetazidine Hydrochloride	40 mg, 1x/day
Bisoprolol	Bisoprolol	5 mg, 1x/day
Eliquis	Apixaban	5 mg, 2x/day

Among this information the presented therapy was complemented with spironolactone, a potassium-sparing diuretic, and started intravenous furosemide, a loop diuretic, to treat bilateral lower limb edema [11]. Edema is a swelling due to the expansion of interstitial fluid volume in tissues or an organ, a common symptom of HF due to fluid overload [9]. Diuretics are used to relieve the congestive symptoms of HF [11], and in patients with history of congestion they should be maintained [8].

Due to the signs of non-control of the diabetes, aging and comorbidities of the patient as the kidney function and heart conditions, it was suggested, about the antidiabetic therapy, the replacement of the sulfonylurea (Gliquadone) to a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2 Inhibitors), as empagliflozin, because is the first line option in patients with T2D with HF. And adding an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, as sitagliptin, a glucose-lowering agent with proven CVD safety, as needed [12]. SGLT2

Inhibitors are also first line in the treatment of HF [12], being an important optimization of the patient therapy as well as recommended in people with T2D and CKD [12].

All the suggestions for the therapy were applied.

Conclusion:

With the new therapy the edema has regressed, and the symptoms of dyspnea have disappeared. The patient was sent home in stable condition.

It is critical for the pharmacist to conduct medication reconciliation and review of the medicines/therapy by integrating updated evidence-based medicine into the clinical practice in prowl of patient safety and health, aiming to improve their condition in the long term [13].

Activity 2: *Clinical evidence of the use of the Topical preparation of Simvastatin in Xanthomas*

Context:

The present activity came up after receiving an unusual prescription to treat xanthomas, which was new at BSMK. As a new preparation, I was asked to research the preparation of xanthomas and determine if it is suitable in the current clinical situation or if it is necessary to consult a prescription doctor.

Development:

A topical preparation of Simvastatin 5% was prescribed to manage a skin condition called xanthomas.

Xanthomas are localized lipid deposits within an organ system [14]. They are benign but are visible indicators of some systemic diseases such as hyperlipidemia or hypercholesterolemia [15]. They are composed of foam cells, which form due to phagocytosis and the accumulation of lipoproteins by tissue macrophages [16]. The lipoproteins are mostly oxidised low-density lipoproteins (ox-LDL) [17]. The accumulation and internalisation of lipid deposits (foam cells) are mediated by specific receptors, such as the macrophage scavenger receptor type 1 (MSR-1) and the oxidised low-density lipoprotein receptor 1 (OLR-1), which mediates the recognition, internalisation, and degradation of ox-LDL [16]. This process also involves an inflammatory process that originates from the typical look of xanthomas lesions [17]. Xanthomas lesions can be eruptive, tuberoeruptive, tendinous, or planar [14].

Simvastatin is a statin, an inhibitor of hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, used to control certain systemic diseases [16]. Simvastatin acts directly on lipids, inhibiting cholesterol biosynthesis, lipoprotein secretion, and the formation of ox-LDL [16]. Also acts as an anti-inflammatory modulator by inhibiting foam cell pyroptosis, a type of inflammatory cell death [17].

In the context of xanthomas, simvastatin acts by reducing foam cells through the decrease in expression of MSR-1 and OLR-1, and by decreasing the inflammatory process, thereby helping to alleviate the lesions of xanthomas.

Evidence of the topical use of the simvastatin was found mostly on the planar type [16, 17].

Conclusion:

With the evidence presented, the topical preparation of Simvastatin 5% was prepared to treat the patient's xanthomas, with the note that it's advised to contact the doctor to determine if it's the correct point of the preparation. Also, to investigate the cause of the xanthomas and see if the treatment is successful.

It's a crucial role of the pharmacist to confirm the prescription in case of doubt, using evidence-based guidelines and consulting with the doctor to guarantee the safety and correct treatment for the patient, as well as to stay informed about the latest evidence.

Activity 3: Preparation of Dexamethasone Steroid mouthwash in Oncology

Context:

In the BSMK, there exists a department of oncology and preparation of cytostatics, so it was necessary to prepare magistral drugs to prevent or manage the side effects that this type of drug can cause.

One of the most common side effects of cytostatic medicines is mucositis, diagnosed in 40-50% of the patients who are treated with chemotherapy [18]. In this condition, the BSMK protocol involves administering a preparation of dexamethasone (DX) steroid mouthwash, as described in their home manual and the preparation method, in Annex 1.

This preparation is maintained in stock as it is a highly requested one, and for that reason, it was a recurring preparation designated for me.

Development:

Mucositis is a condition where inflammation and atrophy of the oral mucosa occur, with some white and/or yellow patches, ulceration, erythema and bleeding [19]. It causes pain and therefore difficulties in the patient's speech and nutrition, which can cause changes in the dose of the therapy or even interruption, decreasing the patient's quality of life and results of the treatment [20].

Chemotherapy induces exposure to reactive oxygen species, leading to the activation of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), which in turn leads to the expression of pro-inflammatory cytokines [18]. This promotes the production of metalloproteinases, causing cell damage and death [18]. This damage fosters colonisation by other microorganisms, such as bacteria, which is also related to the inflammatory process, worsening the existing damage in mucositis [18, 19].

DX is a glucocorticoid used in the treatment of various inflammatory conditions [21]. DX works through genomic mechanisms, such as the stimulation of glucocorticoid response elements, to activate the synthesis of anti-inflammatory cytokines [22]. DX also suppresses transcription factors such as NF- κ B, thus reducing the synthesis of pro-inflammatory cytokines [22, 23]. It also works through non-genomic mechanisms, such as decreasing the production of lymphocytes and thereby reducing cytokine levels, as well as inhibiting metalloproteinases [23].

The preparation was made for a total of 500 grams. The process began by measuring 15 grams of sorbitol, followed by the suspension of 100 grams of hydroxyethyl cellulose mucilage using a mixer. A portion of purified water was added, followed by a solution of DX supplied in 10 ampules of 1 mL, each with a concentration of 4 mg/mL. Finally, 5 grams of chamomile tincture were added. To complete the preparation, the remaining purified water was added.

During preparation, the purified water serves as the primary vehicle. DX as active substance, sorbitol as humectant [24], hydroxyethyl cellulose mucilage as thickening agent acting as a drug carrier and forming a viscous gel-like dispersion, enabling drug diffusion across biological membranes [25]. Chamomile tinctures have anti-inflammatory, antioxidant, sedative, and antimicrobial properties [26].

Conclusion:

This activity highlights the important role of pharmacists in the preparation of personalised prescriptions. Understanding how these preparations work is essential for providing better patient care. It is also crucial to minimise adverse effects to help maintain cancer therapy.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária (FC) realizou-se de 28 de abril a 8 de agosto na Farmácia Lever (FL). A farmácia localiza-se em Lever, uma freguesia na periferia de Vila Nova de Gaia, no concelho de Vila Nova de Gaia, a 100 metros do respetivo Centro de Saúde, é, portanto, uma farmácia com o atendimento mais direcionado para uma população envelhecida. Em 2025 completou 8 anos com o atual dono e Diretor Técnico. Durante a semana o horário da FL é das 09h00 às 20h00, ao sábado 09h00 às 12h00 e 14h00 às 19h00, nos feriados 09h00 às 12h00. O meu período de trabalho foi maioritariamente das 9h00 às 17h00, tendo pontualmente realizado outros horários.

A equipa da FL é constituída pelo farmacêutico Diretor Técnico, duas farmacêuticas e três técnicas de farmácia. A farmácia conta com quatro balcões de atendimento ao público, e dois gabinetes, um destinado à realização de parâmetros bioquímicos e restantes medições, assim como consultas de nutrição, e outro gabinete preparado para consultas de fisioterapia e podologia. A zona restrita ao pessoal da farmácia é composta pela área de receção de encomendas, armazenamento, escritório do Diretor Técnico e pelo armazém no piso -1.

Os serviços que integram a FL são a medição do peso, altura e tensão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos, administração da vacina da gripe e covid-19, testes rápidos para deteção de infeções respiratórias como covid-19 e influenza, e o Valormed serviço de recolha de medicamentos fora do prazo e embalagens.

A FL utiliza o sistema informático SIFARMA 2000 e Novo Módulo de Atendimento, da Glint.

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 3 Cronograma de atividades durante o Estágio Curricular na Farmácia Lever

	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Armazenamento e Reposição do <i>Stock</i>	x	x	x	x	x
Receção e Verificação de Encomendas	x	x	x	x	x
Acompanhamento do Atendimento	x	x			
Atendimento		x	x	x	x
Organização do Espaço da Farmácia		x	x	x	x
Determinação de Parâmetros Bioquímicos		x	x	x	x
Controlo de Prazos de Validade				x	x

Durante o estágio na FL, desde o início participei na tarefa de **Armazenamento e Reposição do *Stock***, a farmácia tem como principal forma de armazenamento um armário de gavetas de farmácia, está organizado por ordem alfabética e por tipos de produtos, o mesmo deve estar sempre com os produtos repostos, em caso de excesso é utilizado o armazenamento do piso -1.

Participei na **Receção e Verificação de Encomendas**, tarefa efetuada pelo menos quatro vezes por dia, aquando da chegada das encomendas pelos principais distribuidores. As encomendas eram registadas no programa SIFARMA 2000, sendo que esta tarefa era alternada entre a equipa. A tarefa incluía também a criação de encomendas, a qual só observava, a gestão de devoluções e regularização de notas de crédito

A FL, deu-me a oportunidade de **Acompanhar o Atendimento** dos colegas da equipa desde o primeiro dia, no qual podia observar as abordagens feitas nos diferentes tipos de atendimento, aprender a utilizar o sistema e observar na prática a utilização dos conhecimentos científicos. Após um mês comecei a realizar os **Atendimentos** de forma autónoma, mas com supervisionamento.

Depois de um mês tive a tarefa de manter o **Espaço da Farmácia Organizado**, ajudando na decisão da disposição das montras como mantê-las organizadas.

Ao longo do estágio em FC, realizei a **Determinação de Parâmetros Bioquímicos**, como colesterol total, perfil lipídico e glicemia. Tive a oportunidade de durante um dia realizar rastreios cardiovasculares gratuitos.

Nos últimos dois meses de estágio aprendi o sistema que a FL utiliza para o **Controlo de Prazos de Validade**, podendo participar na tarefa no sistema informático, na correção dos prazos e na identificação dos produtos, otimizando a gestão de *stock*.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: *Alergia à Proteína do Leite de Vaca em Lactentes: Capacitação da Equipe Farmacêutica*

Contextualização:

Na farmácia foi verificado um aumento de pedidos de fórmulas especializadas, reflexo da sua recente participação pelo estado em casos de diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca (APLV), uma das alergias mais prevalentes na infância, com uma taxa de incidência 0,6% - 3,0% em crianças com menos de 6 anos [27]. Assim, surgiu a proposta de realizar uma apresentação dirigida à equipa da farmácia, com o objetivo de proporcionar mais conhecimento científico e ferramentas para aconselhamentos e respostas às dúvidas dos pais, exposto no Anexo 2.

Desenvolvimento:

Um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento fisiológico, neurológico e cognitivos dos bebés é a sua alimentação [28]. O leite materno é o alimento preferencial para o lactente e é recomendado que nos primeiros 6 meses de vida, a sua alimentação seja exclusiva por amamentação [29]. No entanto, a amamentação nem sempre é viável, sendo necessário recorrer à utilização de Fórmulas Infantis.

A APLV é uma reação mediada pelo sistema imunológico, às proteínas encontradas no leite de vaca, principalmente a caseína ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β e κ -caseína) e proteínas do soro do leite (α -lactalbumina e β -lactoglobulina) e raramente, a glícidos do leite de vaca, que atuam como alérgenos [27, 30, 31]. A alergia pode afetar bebés amamentados, alimentados com Fórmulas Infantis e alimentados com mistura dos dois [27].

A APLV pode ser mediada por três mecanismos inflamatórios. O mais frequente é mediado por imunoglobulina (Ig) E, correspondendo à resposta aguda imediata (até 2 horas). Neste mecanismo, as proteínas do leite funcionam como antígenos e estimulam as células apresentadores de antígenos, como as células dendríticas, a ativar a resposta pelas células T auxiliares (Th 1 e 2), que libertam citocinas pró-inflamatórias. As citocinas induzem as células B a produzir anticorpos IgE específicos contra as proteínas do leite da vaca. Estes ligam-se aos mastócitos e basófilos promovendo a sua desgranulação [27, 32, 33].

As reações alérgicas deste tipo manifestam-se como reação cutânea, respiratória ou gastrointestinal, anafilaxia e distúrbios cardiovasculares, podendo resultar em morte [30].

Alguns fatores como, parto por cesariana, déficit de vitamina D, não amamentação e uso de antibióticos ou inibidores da bomba de prótons, aumentam o risco de alergias alimentares [27, 34].

Outro mecanismo é a alergia não mediada por IgE, de reação não imediata (entre 2 a 48 horas) associada a reações imunes mediadas por eosinófilos ou células T, provocando sintomas maioritariamente gastrointestinais levando a condições como enterocolite, enteropatia e proctite alérgica e sintomas mucocutâneos [27, 30, 35]. Pode ainda apresentar APLV pelos dois mecanismos.

Há a suspeita de APLV, quando apresentados um ou mais sintomas, associados à ingestão de leite de vaca e seus derivados [30]. O diagnóstico é desafiante uma vez que os sintomas são comuns mesmo em crianças saudáveis e podem ser verificados noutras condições [35], como é o caso da intolerância à lactose, no entanto as duas não devem ser confundidas. A intolerância à lactose não é uma manifestação clínica provocada pelo sistema imunológico, mas sim a diminuição da atividade da enzima lactase, responsável por digerir este açúcar, não sendo este absorvido provocando uma carga osmótica e consequentemente os seus sintomas [30, 33, 36]. Falta de diagnósticos ou errado, pode provocar problemas nutricionais e alérgicos.

Após o diagnóstico, por recomendação médica podem ser prescritas Fórmulas Especializadas, tendo em conta o grau de hidrólise. Em casos de sintomas ligeiros a moderados é recomendado a utilização de Fórmulas Extensamente Hidrolisadas (FEH), que a partir da hidrólise enzimática, ainda mantém algumas proteínas do leite da vaca para promover desenvolvimento de tolerância imunológica [28, 30]. A imunoterapia com leite de vaca pode estar associada ao desenvolvimento de esofagite eosinofílica [30, 36]. Em casos de insuficiente resposta ou de reações graves que atinjam vários sistemas é utilizada a terapia com Fórmulas de Aminoácidos ou Elementares (FAA) [30, 36]. Se a mãe continuar a amamentar é recomendado excluir da alimentação da lactante o leite de vaca e seus derivados [30]. Estas fórmulas atualmente são comparticipadas pelo estado, 70% do preço de venda ao público (PVP) máximo fixado para as FAA e 90% do PVP máximo fixado para as FEH, quando prescritas quer no público quer no privado [37]. Normalmente a APLV pelos 3 a 5 anos de idade a APLV está tolerada [27, 32].

Em contexto de FC, é importante alertar os pais para o risco de inadequação nutricional, tendo sempre em vista a etapa em que a criança se encontra, aconselhando avaliações

regulares do estado nutricional [30, 31]. É recomendado que a lactante tenha uma ingestão diária de vitamina D e cálcio, se for recomendado que a mesma não ingira leite de vaca e seus derivados, pode ser necessário realizar suplementação no sentido de atingir os valores pretendidos, se não realizar uma alimentação rica e equilibrada nesse sentido. O farmacêutico tem o papel de orientar os pais para sintomatologia provocada pela esofagite eosinofílica [30]. Para além, de identificar os sintomas e possível encaminhamento para uma consulta especializada.

Conclusão:

A APLV pode condicionar a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias, nesse sentido a farmácia deve estar capacitada para informar e proporcionar melhorias, quer seja no guiamento para um diagnóstico cedo e/ou orientado para o mais correto. Assim como, após o diagnóstico em dúvidas e aconselhamentos.

Atividade 2: Desenvolvimento de uma síntese informativa/consultiva das canetas injetáveis comercializadas para o controlo da diabetes como apoio à prática farmacêutica

Contextualização:

O desenvolvimento da presente atividade surgiu da necessidade recorrente no atendimento e próprio conhecimento de saber identificar rapidamente e explicar as diferenças das canetas de insulinas injetáveis e não insulínicas, uma vez que parte dos utentes identifica as insulinas pela denominação do tipo de ação. Dessa forma propus realizar uma síntese informativa/consultiva, anexo 3 e 4, que tornasse a associação e identificação do que o utente pretende rápida, assim como informativa da sua ação em caso de dúvidas.

Desenvolvimento:

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crónica que afeta cerca de 8,9% dos utentes inscritos no Serviço Nacional de Saúde (SNS), estimando-se que afete mais de 1 milhão de portugueses. Constitui um fator de risco para várias das principais causas de morte em Portugal como doenças cardiovasculares, insuficiência renal crónica, obesidade e cancro [38]. Esta também associada a complicações graves como, retinopatia, nefropatia e neuropatia com consequente amputação [10], tendo assim comprometimento na qualidade de vida, custos para o doente e para o SNS [38].

A DM é um grupo de distúrbios metabólicos do metabolismo dos hidratos de carbono, em que a glicose é subutilizada como fonte de energia e produzida em excesso, o que leva à hiperglicemia [10]. Os sintomas mais comuns de hiperglicemia são por exemplo, poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável [39].

O diagnóstico da DM é feito utilizando testes bioquímicos como medição da glicemia em jejum, glicemia de 2 horas (durante o teste de tolerância à glicose), glicemia aleatória e hemoglobina glicada [7].

Após o diagnóstico de DM, o próximo passo é a definição do tipo para obter a terapia mais adequada. Pode ser classificada em Diabetes Tipo 1 (T1D) causada por falta de insulina devido à destruição autoimune das células β , responsáveis pela produção e libertação da insulina no pâncreas, geralmente provoca a deficiência absoluta de insulina [10, 40]. A Diabetes Tipo 2 (T2D), é o tipo mais comum e resulta de uma perda progressiva da secreção de insulina pelas células β , combinada com a resistência à insulina e secreção inadequada de insulina [10, 40].

As pessoas com T1D normalmente apresentam sintomas mais graves, como cetoacidose, hiperglicemia descontrolada e hipoglicemia, em comparação com os pacientes com T2D [41]. Pode ainda classificar-se em Diabetes Gestacional e outros tipos dependendo das causas [36].

A terapia da DM baseia-se no controlo dos níveis da glicose. Podem ser usados antidiabéticos orais ou soluções injetáveis, como é o caso das canetas injetoras de insulina ou de agonistas das incretinas (*glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP)).

A terapia insulínica divide-se nas que são utilizadas durante o jejum e entre as refeições (basal), as que são de utilização à refeição (bólus) e as de correção da insulina [42].

Dentro das bólus existem as insulinas de ação rápida como a insulina aspártica, lispro, glulisina e humana. Nas basais existem as de ação prolongada como a glargina e seus biossimilares e as de ação lenta como a detemir e degludec. Existem ainda as de mistura, que apresentam aspeto turvo, tendo o cuidado de agitar antes da administração.

As canetas injetoras não insulínicas como a semaglutido, dulaglutido, liraglutido, exenatido e tirzepatida, são utilizadas na TD2. A tirzepatida além de ser agonista dos recetores GLP-1 é da GIP, ambos presentes nas células pancreáticas endócrinas α e β , e os GIP também nos adipócitos [43].

As pessoas com diabetes e/ou seus cuidadores têm, portanto, a necessidade de aprender técnicas ideais e baseadas em evidências para administrar as canetas injetáveis no cotidiano. Para isso, devem ter certas noções como os locais de aplicação (a insulina é melhor absorvida pelo tecido subcutâneo da parte superior do braço, coxa e abdômen) e rotação entre eles, tempos e técnicas de administração, comprimento e largura (*gauge*) da agulha mais apropriada, compatibilidade de canetas reutilizáveis e seu armazenamento [44].

Conclusão:

Após realização da síntese consultiva, anexo 3 e 4, senti mais confiança na dispensa das canetas injetoras, quer no conhecimento científico, quer no aconselhamento da correta utilização.

Atividade 3: Anti-histamínicos em Doentes em Diálise: Qual o Papel do Farmacêutico?

Contextualização:

A presente atividade surgiu no decorrer de um atendimento em que o utente pediu um Zyrtec® (Cetirizina). No entanto, por ser utente habitual, era de conhecimento que realizava terapia de diálise, condição clínica que contraindica o uso deste fármaco [45]. Dessa forma, o uso de Cetirizina foi desaconselhado e realizei uma pesquisa no sentido de identificar a alternativa do anti-histamínico mais adequada na situação.

Desenvolvimento:

A hemodiálise é uma forma de terapia de substituição renal em que a função de filtração do sangue pelos rins é complementada por um equipamento artificial ou pela utilização da membrana peritoneal, que remove resíduos metabólicos como solutos e toxinas e excesso de água. Assim, a terapia restabelece os eletrólitos e garante a manutenção da homeostase em pessoas que sofrem uma perda rápida da função renal (lesão renal aguda) ou uma perda prolongada e gradual (a doença renal crónica) [46, 47].

É recomendado considerar a diálise quando a taxa de filtração glomerular é menor ou igual a 15 mL/min/1,73 m² e/ou presença de sintomas ou complicações, avaliando a situação [48].

Estes doentes enfrentam algumas restrições em certas medicações uma vez que a sua condição pode comprometer a eliminação do fármaco e levar à sua acumulação e/ou dos

seus metabolitos, assim como maior risco de toxicidade e efeitos adversos, sendo necessário restringir ou ajustar a dose [49].

O uso de anti-histamínicos é comumente utilizado para tratamento de condições alérgicas como rinite alérgica, reações dermatológicas alérgicas, urticária e angioedema [50]. São utilizados, portanto, para tratar reações mediadas por um processo imunológico que liberta histamina (mensageiro químico endógeno) em resposta a antígenos. A histamina provoca um aumento da permeabilidade vascular, resultando na passagem de fluídos para os tecidos à volta, provocando inchaço e dilatação dos vasos e assim inflamação [50, 51].

Os anti-histamínicos atuam como antagonistas nos recetores H-1, impedindo as suas ações pró-inflamatórias e assim os seus efeitos alérgicos e sintomas associados [51].

Os anti-histamínicos de primeira geração atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, ao contrário dos de segunda geração que atuam seletivamente nos recetores periféricos. Desta forma, os de segunda geração são os de primeira linha na maioria dos casos, pois não provocam efeitos como sonolência, sedação, diminuição da concentração [50, 51]. Por esse motivo foram avaliados apenas anti-histaminicos de segunda geração.

Os medicamentos anti-histamínicos são geralmente administrados por via oral na forma de comprimidos e eliminados por via renal ou hepática, dependendo do fármaco.

O uso do anti-histamínico Cetririzina é contraindicado em doente em tratamento de hemodiálise, uma vez que é eliminado maioritariamente por via renal, e no caso destes doentes teria uma depuração muito reduzida, cerca de menos 70%, e consequentemente acumulação do fármaco [45] [49]. Outra opção analisada foi Rovinex® (Levocetirizina) do qual se verificou a mesma contraindicação, por ser maioritariamente eliminado por via renal (85,4%), e em indivíduos com doença renal anúrica terminal, a depuração corporal total encontra-se diminuída em cerca de 80% [52].

O anti-histamínico Aristo R® (Desloratadina) apresenta eliminação hepática não tendo dependência renal, desta forma as alterações na exposição à Desloratadina e 3-hidroxidesloratadina não foram clinicamente relevantes, podendo ser usado com segurança e eficácia clínica na situação apresentada para as indicações rinite alérgica e urticária [53]. O Allergodil OD® (Fexofenadina) também é seguro na condição, no entanto, tem apenas como indicação terapêutica a rinite alérgica sazonal [54].

Conclusão:

É fundamental que o farmacêutico tenha atenção a todas as condicionantes dos utentes, especialmente se pertencerem a grupos de risco, como os utentes com compromisso renal, de forma a poder intervir ou aconselhar com segurança e eficácia terapêutica. Neste caso, foi aconselhado o anti-histamínico Desloratadina, por apresentar um perfil de segurança adequado em doentes em hemodiálise com segurança e eficácia e por abranger as indicações terapêuticas rinite alérgica e urticária.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Acromegalia: fisiopatologia, tratamentos atuais e a nova abordagem com Oczyesa®

A acromegalia é uma doença rara e crónica, que conduz a alterações físicas progressivas, complicações metabólicas e cardiovasculares relevantes, que tornam a vida do doente frequentemente incapacitante [55].

Apesar de existirem terapêuticas disponíveis eficazes há várias décadas, muitos doentes continuam a enfrentar dificuldades no controlo da doença, quer pela resposta insuficiente, quer pelos desafios relacionados com a administração dos fármacos. Neste sentido, torna-se pertinente abordar não só a fisiopatologia e os tratamentos convencionais, mas também os avanços mais recentes, como o desenvolvimento e recente introdução no mercado do Oczyesa® (CAM2029), uma formulação inovadora de octreotido, um análogo da somatostatina de libertação prolongada, de administração subcutânea em caneta injetora pré-cheia [56]. A análise destes aspetos permitirá compreender melhor a evolução da abordagem terapêutica da acromegalia e o impacto de novas opções no futuro do tratamento.

1. Epidemiologia

Globalmente a prevalência combinada da acromegalia é de 5,9 por 100 000 pessoas, e a taxa de incidência é de 0,38 por 100 000 pessoas-ano [57]. É, portanto, uma doença rara, no entanto com o passar das décadas o número de diagnósticos e tratamentos tem aumentando, devido a mais casos, a diagnósticos de casos menos notórios de acromegalia a partir de técnicas de diagnóstico melhoradas e uma maior esperança de vida resultado dos tratamentos [55].

A idade média para o diagnóstico é entre os 40 e 50 anos, sendo que o diagnóstico pode demorar entre 5 a 14 anos após os primeiros sintomas [55, 58]. As mulheres são ligeiramente mais afetadas pela acromegalia [58, 59].

2. Fisiopatologia da Acromegalia

A acromegalia é uma doença progressiva resultante do aumento da síntese e secreção da hormona do crescimento (GH) e, como consequência, do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). É induzida na maioria dos casos por um adenoma hipofisário [55].

2.1. Hormona do crescimento (GH)

A hipófise é composta por diferentes tipos de células altamente diferenciadas que expressam diferentes hormonas [60]. As células que existem em maior quantidade são as somatotróficas, estão presentes na hipófise anterior e produzem e libertam a GH, esporadicamente [55].

A produção e secreção da GH depende de vários fatores como o género, a idade, o estado hormonal, a alimentação e o sono, sendo que a sua secreção ocorre num ritmo circadiano [61].

No núcleo arqueado do hipotálamo é produzido a hormona libertadora da GH (GHRH), que estimula a síntese e secreção da GH na hipófise [61]. É também estimulada pela grelina, um péptido sintetizado maioritariamente no trato gastrointestinal, que atua aumentando a secreção hipotalâmica da GHRH, dessa forma GHRH e a grelina tem um efeito sinérgico para secreção da GH [60, 61].

A libertação desta hormona é inibida pela somatostatina e pelo IGF-1 [61].

2.2. Somatostatina

A somatostatina é uma hormona polipeptídica que apresenta ações como regulador inibitório da secreção hormonal, da proliferação e da apoptose [62].

Para exercer as suas ações a somatostatina estabelece ligação aos recetores acoplados à proteína G da somatostatina (SSTR), expressos na hipófise anterior e apresentam 5 isoformas. As isoformas SSTR2 e SSTR5 são as mais representativas, sendo que a SSTR2 é expressa principalmente pelas células somatotróficas [55, 62].

A hormona somatostatina inibe a produção da GH ao se ligar aos seus recetores, que por serem acoplados à proteína G inibitória vão inibir a enzima adenilato ciclase (AC) e, consequentemente, diminuir os níveis de AMP cíclico, que atua como ativador da enzima proteína quinase A, desta forma não se desencadeia a síntese e libertação da GH [55]. Além dessa via, apresenta atividade anti secretora ao ativar canais de potássio que consequentemente levam ao bloqueio do influxo de cálcio, por serem sensíveis à voltagem, não havendo influxo de cálcio há diminuição da secreção da GH das células somatotróficas [55].

Outra ação da somatostatina é regular a proliferação, ao ligar aos SSTR ativa as fosfatases de fosfotirosina que bloqueiam a cascata de ativação das vias proliferativas [62],

para além disso, o SSTR2 também inibe as fosfatidilinositol 3-quinases, via envolvida na sobrevivência e crescimento celular [62].

A somatostatina promove também a apoptose devido à inibição do BCL-2, uma proteína anti-apoptótica [62].

2.3. Fator de Crescimento Insulínico tipo I (IGF-I)

O fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) inibe a secreção da GH por *feedback* negativo tanto ao nível hipotalâmico como hipofisário [61].

A GH liga-se ao seu recetor (GHR) nos hepatócitos, que são a principal fonte de IGF-1 [61]. Esta ligação ativa a via de sinalização JAK2/STAT5, aumentando a transcrição do gene do IGF-1 e, conseqüentemente, os níveis de IGF-1 [61].

O IGF-1 regula a secreção da GH no hipotálamo ao inibir a expressão da GHRH e estimulando a secreção de somatostatina, e na hipófise inibe a secreção espontânea estimulada por GHRH, da GH [63].

O IGF-I desempenha um papel fundamental no crescimento, promovendo o crescimento intrauterino e o crescimento pós-natal [61].

Ao contrário da GH, o IGF-I é secretado continuamente e não espontaneamente, e por isso tem concentrações mais estáveis no sangue. Pode ser por isso utilizado como biomarcador da secreção da GH [63].

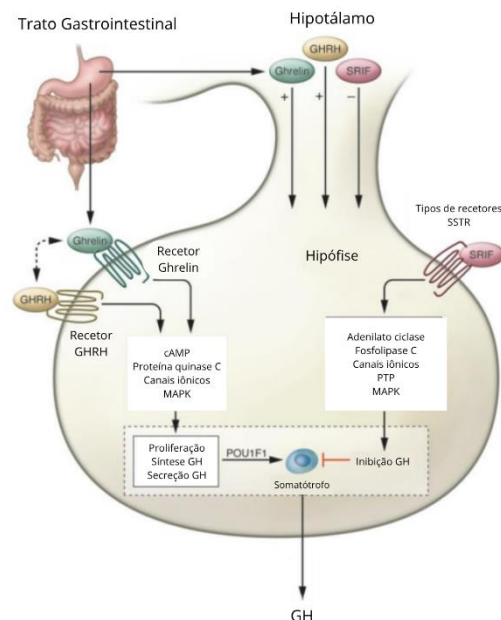


Figura 1 Mecanismos de regulação da secreção da hormona de crescimento (GH) pelo eixo hipotálamo - hipófise, incluindo o papel da grelina, hormona libertadora de GH (GHRH) e somatostatina, bem como as vias intracelulares ativadas; SRFI- Somatostatina; SSTR – Recetores acoplados à proteína G da somatostatina; POU1F1 - Fator de transcrição hipofisário 1. Adaptado de [55]

2.4. Adenoma Hipofisário Somatotrófico

O termo mais atual para designar tumores de células secretoras de hormonas adenohipofisárias é Tumor Neuroendócrino Hipofisário (PitNET) [62].

Os adenomas hipofisários somatotróficos são resultado da proliferação das células hipofisárias especializadas somatotróficas, e são predominantemente benignos [60], no entanto, podem ser localmente invasivos e continuar a desenvolver-se mesmo após tratamento [55].

A diferenciação das células somatotróficas é regulada pelo fator de transcrição hipofisário 1 (POU1F1) [55]. A maioria aparece de forma esporádica por mutações adquiridas, cerca de 40% deve-se à mutação no gene *GNAS*, que faz inibir a atividade da GTPase culminando na acumulação de AMP cíclico e a síntese excessiva da GH, que se torna autónoma do *feedback* negativo do IGF-1 [64]. Normalmente, os adenomas resultantes desta mutação são mais pequenos, menos invasivos e mais densamente granulados [55, 60]. Pode também dever-se a causas hereditárias como é o caso da mutação no AIP, um supressor tumoral que causa adenomas grandes, invasivos e agressivos [65].

2.5. Tumores Ectópicos

O desenvolvimento da acromegalia pode também estar associada a tumores ectópicos raros, ou seja, não se encontram localizados na hipófise, mas noutro órgão [55]. É promovida a secreção de GHRH e/ou GH pelo tumor resultando na hiperplasia somatotrófica hipofisária secundária [55].

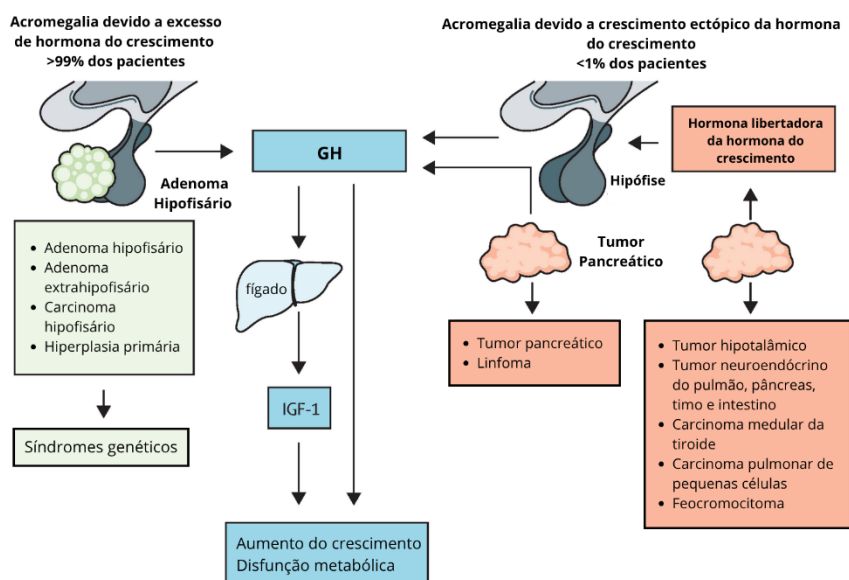


Figura 2 Causas de acromegalia por excesso central e ectópico da hormona de crescimento (GH). IGF-1 - Fator de crescimento insulínico tipo I. Adaptado de [55]

3. Manifestações Clínicas

Os efeitos do excesso da GH e IGF-1 são manifestados em vários órgãos, uma vez que os seus recetores se expressão em vários sistemas de órgãos [55].

3.1. Comorbilidades Musculoesqueléticas

Podem provocar mudanças físicas, que no início da doença são subtis, tornando-se mais pronunciadas com o tempo. Decorrem de alterações do crescimento esquelético e aumento dos tecidos moles, a nível da face observa-se lábios e nariz grandes, protuberâncias frontais e cristas cranianas, crescimento mandibular excessivo com prognatismo (avanço para a frente), alargamento maxilar com separação dos dentes, má oclusão mandibular e sobremordida. Provoca também, aumento do tamanho dos pés e dos dedos das mãos. A GH aumenta a reabsorção óssea e o IGF-1 aumenta a transcrição do colágeno tipo 1 e diminui as proteases que degradam o colágeno, mantendo a matriz óssea e a massa óssea [60, 66]. Ficam sujeitos a maior probabilidade de fraturas [60], sendo que as fraturas morfométricas vertebrais afetam mais da metade dos pacientes com doença ativa [67]. Tem também como consequência a artropatia [60].

3.2. Comorbilidades Cardiovasculares

Os efeitos da acromegalia no sistema cardiovascular têm sido considerados a principal causa de mortalidade e os mais frequentes [68].

A GH e IGF-1 causam expansão do volume plasmático devido à retenção de sódio e água, estimulam o crescimento de células musculares lisas e aumentam a resposta vascular à angiotensina II causando aumento da resistência vascular periférica. Devido a estes efeitos os doentes podem desenvolver doenças vasculares como a Hipertensão e a Doença Coronária [68, 69].

Desenvolvem doenças cardíacas como Cardiomiopatia, Arritmias e Insuficiência Cardíaca pelo aumento da síntese de colágeno que causa hipertrofia dos cardiomiócitos, degeneração e fibrose, assim como alterações no equilíbrio hídrico e consequente, levando à disfunção diastólica e sistólica, e baixo débito cardíaco [69].

A coexistência de várias destas comorbilidades assim como a duração da doença está relacionada com a gravidade das mesmas [69].

3.3 Comorbilidades Respiratórias

O efeito respiratório mais comum é a apneia obstrutiva do sono, afeta a maior parte dos doentes com acromegalia [60], desencadeia-se principalmente devido ao inchaço dos tecidos moles da faringe, estreitamento das vias aéreas superiores causado por macroglossia (aumento da língua) e crescimento excessivo da mandíbula. A apneia do sono é um fator de risco cardiovascular independente que mesmo após a terapia da acromegalia pode persistir [70].

3.4 Comorbilidades Metabólicas

Doentes com acromegalia tem tendência para adquirir resistência à insulina, DM e dislipidemias. Isto acontece porque a GH induz a lipólise e inibe a lipoproteína lípase [71]. Para além disso, causa resistência à insulina ao inibir a sinalização do seu recetor, impedindo a captação de glicose, provocando hiperglicemia e consequentemente diabetes secundários à acromegalia [71].

Pelo contrário, IGF-1 aumenta o armazenamento dos ácidos gordos nos adipócitos e hepatócitos, no entanto não consegue contrariar a ação da GH [55].

Apesar de ser possível controlar os valores bioquímicos da acromegalia a diabetes pode não ser reversível em alguns doentes [66].

3.5 Comorbilidades Neoplásicas

Devido às características de pró-proliferação da GH e IGF-1, estas podem potenciar a carcinogénese e progressão do tumor. Foi demonstrado que acromegalia aumenta a incidência de cancro colorretal e renal [72].

3.6 Qualidade de Vida

Um dos aspetos também a ter em consideração é a qualidade de vida destes doentes que se encontra afetada pelas manifestações da doença. Estes doentes podem sentir frustração por desconhecimento e atraso do diagnóstico, as dores que sentem devido às comorbilidades, nomeadamente da dor artropática um dos principais determinantes da redução da qualidade de vida [60].

Veem também a sua imagem alterada por efeitos da doença, levando a baixa autoestima, tudo isto pode culminar no aparecimento de depressão [55].

4. Diagnóstico

Com o desenvolvimento lento da doença é difícil obter um diagnóstico cedo, é importante estar atento para poder diagnosticar o mais cedo possível, com o objetivo de reduzir as comorbilidades associadas e promover a qualidade de vida do doente [73].

A suspeita de acromegalia baseia-se na observação dos sinais e sintomas característicos, sendo que o aumento acral e o engrossamento das características faciais são considerados patognomônicos, ou seja, só pela sua presença pode se considerar o diagnóstico, estando presentes em mais de 80% dos doentes [55].

Com a recente atualização das recomendações de diagnóstico, na 14ª Conferência de Consenso sobre Acromegalia, para diagnosticar acromegalia basta o IGF-I $> 1,3 \times$, o limite superior do normal para a idade, e ter os sinais clínicos característicos da doença, para o diagnóstico de acromegalia. O teste de tolerância à glicose oral é apenas de suporte ou em caso de equívocos, diferente do recomendado anteriormente em que para o diagnóstico este teste tinha de apresentar um valor da GH $> 1 \mu\text{g/L}$ [73]. A medição é feita por espectrofotometria de massa ou por ensaio imunológico na determinação do IGF-1 e apenas por ensaio imunológico na determinação da GH [73].

No momento do diagnóstico, todos os doentes devem realizar uma ressonância magnética da hipófise com contraste de gadolínio, para classificar o adenoma. Se não for possível observar-se, por estar num estado inicial ou para observar um adenoma residual recorre-se a tomografia por emissão de positrões [73].

5. Tratamentos Convencionais

O tratamento adequado a cada caso é essencial para atingir níveis normais de IGF-I, meta para verificação de eficácia terapêutica e decisor de tratamento [73] e, consequentemente reduzir morbidade destes doentes como a sua mortalidade [73].

O objetivo da terapia da acromegalia é diminuir os valores da GH e IGF-1, assim como reduzir e controlar o tumor, aliviar os sintomas, diminuir as comorbilidades e melhorar a qualidade de vida [55]. A escolha do tratamento deve ser adaptada às características e preferências de cada doente [55].

5.1. Cirurgia Transesfenoidal

A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de primeira linha, na maioria dos doentes [74], sendo que o que prevê o estado de remissão é maioritariamente o tamanho do adenoma

hipofisário e a invasão do seio cavernoso e os níveis da GH [74, 75]. A remissão de microadenomas é consideravelmente superior à de macroadenomas [75].

O tratamento farmacológico é recomendado quando a remissão e controlo dos níveis bioquímicos não foi atingido, ou quando a cirurgia é contraindicada [74].

Como medicamentos existem os de ação direta na secreção da GH, que inclui os análogos da somatostatina (SRLs) e os agonistas da dopamina. Os de ação indireta incluem os antagonistas da GH.

5.2. Análogos da somatostatina (SRLs)

5.2.1. Primeira geração

O octreotido e a lanreotida são análogos de primeira geração e são usadas como terapia médica de primeira linha devido aos seus perfis de risco/benefício favoráveis [75].

Por serem análogos da somatostatina ligam-se ao seu recetor, maioritariamente ao SSTR2, e mimetizam os seus efeitos. Inibem a AC e estimulam a fosfolipase C. A

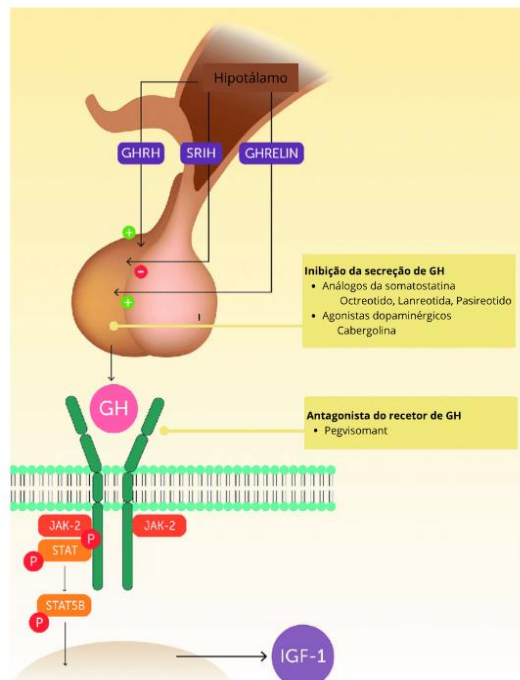


Figura 3 Regulação do eixo hormona do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina 1 e locais para intervenções farmacológicas, com ação pela via de sinalização JAK-2/STAT. GHRH - hormona libertadora de GH; SRIH - Somatostatina. Adaptado de [76]

nível celular induzem o aumento da entrada de cálcio promovendo a exocitose da GH [77].

O octreotido está disponível em formulação de libertação imediata, em injeções subcutâneas, necessitando de três administrações diárias. Está também disponível em octreotido de libertação prolongada (LAR), por injeção intramuscular a cada quatro semanas [55]. Esteve também disponível no mercado, na União Europeia em forma de toma oral, mas já não se encontra em comercialização [78].

A lanreotida está apenas disponível em injeção subcutânea a cada 4-8 semanas [55].

O octreotido LAR ainda apresenta desvantagens, incluindo baixa biodisponibilidade, procedimento de reconstituição, e necessidade de administração por um profissional de saúde. A administração intramuscular de octreotido em doses aprovadas mais altas resulta em concentrações médias de octreotido significativamente maiores do que as do octreotido LAR devido à sua baixa biodisponibilidade. Portanto, há uma necessidade clínica

de uma formulação de libertação prolongada que ofereça maior biodisponibilidade e conveniência de tratamento para os doentes [79].

Foi demonstrada boa resposta dos SRLs, com estes fármacos, em adenomas densamente granulados, com alta expressão de SSTR2 e sem mutação AIP [55], pois a mutação pode estar associada a sensibilidade atenuada aos SRLs [55].

5.2.2. Segunda geração

Pasireotido atua, maioritariamente nos recetores SSTR2 e SSTR5 e é utilizado quando os doentes não respondem bem aos de primeira geração ou o adenoma expressa SSTR5 [74].

Não é recomendado para doentes que tem diabetes, pois atua variavelmente no metabolismo da glucose [74].

5.3. Antagonista da GH

O único fármaco desta classe é o pegvisomant, tem como objetivo os efeitos periféricos da GH, ele bloqueia a ligação da GH ao seu recetor, impedindo a ativação da via JAK2/STAT5 e, assim, reduz a produção hepática de IGF-1 [74]. Tem efeito no controlo da glicose e, por isso, é recomendado em doente com acromegalia e diabetes. No entanto, não consegue controlar o crescimento do tumor [74].

Pode ser combinado com SRLs de primeira geração para promover o controlo bioquímico e o controlo do crescimento do tumor [74].

5.4. Agonista dopaminérgico

A cabergolina, um agonista da dopamina, atua ligando-se ao recetor de dopamina tipo 2 que é expresso em altos níveis nos adenomas somatotróficos, este agonista é usado como monoterapia ou em combinação com SRLs em pacientes que são resistentes aos SRLs [80]. Não depende das características do tumor para a sua eficácia [66].

5.5. Radiocirurgia

Se o controlo não for atingido pelos tratamentos preferenciais, em última linha recorre-se à radiocirurgia como alternativa como terapêutica adjuvante [75].

6. Inovação terapêutica: Ocyesa®

Tendo em conta as ofertas para tratamento da acromegalia não satisfazerem os objetivos terapêuticos nem na sua maioria serem práticos, têm sido desenvolvidos novos fármacos e formulações no sentido de melhorar a eficácia como a biodisponibilidade e a qualidade de vida dos doentes, para substituir os atuais SRLs.

Em 2025 foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) a comercialização de uma formulação de libertação prolongada que oferece melhor biodisponibilidade e conveniência de tratamento para os pacientes. O Oczyesa® ou CAM2029 é uma injeção subcutânea de octreotido de libertação prolongada, disponível numa caneta pré-cheia [81].

A formulação baseia-se na tecnologia de depósito de injeção FluidCrystal®, uma solução à base de lipídios que após injeção no tecido subcutâneo, se transforma *in situ* em um gel líquido-cristalino. À medida que a matriz do gel de depósito se degrada, ocorre a libertação gradual e sustentada do fármaco encapsulado. Permite administração autónoma a cada quatro semanas [79].

Ao comparar com o octreotido LAR, o Oczyesa® apresenta biodisponibilidade 4 a 5 vezes superior, libertação imediata (ao contrário do octreotido LAR que nos primeiros 10-14 dias apresenta níveis abaixo do considerado terapêutico) e apresenta perfis de concentração plasmática mais consistentes e previsíveis [56, 79].

Demonstrou melhor controlo do IGF-1 em relação ao placebo (72,2% vs 37,5%; diferença de risco: 34,6, intervalo de confiança de 95%: 11,3 a 57,9). Para além do controlo bioquímico, o CAM2029 foi eficaz no controlo dos sintomas e na redução da gravidade da doença sentida pelos doentes no ensaio clínico, avaliando os *Standard of Care* (SoC) [82].

De momento, existem mais fármacos em fase de desenvolvimento que irão tornar o tratamento da acromegalia mais eficaz e cómodo, melhorando a qualidade de vida destes doentes [56].

7. Conclusão

A acromegalia, apesar de rara, continua a representar um desafio clínico devido à sua evolução insidiosa, impacto sistémico e dificuldades no diagnóstico precoce, no qual se deve apostar e implementar medidas que o ajudem. Os avanços no tratamento permitiram reduzir a morbilidade e mortalidade, mas persistem limitações na eficácia e conveniência das terapêuticas convencionais. A introdução do Oczyesa® (CAM2029) como tratamento constitui um avanço significativo na abordagem da doença, ao apresentar maior biodisponibilidade, perfil farmacocinético mais consistente e facilidade de administração, o que pode melhorar o controlo da doença e a qualidade de vida dos doentes.

Assim, a evolução do tratamento da acromegalia reflete não só a necessidade de controlo bioquímico e tumoral, mas também valorização da experiência do doente no processo terapêutico.

Tema 2 – Vírus Sincicial Respiratório e Atuais Estratégias de Imunização: Abrysvo® e Beyfortus®

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é considerado a principal causa de infeções agudas do trato respiratório inferior, principalmente em bebés e crianças com menos de 5 anos, sendo a bronquiolite e a pneumonia as manifestações clínicas mais comuns [83]. Afeta pessoas de todas as faixas etárias, no entanto, nos lactentes com menos de seis meses de idade, nas pessoas com mais de 65 anos e nas pessoas com um sistema imunitário comprometido as manifestações clínicas desencadeadas pelo VSR podem representar complicações preocupantes e significar morte [84]. Para além de representar gastos representativos para o estado assim como para as famílias.

Como estratégias de prevenção desta infeção, estão, atualmente, recomendados 2 imunizantes, a Beyfortus® (nirsevimab) e a Abrysvo® [85].

A Abrysvo® é destinada às grávidas para indireta proteção dos bebés e também em adultos como mais de 18 anos [86].

Em Portugal, na época 2024-2025, pela primeira vez foi implementado no Programa Nacional de Vacinação (PNV) a imunização gratuita, com o nirsevimab, em recém-nascidos e lactentes [85].

Devido à gravidade e recentes mudanças na prevenção do VSR é importante o farmacêutico conhecer as opções de imunização disponíveis, assim como o plano de vacinação em vigor e suas recomendações de forma a orientar e contribuir para a adesão à mesma. Consequentemente, observam-se menos complicações associadas e poupam-se recursos.

1. Epidemiologia

O VSR provoca surtos anuais sazonais que, nos climas temperados como Portugal, ocorrem no outono-inverno, normalmente entre os meses de outubro e março, representando uma sobrecarga significativa para os serviços de saúde e famílias [85].

Em 2019, o VSR, foi responsável mundialmente por 3,6 milhões de hospitalizações por infeções agudas do trato respiratório inferior em crianças com menos de 5 anos, e cerca de 100 mil mortes dos 0-6 meses [87]. Em Portugal, durante o surto anual, o VSR é responsável por mais de 80% das infeções referidas em crianças com menos de um ano e a causa principal de hospitalizações [83]. Já nos adultos com mais de 60 anos, na Europa,

verificaram-se cerca de 3 milhões de casos, culminando em cerca de 274 hospitalizações e mais de 19 000 mortes [88].

O custo médio anual das hospitalizações, em Portugal, entre 2015 e 2018, apenas por VSR, foi de 2,4 milhões de euros, nas crianças. Acrescendo para 5,1 milhões de euros nas hospitalizações por VSR com desenvolvimento de infeção respiratória inferior aguda [89].

2. Transmissão

O VRS é transmitido a partir do contacto do vírus com a boca, nariz e olhos, o contacto pode surgir por respiração ou tosse, onde maioritariamente se replica, na forma de gotículas respiratórias. Pode também ser transmitido de forma indireta através de fómites como superfícies ou objetos contaminados [90].

3. Fatores de risco

Certas pessoas estão mais suscetíveis a desenvolverem morbilidades devido à infeção por VSR.

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças graves pela infeção de VSR é a idade, quer muito baixa quer elevada. Bebés com menos de 6 meses, principalmente os prematuros, estão mais suscetíveis, pois têm um sistema imunológico que ainda não está totalmente desenvolvido e têm vias aéreas menos maduras [90]. Assim como bebés que nasceram imediatamente antes ou durante os surtos sazonais de VSR. Pessoas com mais de 60 anos também estão em risco, especialmente se apresentarem algum problema cardiovascular, assim como pessoas imunologicamente comprometidas [90].

É possível ser explicado devido a estes grupos apresentarem uma menor produção de muco, de movimento dos cílios e assim menor depuração mucociliar, o que dificulta a remoção do vírus [91].

No geral, pessoas que apresentem a condição de asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, doença coronária e sejam debilitadas imunologicamente, apresentam maior risco para o desenvolvimento grave da infeção [90, 91].

4. Virologia do VSR

4.1. Estrutura

O VSR pertence ao género *Orthopneumovirus*, da família *Pneumoviridae* e ordem *Mononegavirales*.

É um vírus, de RNA encapsulado, não segmentado, de sentido negativo, com formato esférico ou filamentosos e núcleo de ribonucleoproteína helicoidal [92]. Apresenta cerca de 150 nm de diâmetro [93].

O VSR possui um serótipo e dois subtipos de estirpes, o VSR A e VSR B [91]. Circulam os dois subtipos de estirpes todos os anos, alternando a dominância [94].

O genoma do VSR apresenta cerca de 15,2 kb e é constituído por 10 genes que codificam 11 proteínas, representadas na figura 4 e 5. Destas, três são proteínas estruturais transmembranares: a proteína de fusão (F), a glicoproteína de ligação (G) e a proteína hidrofóbica pequena (SH). Duas são estruturais internas: a proteína de matriz (M), e a nucleoproteína (N). As proteínas reguladoras da transcrição e replicação: M2 (M2-1 e M2-2). A fosfoproteína (P) e proteína polimerase grande (L), são importantes para um complexo de polimerase funcional. E ainda duas não estruturais que participam na evasão da resposta inata: NS-1 e NS-2 [93, 92].

As proteínas F e G são essenciais na ligação do vírus às células hospedeiras e no processo de fusão celular, pelo que podem bloquear a infeção provocada e funcionar como alvos terapêuticos [92]. No entanto, a proteína G apresenta variabilidade significativa o que se traduz num desafio para produzir anticorpos neutralizantes, ao contrário da proteína F que apresenta elevada conservação no subtipo A e B, tornando-a o alvo preferencial na terapêutica [92].

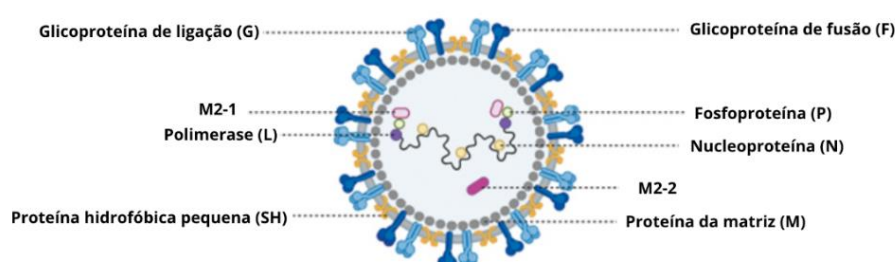


Figura 4 Estrutura do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92]

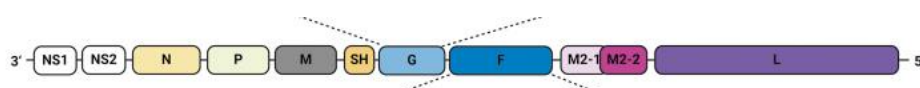


Figura 5 Sequência que codifica as proteínas do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92]

4.2. Ciclo de Vida

As células epiteliais respiratórias que revestem as passagens nasais e o trato respiratório são o alvo principal da infeção (figura 6) [91].

4.2.1. Entrada

Apresenta duas etapas principais, a fixação e a fusão [92].

A fixação depende maioritariamente da ligação da proteína G a possíveis recetores como os recetores anexina II, recetor de quimiocina CX3 1, recetor do fator de crescimento epidérmico, recetor *Toll-like* 4, molécula de adesão intercelular 1, nucleolina e proteoglicanos de sulfato de heparano, e consequentemente todos eles são possíveis alvos terapêuticos [92, 93].

Após a adesão pela proteína G, ocorre a fusão com a membrana plasmática da célula hospedeira, mediada pela proteína F. O trímero da proteína F com o principal local antigénico ($\emptyset$), sofre uma alteração conformacional irreversível, possibilitando a libertação do complexo ribonucleoproteico (RNA viral associado a N, L e P) viral no citoplasma [92, 93].

A fusão também pode ocorrer por macropinocitose, processo dependente da actina. Após a fusão com a membrana o RNA viral entra no citoplasma da célula [90].

4.2.2. Transcrição, tradução e replicação

A transcrição, tradução e replicação viral ocorrem no citoplasma, após a libertação do complexo ribonucleoproteico, formam-se corpos de inclusão densos (ácidos nucleicos virais e suas proteínas de ligação). É neste local que ocorre a síntese viral [92]. É possível observar o número de corpos de inclusão a aumentar com o decorrer da infeção [90].

Uma parte das proteínas virais é exportada com o genoma viral para a superfície apical da célula, enquanto outra é transportada para o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi onde sofrem posterior processamento (figura 6) [92].

Por fim, o vírus é libertado para o meio extracelular e infeta outras células. Pode também infetar outras células vizinhas pela proteína F ou citoesqueleto, originando sincícios (células gigantes multinucleadas por várias células vizinhas) [90].

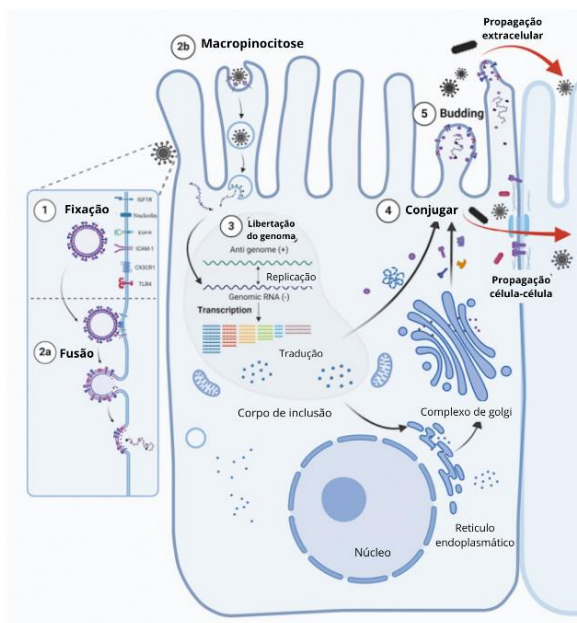


Figura 6 Ciclo de vida do vírus sincicial respiratório. Adaptado de [92]

Entre 4 e 8 horas após infecção é possível detetar mRNA viral e proteínas virais e são detetadas novas partículas virais completas após 10 horas [92].

5. Patogénese do VSR

A patogénese do VSR é complexa, consistindo na invasão de maioritariamente células epiteliais e replicação viral seguida por uma reação inflamatória imunomediada exagerada que resulta em obstrução das vias aéreas e doença grave [90].

As células epiteliais das vias aéreas e o muco funcionam como barreira de proteção e são o principal alvo da infecção (figura 6) [91].

A gravidade da infecção por VSR é governada pelo equilíbrio entre a replicação viral e as reações imunes do hospedeiro [90], sendo que as complicações estão mais relacionadas com a resposta imune do que com a replicação viral [93].

Após a infecção, as células epiteliais reconhecem o VSR por intermediários de RNA, através de recetores de reconhecimento de padrões como recetores do tipo RIG-I, recetores do tipo *Toll* (TLRs) e receptores do tipo domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos, provocando a resposta inata [96]. É assim estimulada a produção de fatores regulatórios do interferão (IFN) e o fator nuclear (NF)- κ B no núcleo, resultando na produção de IFNs e citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias (interleucinas 1, 6, 8, fator de necrose tumoral, que recrutam células *natural killer* e leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos) e macrófagos, tentando conter a infecção inicial. No entanto, o VSR inibe parte desta resposta ao bloquear esta sinalização com as glicoproteínas e as proteínas NS1/2 [96].

A resposta imune adaptativa é iniciada quando as células apresentadoras de antígenos (como as células dendríticas) transportam os antígenos para os gânglios linfáticos, para os apresentar às células Th. Estimula as células T CD4+ que se diferencia em Th1 e Th2. As Th1 ativam as células T CD8+, que migram para o tecido infetado e promovem a apoptose das células infetadas. As células Th2 ativam as células B que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos contra o vírus. O VSR suprime esse processo por meio de seus fatores de virulência F, G, NS1/2 e proteínas N por supressão da maturação das células dendríticas e promoção de respostas inflamatórias [94, 95].

A rápida diminuição das células T de memória específicas do VSR indica que essa proteção não é duradoura, o que predispõe o hospedeiro a infecções recorrentes [91].

A infecção pelo vírus provoca também stress oxidativo pela produção das espécies reativas de oxigênio, nas células do hospedeiro, no entanto o VSR utiliza mecanismos associados aos corpos de inclusão para limitar o stress [95].

A morte celular programada, ou apoptose, é utilizada como mecanismo final para eliminar a célula infetada e parar a propagação do vírus. O VSR neutraliza isso regulando positivamente os fatores anti-apoptóticos por meio de interações entre o hospedeiro e as proteínas virais [94, 95].

6. Manifestações Clínicas

Os sintomas provocados pela infecção de VSR surgem entre 4 a 6 dias após exposição ao vírus. Manifesta-se por rinorreia, congestão nasal e febre, com o decorrer da infecção pode desenvolver tosse e dificuldades respiratórias assim como sibilância (chiado), característico da bronquiolite [95].

Os processos de arredondamento das células infetadas sofrem descamação das células epiteliais infetadas e formação de sincícios provocam danos nos tecidos, inflamação, infecção e obstrução das vias aéreas, ajudando na progressão da infecção do trato respiratório superior para o trato respiratório inferior podendo desenvolver doenças do trato respiratório inferior (DTRI) bronquiolite e pneumonia, as formas mais graves da expressão da infecção pelo VSR com possível hipoxemia e insuficiência respiratória [93, 95].

A bronquiolite causa obstrução dos lúmens o que restringe o fluxo do ar, levando ao aprisionamento de gases nos pulmões e hiperinsuflação torácica e consequente falha respiratória. Já a pneumonia, dificulta os processos das trocas gasosas pela inflamação, podendo provocar morte, principalmente nos grupos de risco [95].

É comum o surgimento de reinfeções, o que pode causar doenças crónicas como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica e fibrose pulmonar idiopática mais tarde [93, 95].

7. Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na observação clínica de sintomas clássicos e inespecíficos respiratórios e na progressão para bronquiolite ou pneumonia [90, 91].

Laboratorialmente, são utilizadas técnicas como testes rápidos de deteção de antígenos. Testes de amplificação de ácido nucleico que conseguem detetar quantidades baixas de carga viral. E ainda isolamento de culturas de células. Para os testes são utilizadas amostras respiratórias [90].

De forma a orientar para a melhor abordagem terapêutica e avaliar o sucesso da profilaxia implementada deve-se realizar testes que identifiquem qual o organismo patológico [90].

8. Tratamento

O controlo da infeção pelo VSR envolve maioritariamente cuidados de suporte como oxigenoterapia, lavagens nasais, hidratação, e ainda suporte nutricional [90].

Não é recomendada a utilização de broncodilatadores, corticosteroides e nebulizações como solução salina por não apresentarem benefício [96]. Antibióticos são só utilizados se for verificado além da infeção viral, a infeção bacteriana [96].

O único tratamento farmacológico, o único antiviral aprovado para infeção grave é a ribavirina, em doentes imunocomprometidos. No entanto, em Portugal não é recomendado [96].

9. Estratégias de prevenção

A prevenção do VSR é importante pelo impacto que ele tem, evitando morbilidades, mortalidades e impactos económicos, pelo tratamento não ser direcionado.

Como medidas preventivas gerais deve haver lavagem frequente das mãos, em especial quando há exposição a infeções/secreções respiratórias, medidas clássicas de etiqueta respiratória, evitar a exposição ao tabaco e evitar locais com grande concentração de pessoas [85, 97].

Até a recente aprovação de novos anticorpos e vacinas como prevenção, o único imunizante utilizado era o anticorpo monoclonal palivizumab, que atua na proteína F do VSR. Apesar de eficaz, apresentava pouca rentabilidade económica, uma vez que requeria injeções mensais durante os surtos sazonais do VSR, dessa forma só as crianças em maior risco recebiam o anticorpo, excluindo outras vulneráveis [90, 91].

Novas opções preventivas têm sido desenvolvidas, de forma a melhorar as falhas das existentes e controlar as consequências associadas ao vírus.

Desde 2022, foi aprovado pela EMA e introduzido no mercado um anticorpo monoclonal (Beyfertus®) e uma vacina (Abrysvo®), atualmente administrados e recomendados em Portugal para prevenção [85].

9.1. Abrysvo®

9.1.1. Indicações

A vacina Abrysvo®, da Pfizer, é indicada para proteger pessoas com mais de 18 anos da DTRI da infecção pelo VSR, de forma direta. É também utilizada como imunização passiva dos lactentes pela vacinação materna, durante as 24 e 36 semanas da gestação [86].

É aplicado por via intramuscular, com uma dose única [86].

A sua comercialização iniciou em novembro de 2023, não sendo comparticipada pelo SNS e é, portanto, prescrita a quem apresenta fatores de risco.

9.1.2. Mecanismo de ação

É uma vacina constituída por dois antígenos F pré-fusão, dos dois subtipos antígenicos, VSR A e VSR B. São estabilizados e recombinantes. É por isso uma vacina de pré-fusão de VSR baseada na proteína F (RSVpreF) bivalente [86].

Os antígenos F pré-fusão, da vacina, desencadeiam uma resposta imune, estimulando células B de memória, que produzem os anticorpos neutralizantes que fornecem imunidade contra a DTRI associada à exposição ao VSR, ao bloquearem a infecção [86].

A vacinação materna com Abrysvo®, leva à passagem dos anticorpos neutralizantes de VSR através da placenta, que conferem proteção nos primeiros meses de vida [86].

Os adultos com idade igual ou superior a 18 anos ficam protegidos por imunização ativa [86].

9.1.3. Eficácia

Para avaliar a eficácia e segurança da proteção neonatal pela vacina foi realizado um estudo duplo-cego, de fase 3 (NCT04424316), MATISSE. Comparando o grupo placebo com o grupo que recebia a vacina RSVpreF, foi demonstrado que a vacinação materna, por imunização passiva dos lactentes, preveniu a DTRI grave em 81,8% (intervalo de confiança [IC] 99,5%, 40,6 a 96,3) em crianças com 3 meses e 69,4% (IC 97,58%, 44,3 a 84,1) com 6 meses [98].

Quanto à segurança, a percentagem de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos maternos e dos bebés. Os efeitos adversos mais comuns foram dor no local de injeção, dor de cabeça e muscular. O estudo demonstrou eficácia na proteção e segurança neonatal [98].

Para avaliar a eficácia e segurança em adultos (≥ 60 anos) foi desenvolvido o estudo de fase 3 (NCT05035212), RENOIR, em comparação com o grupo placebo a DTRI por VSR, a vacina teve eficácia de 66,7% (IC 96, 66%, 28,8 a 85,8), para pelo menos dois sintomas. Para pelo menos três sintomas de 85,7% (IC 96, 66%, 32,0 a 98,7). Já na avaliação da eficácia do

desenvolvimento de doença respiratória aguda verificou-se 62,1% (IC 95%, 37,1 a 77,9) [99].

Na avaliação de segurança verificou-se que as reações locais apresentavam uma incidência ligeiramente maior que no grupo placebo, ao contrário dos eventos sistêmicos que foram semelhantes. O efeito adverso mais comum foi dor no local de injeção [99].

Foi concluído que a VSRpreF preveniu DTRI e doenças respiratórias agudas pelo VSR, em segurança.

A EMA, com base nestes estudos, autorizou a introdução da Abrysvo®, no mercado [100].

9.1.4. Efetividade

A Argentina foi o primeiro país a prevenir a VSR com inclusão da vacina materna no plano de vacinação. Em 2024, foi realizado um estudo multicêntrico, retrospectivo, caso-controle, com base em 12 hospitais. O estudo demonstrou elevada efetividade da vacina na prevenção contra as DTRI e consequente hospitalização [101]. Até aos 3 meses a efetividade foi 78,6% (IC 95%, 62,1 a 87,9) e até aos 6 meses 71,3% (IC 95%, 53,3 a 82,3). Relativamente à DTRI grave e consequente hospitalização a efetividade foi 76,9% (IC 95%, 45,0 a 90,3) até aos 6 meses. Apenas se verificaram 3 mortes, no grupo que não recebeu vacina [101].

Foi realizado um estudo nos Estados Unidos que mostrou que na época 2023-2024 com a introdução da vacinação com RSVpreF nos adultos com 60 ou mais anos, teve uma efetividade de 75,1% (95%, 73,6% a 76,4%) na prevenção da infeção respiratória aguda [102].

9.2. **Nirsevimab**

9.2.1. Indicações

O Beyfortus® (Nirsevimab), da Sanofi, é um anticorpo monoclonal humano imunoglobulina G1 kappa (IgG1k) [103].

Portugal, adotou a inclusão deste método preventivo das complicações do VSR no PNV comparticipada, nos recém-nascidos e lactentes durante a sua primeira época sazonal do VSR, e em crianças até aos 24 meses de idade que continuem vulneráveis às doenças graves que o VSR provoca durante a sua segunda época sazonal do VSR [85].

É aplicado por via intramuscular, com uma dose única dependendo do peso [103].

9.2.2. Mecanismo de ação

O nirsevimab é um anticorpo monoclonal de longa duração, geneticamente modificado com uma substituição tripla de aminoácidos na região Fc, o que prolonga a sua semivida sérica [103].

O nirsevimab atua ligando-se ao local antigénico Ø na conformação de pré fusão da proteína F do VSR. Desta forma o vírus não é capaz de realizar o processo de fusão e consequentemente a entrada viral na célula hospedeira, bloqueando a progressão da replicação [103]. Tem maior afinidade para subtipo A do que B [103].

9.2.3. Eficácia

A sua eficácia foi demonstrada por estudos, conseguindo autorização de mercado pela EMA e que referenciaram a utilização e comparticipação do nirsevimab.

O estudo MEDLEY (D5290C00005), um estudo multicêntrico, de fase 2/3, em duplo-cego. As crianças foram aleatorizadas, para receberem nirsevimab ou palivizumab, para se avaliar a segurança, que se mostrou positiva [104].

O estudo MELODY (D5290C00004), um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em duplo-cego, que incluiu crianças saudáveis, durante a sua primeira época do VSR, que foram aleatorizadas para receberem nirsevimab ou placebo, a eficácia contra hospitalização por infeção do trato respiratório inferior associada ao VSR foi 76,8% (IC de 95%, 49,4 a 89,4) e a eficácia contra infeção muito grave do trato respiratório inferior associada ao VSR com atendimento médico foi 78,6% (IC de 95%, 48,8 a 91,0). Foi observada proteção contra os dois subtipos A e B do VSR [105].

O estudo HARMONIE (VAS00006), um estudo multicêntrico, de fase 3b, aleatorizado, aberto, com crianças saudáveis, que receberem nirsevimab, ou nenhuma intervenção. A proporção de doentes hospitalizados com infeção do trato respiratório inferior associada a VSR correspondeu a uma eficácia de nirsevimab de 82,7% (IC 95% 67,8 a 91,5) [106].

A reação adversa mais frequente foi erupção cutânea (0,7%).

9.2.4. Efetividade

Para avaliar a efetividade, foi realizado um estudo prospetivo em Espanha com crianças imunizadas com nirsevimab e não imunizadas. Contra hospitalizações observou-se efetividade de 93,6% (IC95% 89,7 a 96,1) num mês, e 87,6% (IC95% 67,7 a 95,3) em 150 dias. A efetividade em evitar admissões em cuidados intensivos foi 94,5% (IC95% 87,3 a 97,5) num mês e 92,1% (IC95% 64,0 a 98,3) em dois meses [107].

Foi realizado um estudo observacional longitudinal de base populacional, na Madeira, a primeira região portuguesa a recomendar a imunoprofilaxia com nirsevimab, para todos os bebés na sua primeira época de VSR. A campanha de imunização, de novembro de 2023 a março de 2024. Mostrou uma efetividade de 94,6% (IC 95% 72,6 a 98,9) nas hospitalizações por DRTI derivadas do VSR [108].

10. Conclusão

Para a gestão eficaz das infeções por VSR é essencial conhecer como o vírus atua e que mecanismos existem para os combater.

A coexistência de diferentes opções preventivas permite uma abordagem direcionada. A introdução de nirsevimab no PNV foi um passo importante para prevenção das morbilidades, nas crianças. Embora atualmente não exista nenhuma vacina comparticipada para adultos, é importante existirem opções eficazes e seguras.

No futuro, devem ser avaliadas, por exemplo com estudos custo-benefício, a possibilidade de as opções preventivas estarem disponíveis a todos os grupos de risco.

Conclusão global

Todas as etapas do estágio curricular, assim como a escrita deste relatório, revelaram-se desafiadores, enriquecedora e essenciais para crescimento profissional e pessoal. Considero um bom reflexo do fim do percurso académico e transição para o mundo do trabalho.

A possibilidade de contactar com uma realidade profissional diferente da de Portugal, ao realizar parte do estágio ao abrigo do Programa Erasmus+ foi muito enriquecedora proporcionando uma visão comparativa entre realidades, protocolos, modos de atuação, ensinamentos, e relações profissionais. Foi também possível ver como um hospital funciona, como se realiza a dispensa de medicamentos e como os medicamentos e a saúde são vistos noutro país. Esta experiência internacional foi importante não só a nível científico, mas também para evoluir certas competências pessoais como empatia, resiliência, capacidade de adaptação e resolução de problemas e para ter visões diferentes sobre diversos assuntos.

A nível da farmácia comunitária, aprendi muito sobre a utilização, na prática dos medicamentos, assim como em me relacionar e em como ajudar os utentes de uma forma mais direta. Aprofundei conhecimentos, não só nos temas apresentados no presente relatório, como nas interações e pesquisas, quando necessário nos atendimentos.

No geral, o estágio curricular fez-me ganhar uma perceção mais real do papel do farmacêutico e como o mesmo deve atuar nas mais diversas situações a nível prático e de que forma utilizar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso. Levo também comigo a ideia que é importante continuar a aprender e a manter atualizado o nosso conhecimento para que seja possível ter um melhor papel na comunidade como farmacêutico nas diferentes áreas de atuação.

Concluo este percurso realizada e motivada, com a consciência e as ferramentas necessárias para lidar com futuros desafios, com a certeza que os cinco anos e principalmente o estágio me proporcionaram a melhor preparação para os desafios da vida profissional.

Bibliografia

- [1] Hungarian Central Statistical Office. A népesség, népmozgalom főbb mutatói [Main indicators of population, population movement] [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 10]. Available from: https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0001.html
- [2] Census database [Internet]. Hungarian Central Statistical Office. [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://nepszamlalas2022.ksh.hu/en/database/>
- [3] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), European Observatory on Health Systems and Policies. Hungary: State of Health in the EU. 2023 Dec 15. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/hungary-country-health-profile-2023_8d398062-en.html
- [4] Gyógyszertár – Budapesti Szent Margit Kórház [Internet]. Budapesti Szent Margit Kórház. 2023 [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.szentmargitkorhaz.hu/betegellatas/gyogyszertar/>
- [5] American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816–7.
- [6] Ranchon F, Chanoine S, Lambert-Lacroix S, Bosson JL, Moreau-Gaudry A, Bedouch P. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review. *International Journal of Medical Informatics*. 2023 Apr 1;172.
- [7] Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2025 Jul 4];44(39):ehad192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/>
- [8] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Apr 1;145(18).
- [9] Lent-Schochet D, Jialal I. Physiology, Edema [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537065/>
- [10] Sacks DB, Arnold MA, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jul 20 [cited 2025 Jul 4];46(10):e151–99. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/10/e151/153425/Guidelines-and-Recommendations-for-Laboratory?searchresult=1>
- [11] Kennelly P, Sapkota R, Azhar M, Cheema FH, Conway C, Hameed A. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Acta Cardiologica*. 2021 Mar 3;77(2):1–8.
- [12] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
- [13] Dixon DL, Harris IM, Aljadeed R, Anderson KC, Ayccock A, Beavers C, et al. Overview of clinical practice guideline development, application to pharmacy practice, and roles for pharmacists. *JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY*. 2022 Dec 13;6(1):73–84.

- [14] Bell A, Shreenath AP. Xanthoma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2025 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562241/>
- [15] Mabuchi H. Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2017 Mar 01;24(3):189-207.
- [16] Yu X, Yang L, Gu Y, Zhang W, Zhang Z, Guo Y, et al. Simvastatin ointment in the treatment of seven childhood diffuse plane xanthomas. *The Journal of Dermatology*. 2020 Nov 12;48(2):223–7.
- [17] Siyuan Zha, Yu X, Wang X, Gu Y, Tan Y, Lu Y, et al. Topical Simvastatin Improves Lesions of Diffuse Normolipemic Plane Xanthoma by Inhibiting Foam Cell Pyroptosis. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 10;13.
- [18] Wen S, Brito L, Santander J, Conteras G. Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: a systematic review. *Acta odontológica latinoamericana*. 2023 Apr 29;36(1):3–14.
- [19] Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Jul 28;126(19):4423–31.
- [20] Kuba S, Maeda S, Shibata K, Sakiko Soutome, Kosho Yamanouchi, Matsumoto M, et al. Efficacy and safety of a dexamethasone-based mouthwash to prevent chemotherapy-induced stomatitis in women with breast cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 2 study. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2023 Jun 11;23(3):101896–6.
- [21] Dexamethasone [Internet]. Drug Bank. 2005 [cited 2015 Apr 20]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01234>
- [22] Yasir M, Sonthalia S, Goyal A. Corticosteroid adverse effects [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
- [23] Ruddy KJ, Zahrieh D, He J, Waechter B, Holleran JL, Lewis LD, et al. Dexamethasone to prevent everolimus-induced stomatitis (Alliance MIST Trial: A221701). *Seminars in Oncology*. 2023 Jan 17;50(1-2):7–10.
- [24] Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London; Chicago: Apha/Pharmaceutical Press; 2009.
- [25] Hydroxyethyl cellulose [Internet]. go.drugbank.com. [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11602>
- [26] Sun J, Wang H, Xiao J, Yang Q, Liu H, Yang Z, et al. Chamomile Tincture and Lidocaine Hydrochloride Gel Ameliorates Periodontitis: A Preclinical Study. *Biomedicines*. 2024;12(11):2629
- [27] Hao L, Wang S, Ji W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jun 6];34(3):298–307. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12126303/>
- [28] Pinto da Costa C, Mascarenhas-Melo F, Bell V. Fórmulas Infantis: indicação, função e constituição. *Acta Portuguesa de Nutrição* [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2025 Jun 10];27. Available from: <http://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2704>
- [29] World Health Organization. Breastfeeding [Internet]. World Health Organization. 2024 [cited 2025 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2

- [30] Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 003/2024, de 26/06/2024 – Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/norma/0032024/>
- [31] Çelik MN, Köksal E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports* [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2025 Jun 9];11(4):329–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366189/>
- [32] Caffarelli C, Giannetti A, Buono EV, Cunico D, Carbone R, Tonello F, et al. Cow's Milk Allergy in Breastfed Infants: What We Need to Know About Mechanisms, Management, and Maternal Role. *Nutrients* [Internet]. 2025 Winter [cited 2025 Jun 8];17(11):1787. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40507056/>
- [33] Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. *Nutrients* [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2025 Jun 9];16(3):414. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38337698/>
- [34] Mehaudy R, Jáuregui M, Vinderola G, Guzmán L, Martínez J, Orsi M. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Archivos Argentinos de Pediatría* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jun 12];120(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35533123/>
- [35] Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2023 Jul 26 [cited 2025 Jun 10];78(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491714/>
- [36] Pushpa Sathya, Fenton TR. Cow's milk protein allergy in infants and children. *Paediatrics & Child Health* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 10];29(6):382–8. Available from: <https://academic.oup.com/pch/article/29/6/382/7896357?searchresult=1>
- [37] Saúde. Portaria n.o 137/2024/1, de 3 de abril [Internet]. *Diário da República*. 2024 [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/137-2024-858631720>
- [38] Saúde - Gabinete da Secretária de Estado da Saúde. *Diário da República* [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 30]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/3390-2025-911131335>
- [39] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Dec 9 [cited 2025 Jul 11];48:27–49. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S27/157566/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
- [40] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jul 4];40(1). Available from: <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- [41] Zhang S, Staples AE. Microfluidic-based systems for the management of diabetes. *Drug delivery and translational research* [Internet]. 2024 Mar 20 [cited 2025 Jul 10];14(11):2989–3008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38509342/>
- [42] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Dec 9 [cited 2025 Jul

- 12];48:S181–206. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S181/157569/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment
- [43] Eli Lilly Nederland B.V. Mounjaro 2,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-09-2022 pelo INFARMED). Países Baixos. 2022
- [44] Klonoff DC, Berard L, Franco DR, Gentile S, Gomez OV, Hussein Z, et al. Advance Insulin Injection Technique and Education With FITTER Forward Expert Recommendations. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 Jul 14];100(4):682–99. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(25\)00030-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(25)00030-8/fulltext)
- [45] UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Zyrtec 10 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-09-2023 pelo INFARMED) Oeiras; 2023
- [46] Flythe JE, Watnick S. Dialysis for Chronic Kidney Failure: A Review. JAMA [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 10];332(18). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2824363>
- [47] Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>
- [48] KDOQI Clinical Practice Guideline Hemodialysis Update of the KDOQI™ Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy. National Kidney Foundation; 2015.
- [49] MacIntyre IM. Prescribing medicines for patients with renal impairment. Medicine [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jul 16];52(1):31–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.10.009>
- [50] Farzam K, O'Rourke MC, Sabir S. Antihistamines [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>
- [51] Linton S, Hossenbaccus L, Ellis AK. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. Annals of Allergy Asthma & Immunology [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];131(4):412–20. Available from: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(23\)00524-0/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(23)00524-0/fulltext)
- [52] Helm Portugal, Lda. Levocetirizina Colinbosi, 5 mg, comprimido revestido por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-11-2015 pelo INFARMED). Loures; 2015
- [53] Aristo Pharma GmbH. Desloratadina Aristo 5 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-12-2022 pelo INFARMED). Berlim; 2022
- [54] BGP Products, Unipessoal Lda. Allergodil OD 120 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 07-11-2023 pelo INFARMED). Lisboa; 2023
- [55] Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 2022 Oct 6 [cited 2025 Aug 18];10(11):804–26. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00244-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00244-3/fulltext)
- [56] Gadelha MR, Ana Carolina Gadelha, Kasuki L. New Treatments for Acromegaly in Development. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2023 Sep 27 [cited 2025 Aug 17];109(4). Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/109/4/e1323/7283885>

- [57] Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 19];185(2):251–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061771/>
- [58] Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2019 Apr [cited 2025 Aug 20];33(2):101264. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X19300077>
- [59] Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine* [Internet]. 2018 Sep 29 [cited 2025 Aug 20];63(1):120–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329724/>
- [60] Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2022 May 9 [cited 2025 Aug 21];43(6):1003–37. Available from: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac010>
- [61] Olarescu NC, Gunawardane K, Hansen TK, Møller N, Jørgensen JOL. Normal physiology of growth hormone in adults [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. South Dartmouth (MA): Endotext; 2019 [cited 2025 Aug 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279056/>
- [62] Botelho L, Rômulo Sperduto Dezone, Luiz Eduardo Wildemberg, Miranda RL, Gadelha MR, Andreiuolo F. Somatostatin receptors in pituitary somatotroph adenomas as predictors of response to somatostatin receptor ligands: A pathologist's perspective. *Brain Pathology* [Internet]. 2024 Oct 30 [cited 2025 Aug 22]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11669419/>
- [63] Kevin, Rikke Hjortebjerg, Ashok Ainkaran Ganeshalingam, Clemmons DR, Frystyk J. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in health and disease states: an update on the role of intra-portal insulin. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2024 Nov 21 [cited 2025 Aug 22];15. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1456195>
- [64] Raitis Peculis, Helvijs Niedra, Rovite V. Large Scale Molecular Studies of Pituitary Neuroendocrine Tumors: Novel Markers, Mechanisms and Translational Perspectives. *Cancers* [Internet]. 2021 Mar 19 [cited 2025 Aug 25];13(6):1395–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003417/>
- [65] Hernández-Ramírez LC, Morgan RML, Barry S, D'Acquisto F, Prodromou C, Korbonits M. Multi-chaperone function modulation and association with cytoskeletal proteins are key features of the function of AIP in the pituitary gland. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2025 Aug 26];9(10):9177–98. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24183>
- [66] Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Aug 27];40(1):268–332. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/1/268/5088037>
- [67] Giustina A. Acromegaly and Bone: An Update. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2025 Aug 28];38(6):655–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10764988/>

- [68] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Aug 28];55(2):346–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042644/>
- [69] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing Cardiovascular Comorbidities in Acromegaly to an Update. How Should We Diagnose and Manage Them? *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Mar 7;10(120).
- [70] Cao W, Wang X, Xiao Y. Impact of obstructive sleep apnea on cardiovascular risk in patients with acromegaly. *Sleep Medicine*. 2021 Apr 1;80:193–8.
- [71] Olarescu NC, Bollerslev J. The Impact of Adipose Tissue on Insulin Resistance in Acromegaly. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2016 Apr [cited 2025 Aug 28];27(4):226–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.02.005>
- [72] Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of Benign and Malignant Tumors in Patients With Acromegaly Is Increased: A Nationwide Population-based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Aug 3 [cited 2025 Aug 27];106(12):3487–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343297/>
- [73] Giustina A, Biermasz NR, Casanueva FF, Fleseriu M, Pietro Mortini, Strasburger CJ, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary* [Internet]. 2023 Nov 3 [cited 2025 Aug 28];27(7). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
- [74] Giustina A, di Filippo L, Uygur MM, Frara S. Modern approach to resistant acromegaly. *Endocrine* [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2025 Aug 26];80(2):303–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03317-7>
- [75] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2025 Aug 29];21(4):667–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
- [76] Mercado M, Espinosa E, Ramírez C. Current status and future directions of pharmacological therapy for acromegaly. *PubMed*. 2016 Sep 1;41(3):351–65.
- [77] Debnath D, Pramili Cheriya. Octreotide [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Aug 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK544333/>
- [78] Mycapssa | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2022 [cited 2025 Sep 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mycapssa?>
- [79] Glatard A, Friberg-Hietala S, Keutzer L, Hansson A, Johnsson M, Tiberg F. Population Pharmacokinetic Analysis of an Octreotide Depot (CAM2029) in the Treatment of Acromegaly. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 2025 May 26 [cited 2025 Aug 25];64(7):1079–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01522-3>
- [80] Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2017 Feb 7 [cited 2025 Aug 29];40(6):577–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>.
- [81] Camurus receives EMA acceptance of MAA filing for octreotide SC depot (CAM2029) for the treatment of acromegaly - Camurus [Internet]. Camurus. 2024 [cited 2025 Aug 29]. Available from:

<https://www.camurus.com/media/press-releases/2024/camurus-receives-ema-acceptance-of-maa-filing-for-octreotide-sc-depot-cam2029-for-the-treatment-of-acromegaly/>

[82] Ferone D, Freda P, Katznelson L, Gatto F, Pinar Kadioğlu, Maffei P, et al. Octreotide subcutaneous depot for acromegaly: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, ACROINNOVA 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2024 Oct 8 [cited 2025 Aug 30]; Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae707>

[83] Ferreira-Magalhães M, Bandeira T, Costa E, Guerra P, Lopes H, Maria Rosário Martins, et al. Strategies to Reduce the Burden of Respiratory Syncytial Virus Infections in Children in Portugal: Results from the Focus Group RSV Think Tank. *Acta médica portuguesa*. 2024 Apr 1;37(4):243–6.

[84] VSR [Internet]. Portal Europeu de Informação sobre Vacinação. 2023 [cited 2025 Sep 3]. Available from: <https://vaccination-info.europa.eu/pt/rsv>

[85] Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 008/2025 de 11/08/2025, atualizada a 04/09/2025: Campanha de imunização sazonal contra o vírus sincicial respiratório (VSR) em idade pediátrica — outono/inverno 2025-2026. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2025.

[86] Pfizer Europe. Abrysvo pó e solvente para solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-08-2023 pelo INFARMED). Bruxelas. 2023

[87] Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2022 May 28 [cited 2025 Sep 3];399(10340):2047–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35598608/>

[88] Alfaro T, Froes F, Vicente C, Costa R, Gavina C, Baptista R, et al. Respiratory syncytial virus vaccination in older adults and patients with chronic disorders: A position paper from the Portuguese Society of Pulmonology, the Portuguese Association of General and Family Medicine, the Portuguese Society of Cardiology, the Portuguese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, and the Portuguese Society of Internal Medicine. *Pulmonology*. 2025 Jan 27;31(1).

[89] Bandeira T, Carmo M, Lopes H, Gomes A, Martins M, Guzman C, et al. Burden and severity of children's hospitalizations by respiratory syncytial virus in Portugal, 2015–2018. *Influenza Other Respi Viruses*. 2022 Nov 14;17(1).

[90] Asseri AA. Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review of Updates and Recent Advances in Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management and Prevention. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2025 May 30 [cited 2025 Sep 2];14(11):3880–0. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/11/3880>

[91] Ayse Agac, Kolbe S, Ludlow M, Albert, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses* [Internet]. 2023 Sep 26 [cited 2025 Sep 3];15(10):1999–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10611157/>

[92] Duan Y, Liu Z, Zang N, Cong B, Shi Y, Xu L, et al. Landscape of respiratory syncytial virus. *Chinese Medical Journal*. 2024 Nov 6;137(24).

- [93] Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016 Nov 30;30(1):277–319.
- [94] Efstathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020 Jun 16;77(24):5045–58.
- [95] Hu M, Bogoyevitch MA, Jans DA. Impact of Respiratory Syncytial Virus Infection on Host Functions: Implications for Antiviral Strategies. *Physiological Reviews*. 2020 Oct 1;100(4):1527–94.
- [96] INFARMED, I.P. Relatório de avaliação de financiamento público de Beyfortus (Nirsevimab). Versão 1.0. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2024. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Beyfortus+%28Nirsevimab%29/d647b739-c976-45b2-de56-f8b1788d5e3a?version=1.0>
- [97] Riccò M, Abu-Raya B, Icardi G, Spoulou V, Greenberg D, Pecurariu OF, et al. Respiratory Syncytial Virus: A WAidid Consensus Document on New Preventive Options. *Vaccines*. 2024 Nov 25;12(12):1317.
- [98] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 5;388(16).
- [99] Walsh EE, Gonzalo Pérez Marc, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 5;388(16):1465–77.
- [100] Abrysvo (respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant)) How is Abrysvo used? How does Abrysvo work? [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [cited 2025 Sep 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abrysvo-epar-medicine-overview_en.pdf
- [101] Pérez Marc G, Vizzotti C, Fell DB, Di Nunzio L, Olszevicki S, Mankiewicz SW, et al. Real-world effectiveness of RSVpreF vaccination during pregnancy against RSV-associated lower respiratory tract disease leading to hospitalisation in infants during the 2024 RSV season in Argentina (BERNI study): a multicentre, retrospective, test-negative, case–control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025 May;25(9).
- [102] Fry SE, Terebuh P, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Effectiveness and Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine for US Adults Aged 60 Years or Older. *JAMA Network Open*. 2025 May 9;8(5):e258322–2.
- [103] Sanofi Winthrop Industrie. Beyfortus 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 31-10-2022 pelo INFARMED). França. 2022
- [104] Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA, et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine*. 2024 Sep 5;42(24):126276.
- [105] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 3;386(9):837–46.

- [106] Munro APS, Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2025 May 14;9(6):404–12.
- [107] Barbas F, Jesús Íñigo Martínez, María Ángeles Gutiérrez Rodríguez, Marcos Alonso García, Amaya Sánchez-Gómez, Lasheras D, et al. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Frontiers in Public Health*. 2024 Aug 16;12.
- [108] Cavaco F, Pestana C, Conceição M, Sofia A, Alves J, Celeste T, et al. Effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus-related hospitalisation in Madeira, Portugal: 2023-24 season. *Authorea (Authorea) [Internet]*. 2025 Jan 25 [cited 2025 Sep 4]; Available from: <https://www.authorea.com/users/884477/articles/1262820-effectiveness-of-nirsevimab-against-respiratory-syncytial-virus-related-hospitalisation-in-madeira-portugal-2023-24-season>

Anexos

Anexo 1 Preparation method of Dexamethasone Steroid mouthwash in Oncology described in the home manual of Budapesti Szent Margit Kórház

Felhasználás: CITO labor és citosztatikumok felületi közömbösítésére

Felhasználható: 6 hónapig

5.3.5. DEXAMETASON-OS SZTEROIDOS SZÁJÖBLÍTŐ ONKOLÓGIA

Dózisa: 500 g

Összetétele:

I. Dexa-Ratiopharm 4 mg/ml	10 amp
II. Sorbitolum	15 g
III. Mucilago hydroxyaethylcell.	100 g
IV. Tinctura chamomillae	5 g
V. Aqua purificata	ad 500 g (370 g)

dokumentum kódja:	MU-ORVIG 15 - MAGI	oldal 26 / 43
írásbeli jóváhagyás időpontja:	2024.02.15.	2. változat

Munkautasítás
HÁZI MANUÁLIS RECEPTEK ÉS KÉSZÍTÉSÜK


BUDAPESTI
SZENT MARGIT
KÓRHÁZ

Készítés: Mérje ki a II. komponenst. Szuszpendálja a III. alkotóval. Adja hozzá az V. komponenst egy részét, majd az I. oldatot. Végezetül a IV. és az V. komponenssel egészítsük ki.

Kiszerelés: Sötét FOLYADÉK ÜVEGBEN

Szignatúra: KÜLSŐLEG Patikaazonosító, mennyiség, saját nevén, labornapló szám, készítés dátuma, felhasználhatóság, SZÁJÖBLÖGETÉSRE, napi 3X 15 ml-rel kb. 1 percig a szájban tartani

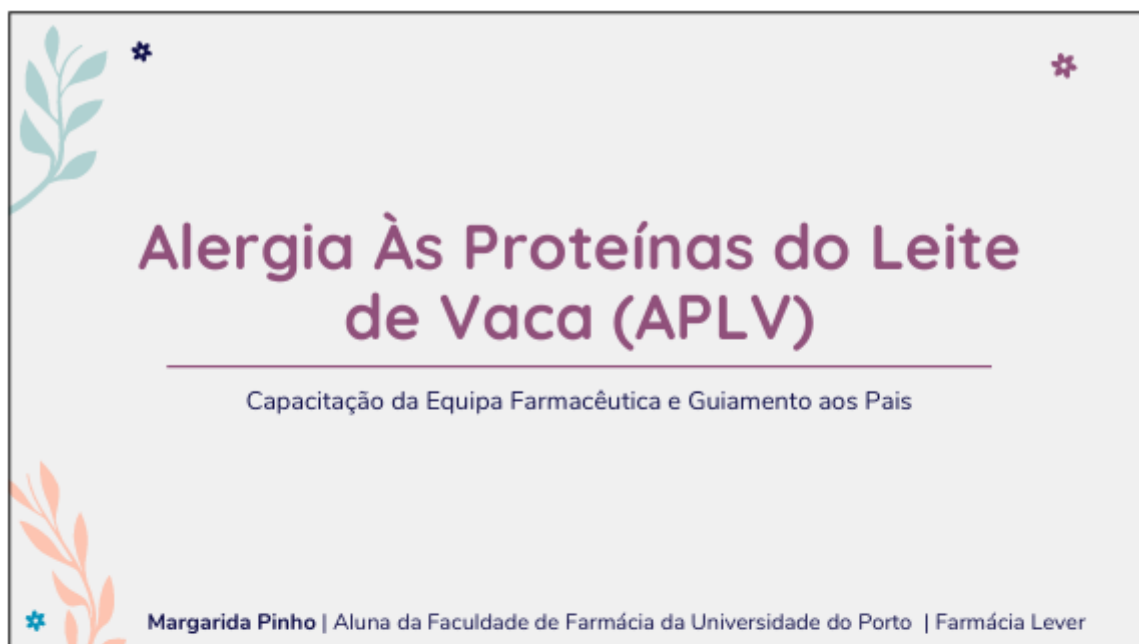
Felhasználható: 1 hónap

5.3.6. 3%-OS ECETSAV OLDAT *

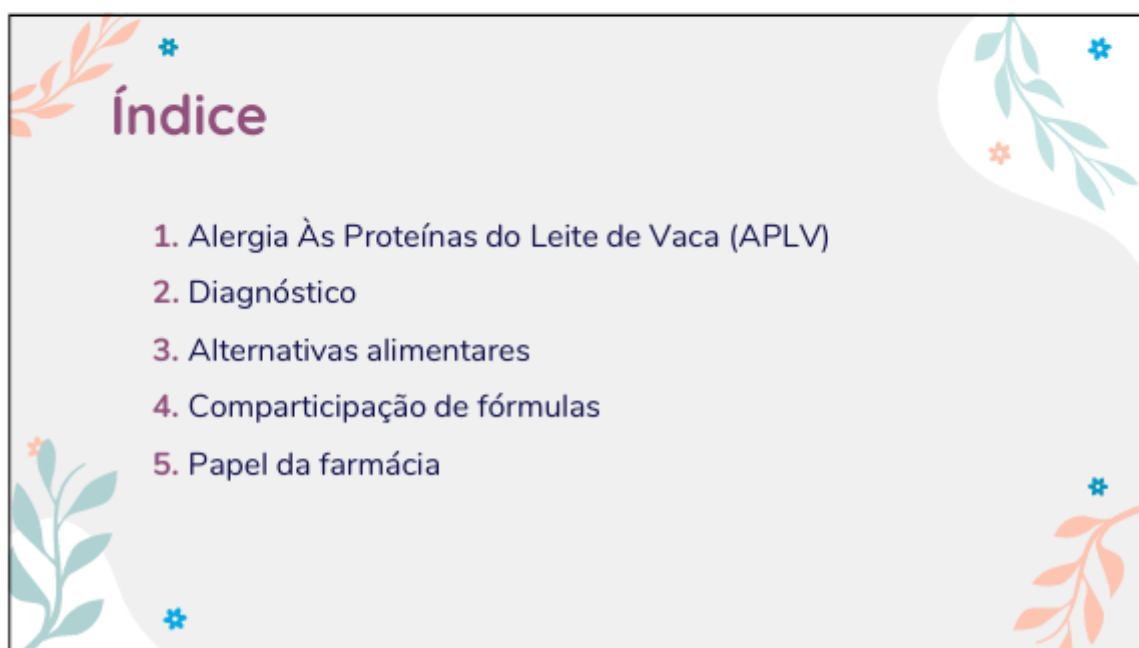
Dózis: 100 g Szokásos laboráltétel: rendelt mennyiség.

Összetétel:

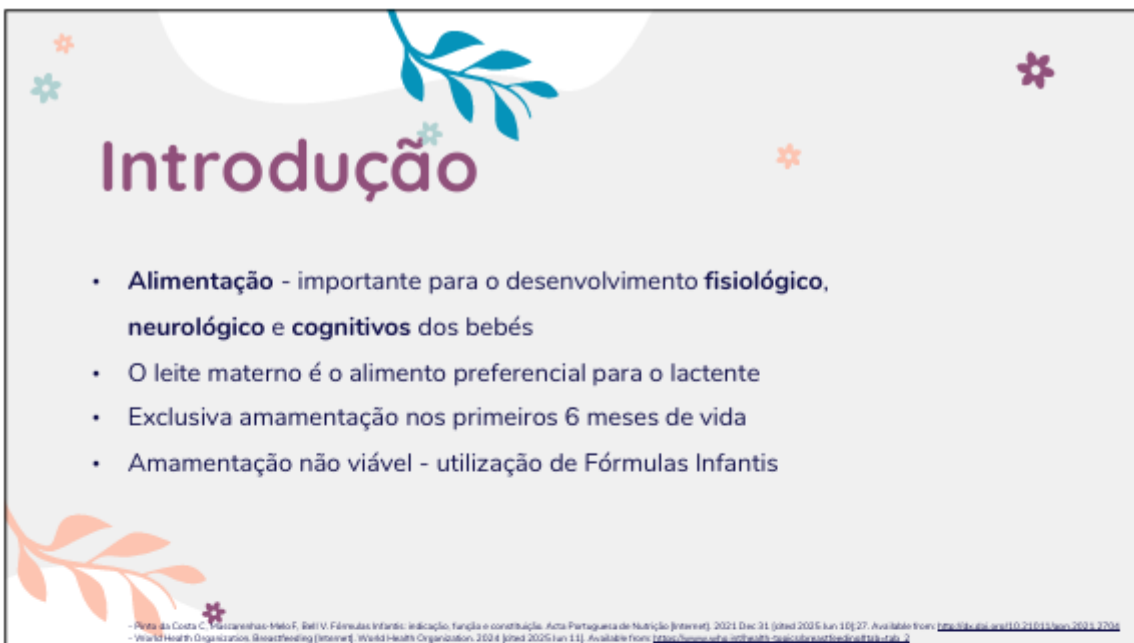
I. Acidum aceticum glaciale (Acidum aceticum concentratum)	3 g
II. Aqua purificata	97,0 g



1



2

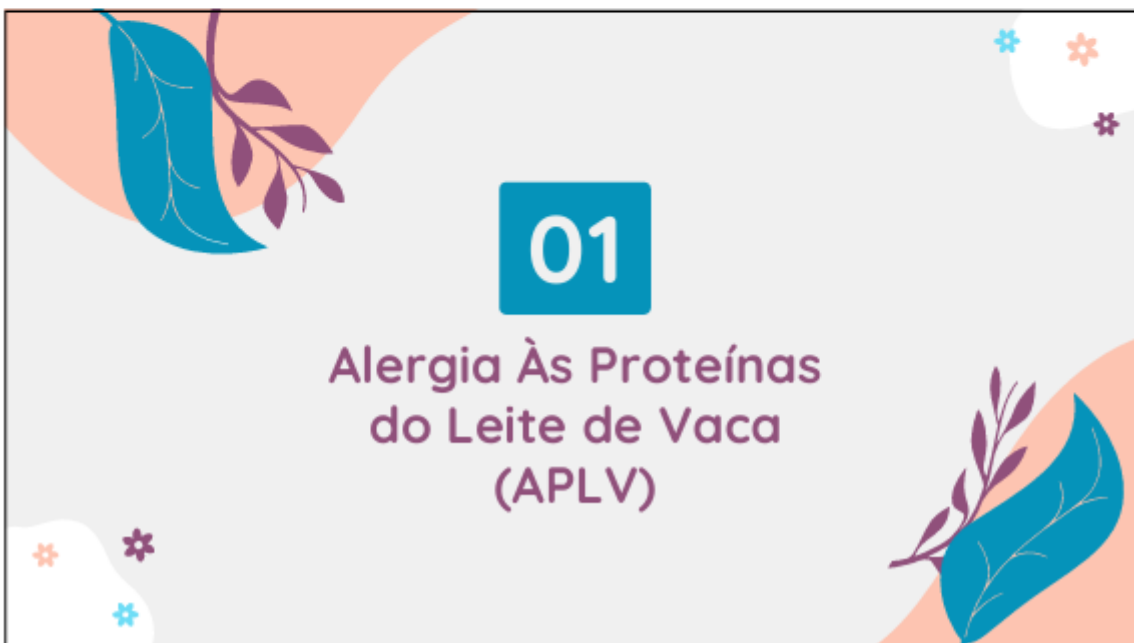


Introdução

- **Alimentação** - importante para o desenvolvimento **fisiológico**, **neuroológico** e **cognitivos** dos bebés
- O leite materno é o alimento preferencial para o lactente
- Exclusiva amamentação nos primeiros 6 meses de vida
- Amamentação não viável - utilização de Fórmulas Infantis

- Pereira da Costa C, Matias e Melo F, Bell V. Fórmulas Infantis: indicação, função e constituição. Acta Portuguesa de Nutrição [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2025 Jun 10];27. Available from: <https://doi.org/10.21015/apn.2023.2706>
- World Health Organization. Breastfeeding [Internet]. World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2

3



01

Alergia Às Proteínas do Leite de Vaca (APLV)

4

APLV

Reação mediada pelo sistema imunológico, às proteínas encontradas no leite de vaca, principalmente caseína e proteínas do soro do leite (β -lactoglobulina)

Uma das alergias mais prevalentes na infância
taxa de incidência 0.6%–3.0% em crianças com menos de 6 anos

Afeta:

- Amamentados exclusivamente
- Alimentados com Formulas Infantis
- Alimentados pelos dois

-Hsu L, Wang S, Li W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jun 4];34(2):299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509541/>
-Cello MJ, Kiskal E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Comprehensive Review. Current Nutrition Reports [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2025 Jun 9];11(4):329–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3661881/>

5

APLV

Mecanismos moleculares da alergia à proteína do leite de vaca. IL: Interleucina, TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa, IFN- γ : Interferon Gama, Th: *T-Helper*

- Reação não imediata (2 a 48 horas) ou não mediada pela IgE, mais frequente
- Reação imediata (2 horas) ou mediada pela IgE
- Reação dupla, mediada pela IgE e não mediada pela IgE

-Hsu L, Wang S, Li W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Jun 4];34(2):299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509541/>
-Catharini C, Gianetti A, Russo EV, Curcio D, Carbone R, Tonello F, et al. Cow's Milk Allergy in Dissected Infants: What We Need to Know About Mechanisms, Management, and Maternal Risk. Nutrients [Internet]. 2025 Winter [cited 2025 Jun 8];17(11):1787. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40567056/>
-Quinn A, Sanders K, et al. Spones N. Lactose intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. Nutrients [Internet]. 2024 Jun 31 [cited 2025 Jun 9];16(6):454. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39227688/>

6

APLV

Tipo de reação	Sistema afetado	Manifestações clínicas
Imediatas (até 2h após ingestão/contacto)	Mucocutâneos	Eritema/flushing, prurido, urticária, angioedema
	Respiratórios	Rinorreia, estertores, congestão nasal, pieira, tosse, dispnéia
	Gastrointestinais	Vômitos, diarreia
	Cardiovasculares	Hipotensão, taquicardia, síncope, choque (isolados, combinados ou anafilaxia)
Não imediatas (2 a 48h após ingestão/contacto)	Mucocutâneos	Eritema/flushing, exantema não específico, prurido, eczema atópico
	Gastrointestinais	Refluxo gastroesofágico, vômitos, diarreia, fezes moles e frequentes, sangue ou muco nas fezes, cólicas, recusa alimentar, obstipação, fezes normais com esforço defecatório excessivo, eritema perianal, enterocolite, enteropatia e proctite alérgica

Tipos de reação da alergia à proteína do leite de vaca e respectivos sistemas afetados e manifestações clínicas

- Diéguez-Serañá da Saúde Pública nº 003/2024, de 26/04/2024 - Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS, 2024. Disponível em: <https://www.dgs.pt/publicacoes/avisos-avisos-de-saude/0032024.aspx>
 - Hao L, Wang S, Li W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2025 Jun 1;34(3):298-307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apjcn.2024.12.009>
 - Vandenplas Y, Brochez L, Dumas R, M. Indro F, Lapollini A, Pinar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [Internet]. 2022 Jul 28;75(1):1-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739171/>

7

APLV

Equilíbrio th1/th2 influenciado pela transmissão materna e por fatores ambientais como o modo de parto e a exposição microbiana

Possíveis causas:

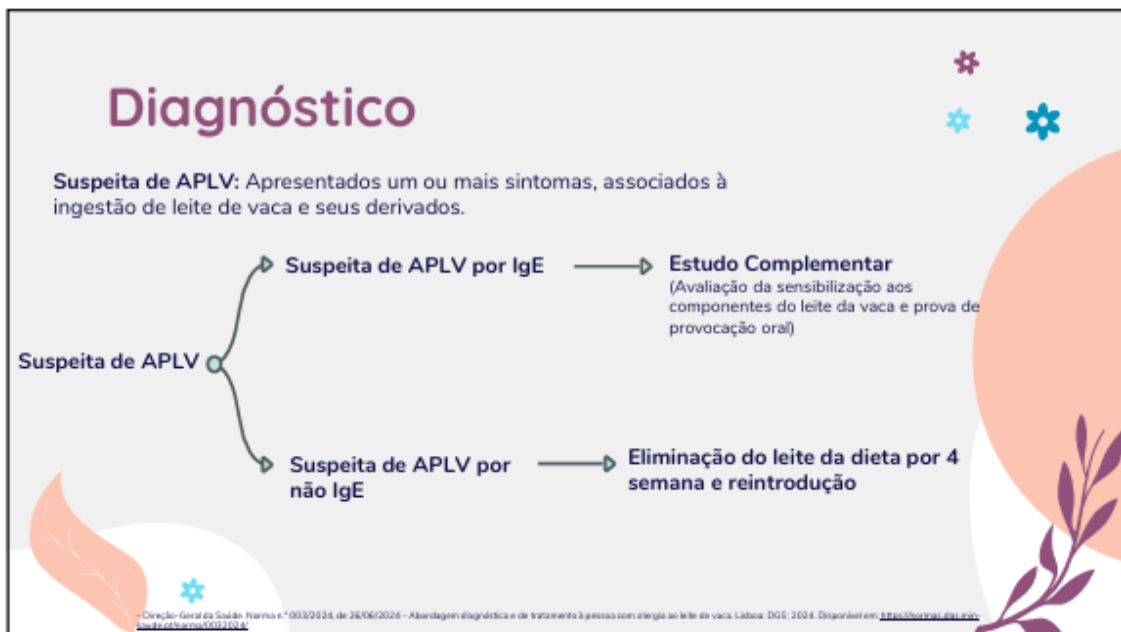
- Nascimento por cesariana
- Exposição microbiana
- Insuficiência de vitamina D
- Ausência de amamentação e
- Toma precoce de antibióticos e/ou de inibidores das bombas de prótons

- Hao L, Wang S, Li W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2025 Jun 1;34(3):298-307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apjcn.2024.12.009>
 - Vandenplas Y, Brochez L, Dumas R, M. Indro F, Lapollini A, Pinar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. Archives Argentinas de Pediatría [Internet]. 2022 Jun 1;120(3):1-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739171/>

8



9



10

Diagnóstico

Diagnóstico desafiante:
Sintomas comuns em crianças saudáveis e verificados noutras condições

Falta de diagnóstico ou errado → pode provocar **problemas nutricionais e alérgicos**
(reações agudas, atrasos no crescimento, deficiências de micronutrientes e diminuição da qualidade de vida para bebés e cuidadores)

Um diagnóstico inadequado pode aumentar os encargos financeiros para as famílias e para o sistema de saúde.

- Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 83/2024, de 26/06/2024 - Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://normas.dgs.pt/norma/2024/06/26/83-2024>

- Vanchiggala V, Divakaran J, Donnell M, Indira F, Lallian A, Pinar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN). 2023 Jul 26 (date 2025 Jan 10):78 [p]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37481738/>

11

Intolerância à lactose

Sintomas semelhantes → Não confundir

Não representa uma manifestação clínica provocada pelo sistema imunológico

Diminuição da atividade da enzima lactase

↓
Responsável por digerir este açúcar

↓
Açúcar não absorvido

↓
Carga osmótica

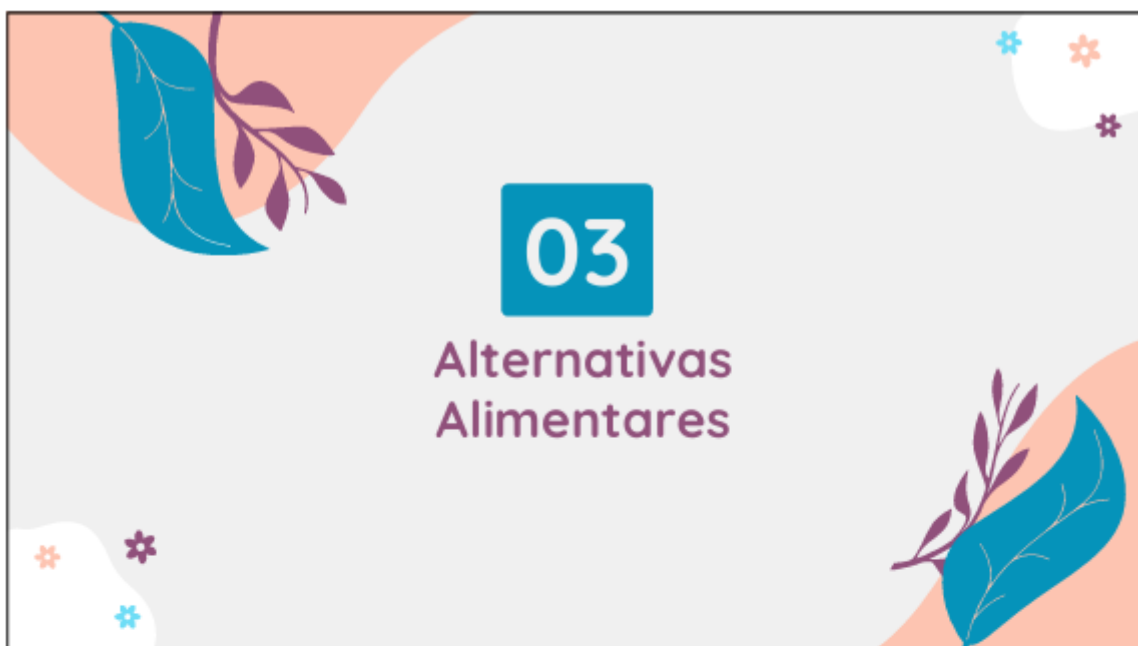
↓
Sintomas

- Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 83/2024, de 26/06/2024 - Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://normas.dgs.pt/norma/2024/06/26/83-2024>

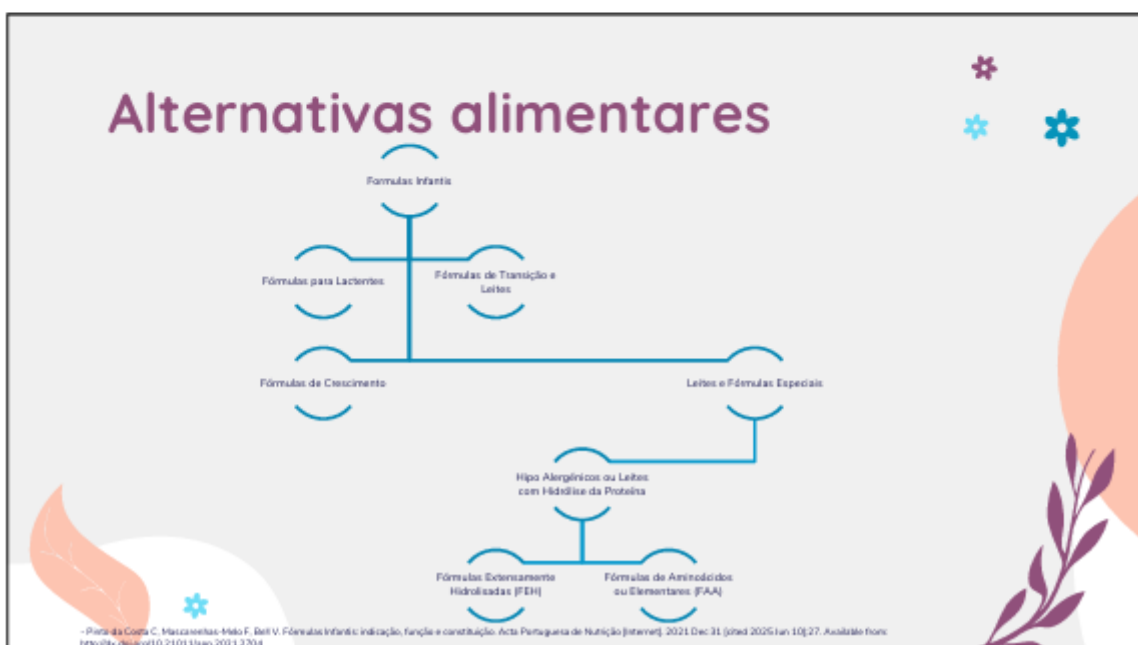
- Datta A, Sengupta KR, et al. Sborat N. Lactose intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. Nutrition (Basel). 2024 Jun 31 (date 2025 Jan 9):14 [p]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47124114/>

- Pereira Smith JA, Egeberg TS. Cow's milk protein allergy in infants and children. Paediatrics & Child Health (Oxford). 2024 Sep 1 (date 2025 Jun 10):285 [p]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37481738/>

12



13



14

Alternativas alimentares

Sintomas ligeiros a moderados

- recomendado a utilização de Fórmulas Extensamente Hidrolisadas (FEH)
 - a partir da hidrolise enzimática, ainda mantém algumas proteínas do leite da vaca para promover desenvolvimento de tolerância imunológica

A imunoterapia com leite de vaca pode estar associada ao desenvolvimento de esofagite eosinofílica

Sintomas ligeiros a moderados OU resposta insuficiente

- recomendado a utilização de Fórmulas de Aminoácidos ou Elementares (FAA)

Se a mãe continuar a amamentar é recomendado excluir da alimentação da lactente leite de vaca e seus derivados

- Direção-Geral da Saúde. Normas n.º 003/2024, de 26/06/2024 – Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://www.dgs.gov.pt/Portugal/0032024/>
 - Pinto da Costa C, Mascarenhas-Melo F, Bell V. Fórmulas infantis: indicação, função e construção. Acta Portuguesa de Nutrição [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2025 Jun 30];27. Available from: <https://doi.org/10.21011/acta.2021.2024>
 - Poudyal-Sathya, Fenton TR. Cow's milk protein allergy in infants and children. Paediatrics & Child Health [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 30];29(9):382–8. Available from: <https://academic.oup.com/pch/article/29/9/382/7396265?searchresult=1>

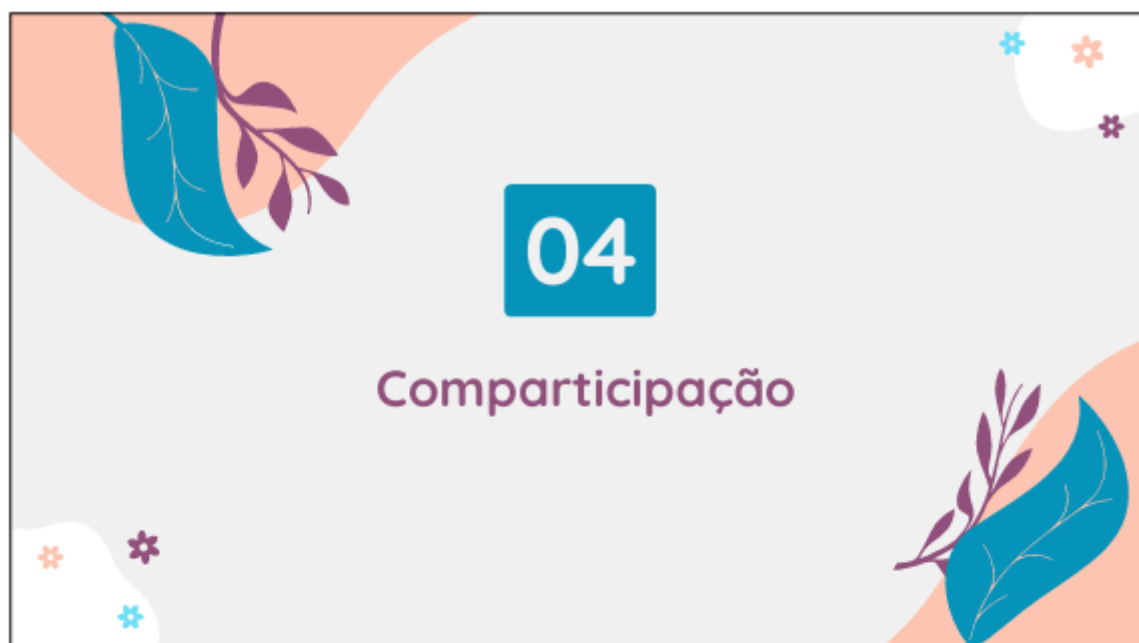
15

Alternativas alimentares



- Direção-Geral da Saúde. Normas n.º 003/2024, de 26/06/2024 – Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://www.dgs.gov.pt/Portugal/0032024/>
 - Pinto da Costa C, Mascarenhas-Melo F, Bell V. Fórmulas infantis: indicação, função e construção. Acta Portuguesa de Nutrição [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2025 Jun 30];27. Available from: <https://doi.org/10.21011/acta.2021.2024>
 - Poudyal-Sathya, Fenton TR. Cow's milk protein allergy in infants and children. Paediatrics & Child Health [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 30];29(9):382–8. Available from: <https://academic.oup.com/pch/article/29/9/382/7396265?searchresult=1>

16



17

Comparticipação Estado

Artigo 3.º
Comparticipação

Para os efeitos previstos na presente portaria, o valor da participação do Estado no preço máximo (PVP máximo) fixado é de:

- a) 70 % do PVP máximo fixado para as fórmulas de aminoácidos ou elementares (FAA);
- b) 90 % do PVP máximo fixado para as fórmulas extensamente hidrolisadas (FEH).

Regimes de participação Fórmulas Especiais
- Saúde - Portaria n.º 117/2026/1, de 3 de abril (Interim), Diário da República, 2026 (jornal 2025 jun 13). Available from: <https://dre.pt/publico/pt/da/ver/pt/portaria/117-2026-858631720>

Exemplos de FAA:
Neocate LCP® e Nutramigen 1 e 2®

Exemplos de FEH:
Alfaré®, Aptamil Pepti Junior®, Althera®, Aptamil Pepti 1 e 2®, Nutribén hidrolisado® e Similac® Alimentum.

Normalmente, a APLV pelos 3 a 5 anos de idade a APLV está tolerada

- Saúde - Portaria n.º 117/2026/1, de 3 de abril (Interim), Diário da República, 2026 (jornal 2025 jun 13). Available from: <https://dre.pt/publico/pt/da/ver/pt/portaria/117-2026-858631720>
- S. Lima AF, Figueiredo R, Santos A, Formoso Santos - Inocente. Medicina Geral de Famílias, USF, Alta da Horta - ACES Maia/Vila Verde, 2015.

18



19

Farmácia Comunitária



Para os pais

- A maioria das crianças saudáveis e de termo não necessita de qualquer suplementação para amamentação, nos primeiros dias de vida.
- Informar sobre a APLV e cuidados que devem ter
- Saber identificar os sintomas e possível encaminhamento para uma consulta especializada, afim de diagnóstico e consequente participação.
- Responder dúvidas dos pais sobre APLV e leites e outras possíveis restrições alimentares
- Alertar para o risco de inadequação nutricional, recomendando avaliações regulares e monitorização da ingestão alimentar

- Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 003/2024, de 26/06/2024 - Algoritmo diagnóstico e de tratamento à pessoa com alergia ao leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://normas.dgs.gov.pt/norma/0032024/>
 - Celli MM, Kibicki E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Contemporary Review. Current Nutrition Reports [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2025 Jun 9];11(4):329–36. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366189/>

20

Orientar os pais para sintomatologia provocada pela esofagite eosinofílica (disfagia, dor/desconforto torácico, regurgitação/vômito, episódios de impactação alimentar)

Recomenda-se ingestão diária de vitamina D e cálcio; se a criança não consumir leite de vaca e derivados ou alimentação equilibrada, pode ser necessária suplementação

Na ausência de leite de vaca na alimentação da mãe, pode ser necessária suplementação de cálcio e iodo, assegurando também fontes alimentares alternativas, como: produtos hortícolas de folha verde-escura (cálcio) e , ovos, leguminosas (iodo)

Evitar fórmulas à base de soja nos primeiros 6 meses, devido ao teor elevado de fitato, alumínio e fitoestrógenos (isoflavonas) que pode ser prejudicial

- Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 009/2024, de 26/05/2024 - Abordagem diagnóstica e de tratamento à pessoa com alergia à leite de vaca. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-legislativas/normas-de-procedimento/norma-009-2024.aspx>.
 - Celli MM, Kilaru E. Nutritional Targets in Cow's Milk Protein Allergy: A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports* [Internet]. 2023 Apr 2 [cited 2025 Jun 30];11(6):328–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3661868/>

A APLV pode condicionar a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias, nesse sentido a farmácia deve estar capacitada para informar e proporcionar melhorias, quer seja no guiamento para um diagnóstico cedo e/ou orientado para o mais correto.

Assim como, após o diagnóstico em dúvidas e aconselhamentos.

CANETAS INSULÍNICAS

Tipo de Insulina	Nome Comercial	Substância ativa	Administração	Pico	Duração	Observações
Rápida (Bólus)	Fiasp	Aspártico + Nicotinamida	2 minutos antes da refeição ou opcionalmente 20 min depois	1-3 horas	3-5 horas	Nicotinamida torna absorção mais rápida Solução límpida e incolor.
	Novorapid	Aspártico	Imediatamente antes da refeição	1-3 horas	3-5 horas	Solução límpida e incolor.
	Lyumjev	Lispro + citrato e treprostínio	Imediatamente antes da refeição, com a opção de ser administrada até 20 minutos após o início da refeição	2-3 horas	5 horas	O citrato aumenta a permeabilidade vascular local, e o treprostínio induz a vasodilatação local; Solução límpida e incolor.
	Humalog	Lispro	2 min antes da refeição	1-3 horas	2-5 horas	Solução límpida e incolor.
	Apidra	Glulisina	2 min antes da refeição	1-3 horas	3-4 horas	Antes da primeira utilização, conservar à temperatura ambiente durante 1 a 2 horas; Solução límpida e incolor.
	Humulin - R	Humana	2 min antes da refeição	2-3 horas	5-8 horas	Solução límpida e incolor.
	Actrapid	Humana	30 min antes	1,5 - 3,5 horas	7-8 horas	Após utilização guardar durante um máximo de 6 semanas; Solução límpida e incolor.
Prolongada (basal)	Lantus	Glargina	1x/dia	-	24 horas	Administração fixa mesma hora; Solução límpida e incolor.
	Abasaglar	Glargina biossimilar	1x/dia	-	24 horas	Administração fixa, mesma hora; Solução límpida e incolor.
	Semglee	Glargina biossimilar	1x/dia	-	24 horas	Administração fixa, mesma hora; Solução límpida e incolor.
	Toujeo	Glargina	1x/dia	-	24 horas	Administração fixa, mesma hora; Após utilização guardar durante um máximo de 6 semanas; Solução límpida e incolor.
Lenta (Basal)	Levemir	Detemir	1-2x/dia	-	24 horas	2ª dose, se necessário, e à noite ou ao deitar para otimização; Após utilização guardar durante um máximo de 6 semanas; Solução límpida e incolor.

Tipo de Insulina	Nome Comercial	Substância ativa	Administração	Pico	Duração	Observações
Lenta (Basal)	Tresiba	Degludec	1x/dia (flexível)	-	24 horas	Duração >42h; Flexível administração de 8-40 horas entre as doses; Após utilização guardar durante um máximo de 8 semanas; Solução límpida e incolor.
Mistura	Novomix 30	Aspártico cristalizada + protamina	2x/dia imediatamente com a refeição	1-4 horas	24 horas	Mistura de ação dupla; Suspensão branca (turva): agitar antes de administrar.
	Humalog Mix 25	Lispro + Lispro Protamina	2x/dia pouco tempo antes das refeições	2-3 horas	15 horas	Mistura de ação dupla; Conservado durante um máximo de 6 semanas; Suspensão branca (turva): agitar antes de administrar.
	Mixtard 30 Penfill	Insulina solúvel + Insulina isofano (NPH)	1-2x/dia, entre 30 min antes da refeição	2-8 horas	24 horas	Mistura de ação dupla; Conservado durante um máximo de 6 semanas; Suspensão branca (turva): agitar antes de administrar.

Notas gerais de utilização

- Conservar em frigorífico antes da primeira utilização e não congelar.
- No geral, conservar até um máximo de 4 semanas, a uma temperatura inferior a 25°C.
- Proteger da luz direta.
- Administrar na parte superior do braço, na coxa ou abdómen.
- Evitar cicatrizes, tatuagens e lesões
- Escolher agulhas mais curto possível (4 recomendado).
- Largura da agulha (gauge), maior número mais fina.
- Injetar em prega subcutânea para evitar injeção intramuscular, principalmente em agulhas >5 mm.
- Manter a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos.
- Administrar num ângulo de 90°.
- Apelar à troca de agulha por utilização e à não partilha de agulhas e canetas.
- Alertar monitorização glicemia com risco de hipoglicemia (sintomas: Dor de cabeça; fala lenta e arrastada; batimento rápido do coração; suores frios; pele fria e pálida; sensação de má disposição; sensação de muita fome).

- [1] Novo Nordisk A/S. Fiasp 100 unidades/ml FlexTouch solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-01-2017 pelo INFARMED). Dinamarca; 2017
- [2] Novo Nordisk A/S. NovoRapid FlexPen 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-04-2009 pelo INFARMED). Dinamarca; 2009
- [3] Eli Lilly Nederland B.V. Lyumjev 100 unidades/ml KwikPen solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 24-03-2020 pelo INFARMED). Países Baixos; 2020
- [4] Eli Lilly Nederland B.V. Humalog 100 unidades/ml KwikPen, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-04-2006 pelo INFARMED). Holanda; 2006
- [5] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solução injetável numa caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 20-08-2009 pelo INFARMED). Alemanha; 2009
- [6] Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. Humulin Regular 100 UI/ml solução injetável em cartucho: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-08-2020 pelo INFARMED). Lisboa; 2009
- [7] Novo Nordisk A/S. Actrapid FlexPen 100 unidades internacionais/ml solução injetável numa caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-09-2007 pelo INFARMED). Dinamarca; 2007
- [8] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Lantus SoloStar 100 unidades/ml solução injetável numa caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-02-2015 pelo INFARMED). Alemanha; 2015
- [9] Eli Lilly Nederland B.V. ABASAGLAR 100 unidades/ml KwikPen solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 25-07-2019 pelo INFARMED). Holanda; 2019
- [10] Biosimilar Collaborations Ireland Limited. Semglee 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-02-2023 pelo INFARMED). Dublin; 2023
- [11] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Toujeo SoloStar 300 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-02-2015 pelo INFARMED). Alemanha; 2017
- [12] Novo Nordisk A/S. Levemir FlexPen 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 16-04-2009 pelo INFARMED). Dinamarca; 2009
- [13] Novo Nordisk A/S. Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-09-2017 pelo INFARMED). Dinamarca; 2009
- [14] Novo Nordisk A/S. NovoMix 30 Penfill 100 U/ml, suspensão injectável num cartucho: resumo das características do medicamento (aprovado em 29-01-2001 pelo INFARMED). Dinamarca; 2001

- [15] Eli Lilly Nederland B.V. Humalog Mix25 100 unidades/ml KwikPen, suspensão injectável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-04-2006 pelo INFARMED). Holanda; 2006
- [16] Novo Nordisk A/S. Mixtard 30 FlexPen 100 unidades internacionais/ml suspensão injectável numa caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-09-2007 pelo INFARMED). Dinamarca; 2007
- [17] Klonoff DC, Berard L, Franco DR, Gentile S, Gomez OV, Hussein Z, et al. Advance Insulin Injection Technique and Education With FITTER Forward Expert Recommendations. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 Jul 14];100(4):682–99. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(25\)00030-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(25)00030-8/fulltext)

CANETAS NÃO-INSULÍNICAS (Agonistas do GLP-1 e GIP)

Nome comercial	Substância ativa	Posologia	Indicação principal	Observações
Ozempic	Semaglutido (0,25mg; 0,5mg; 1mg)	1x/semana (SC)	Diabetes tipo 2	Dose inicial 0,25 mg ↑ progressiva, a cada 4 semanas; Após utilização conservar durante um máximo de 6 semanas (4 doses) ou 8 semanas (8 doses) <30°C ou no frigorífico.
Trulicity	Dulaglutido (0,75mg; 1,5mg)	1x/semana (SC)	Diabetes tipo 2	Dose fixa por caneta; Após utilização conservar durante um máximo 14 dias <30°C.
Victoza	Liraglutido (6mg)	1x/dia (SC)	Diabetes tipo 2	Início gradual (0,6 mg → 1,2 mg → 1,8 mg); Após utilização conservar durante um máximo de 1 mês.
Mounjaro	Tirzepatida (2,5mg; 5mg; 7,5mg; 10mg; 12,5mg; 15mg)	1x/semana (SC)	Diabetes tipo 2	Agonista duplo GLP-1 e GIP; Após utilização conservar durante um máximo de 30 dias.

Notas gerais de utilização

- Conservar em frigorífico antes da primeira utilização, não congelar e proteger da luz direta.
- Administrar na parte superior do braço, na coxa ou abdómen.
- Evitar cicatrizes, tatuagens e lesões.
- Guardar a caneta sem a agulha colocada.
- Escolher agulhas mais curto possível (4 recomendado).
- Largura da agulha (gauge), maior número mais fina.
- Injetar em prega subcutânea para evitar injeção intramuscular, principalmente em agulhas >5 mm.
- Manter a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos.
- Administrar num ângulo de 90°.
- Apelar à troca de agulha por utilização e à não partilha de agulhas e canetas

- [1] Novo Nordisk A/S. Ozempic 0,25 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-09-2022 pelo INFARMED). Dinamarca. 2022
- [2] Eli Lilly Nederland B.V. Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-08-2019 pelo INFARMED). Países Baixos. 2019
- [3] Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-04-2014 pelo INFARMED). Dinamarca. 2014
- [4] Eli Lilly Nederland B.V. Mounjaro 2,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-09-2022 pelo INFARMED). Países Baixos. 2022
- [5] Hirsch LJ, Strauss KW. The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jul 15];37(3):227–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6640874/>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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